

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Prothromplex 600 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: humant protrombinkompleks

Prothromplex er et pulver beregnet for oppløsning til intravenøs bruk. Hvert hetteglass inneholder nominelt følgende IE av humane koagulasjonsfaktorer.

|                              | Pr. hetteglass<br>IE | Etter rekonstitusjon<br>i 20 ml sterilt vann til<br>injeksjonsvæsker<br>IE/ml |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Human koagulasjonsfaktor II  | 450 - 850            | 22,5 – 42,5                                                                   |
| Human koagulasjonsfaktor VII | 500                  | 25                                                                            |
| Human koagulasjonsfaktor IX  | 600                  | 30                                                                            |
| Human koagulasjonsfaktor X   | 600                  | 30                                                                            |

Det totale proteininnholdet pr. hetteglass er 300–750 mg. Preparatet har en spesifikk aktivitet på minst 0,6 IE/mg i forhold til faktor IX-aktiviteten.

Ett hetteglass inneholder minst 400 IE protein C som har blitt rensset sammen med blodkoagulasjonsfaktorene.

Aktiviteten (IE) til faktor IX er fastslått ved ettrinnskoagulasjonstesten beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons (WHOs) internasjonale standard for faktor IX-konsentrater.

Aktiviteten (IE) til faktor II, faktor VII og faktor X er fastslått ved den kromogene analysen beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons internasjonale standarder for faktor II-, faktor VII- og faktor X-konsentrater.

Aktiviteten (IE) til protein C er fastslått ved hjelp av den kromogene analysen beskrevet i Den europeiske farmakopé, som er kalibrert mot Verdens helseorganisasjons internasjonale standard for protein C-konsentrater.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Prothromplex inneholder 81,7 mg natrium pr. hetteglass.

Videre inneholder hvert hetteglass heparinnatrium (maks. 0,5 IE/IE faktor IX).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til lysegult, frysetørret, pulveraktig eller fast tørt stoff.

Oppløsningsmiddel: Sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Etter rekonstituering er pH i oppløsningen 6,5 til 7,5, og osmolaliteten er ikke lavere enn 240 mosm/kg. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

- Behandling av blødning og perioperativ profylakse av blødning ved ervervet mangel på protrombinkomplekskoagulasjonsfaktorer, som ved mangel forårsaket av behandling med vitamin K-antagonister eller ved overdosering med vitamin K-antagonister, når hurtig korreksjon av mangelen er nødvendig.
- Behandling og perioperativ profylakse av blødninger ved medfødt mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer, når rensset spesifikt koagulasjonsfaktorkonsentrat ikke er tilgjengelig.

Prothromplex 600 IE er indisert til voksne. Det er utilstrekkelige pediatriske data for å anbefale administrasjon av Prothromplex 600 IE til barn.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Med unntak av behandling av blødning og profylaktisk perioperativ blødning under vitamin-K antagonist-behandling, er kun generelle retningslinjer for dosering angitt nedenfor.

Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer. Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av koagulasjonssykdommen, av blødningens lokalisering og omfang, samt av pasientens kliniske tilstand. Dosering og doseringshyppighet bør beregnes individuelt for hver pasient. Doseringsintervall må tilpasses de forskjellige sirkulerende halveringstidene til de ulike koagulasjonsfaktorene i protrombinkomplekset (se pkt. 5.2).

Individuell dosering kan kun identifiseres på grunnlag av regelmessige bestemmelser av de individuelle koagulasjonsfaktorenes plasmanivåer eller på grunnlag av den generelle testen av protrombinkompleksnivået (f.eks. Quick-tid verdi, INR, protrombintid) og kontinuerlig overvåking av pasientens kliniske tilstand.

Ved omfattende kirurgiske inngrep er det viktig med nøyaktig monitorering av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av koagulasjonstester (spesifikke tester av koagulasjonsfaktorene og/eller generelle tester av protrombinkompleksnivået).

*Blødning og perioperativ profylakse av blødning under behandling med vitamin K-antagonist:*

Ved alvorlige blødninger, eller før operasjoner med høy risiko for blødninger bør målsetting være å ha normale verdier (Quick-tid verdi 100 %, INR 1,0).

Følgende tommelfingerregel gjelder: 1 IE faktor IX/kg kroppsvekt øker Quick-tids verdien med omtrent 1 %.

Dersom administreringen av Prothromplex 600 IE er basert på INR-målingen, vil dosen avhenge av INR før behandling og INR-målet.

Doseringen i tabellen nedenfor skal følges i henhold til anbefalingen som er gjort i publikasjonen Makris et al 2001<sup>1)</sup>

| <b>Dosering av Prothromplex 600 IE i henhold til initial INR måling</b> |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>INR</b>                                                              | <b>Dose, IE/kg (IE referer til faktor IX)</b> |
| 2,0-3,9                                                                 | 25                                            |
| 4,0-6,0                                                                 | 35                                            |
| > 6,0                                                                   | 50                                            |

Korrigeringen av forverret hemostase, induert av vitamin K antagonist vedvarer i ca. 6-8 timer. Effektene av vitamin K, hvis administrert samtidig, er imidlertid vanligvis oppnådd innen 4-6 timer. Gjentatt behandling med humant protrombin kompleks er derfor vanligvis ikke nødvendig når vitamin K har blitt administrert.

Siden disse anbefalingene er empiriske, og recovery samt varigheten av effekt kan variere, er overvåking av INR obligatorisk under behandling.

*Blødning og perioperativ profylakse ved medfødt mangel på enhver vitamin K-avhengig koagulasjonsfaktor når spesifikt koagulasjonsfaktorpreparat ikke er tilgjengelig:*

Beregnet nødvendig dose for behandling er basert på det empiriske funnet, at ca. 1 IE av faktor VII eller faktor IX per kg kroppsvekt øker plasma faktor IX aktiviteten med ca. 0,015 IE/ml og 1 IE per kg kroppsvekt av faktor VII med ca. 0,024 IE/ml. En IE av faktor II eller X per kg kroppsvekt øker plasma faktor II eller faktor X aktiviteten med 0,021 IE/ml<sup>2</sup>.

Dosen av en administrert spesifikk faktor er oppgitt i internasjonale enheter (IE), som er relatert til den gjeldende standarden for hver faktor fra Verdens helseorganisasjon (WHO). Aktiviteten til en spesifikk koagulasjonsfaktor er enten oppgitt som en prosent (i forhold til normalt humant plasma) eller i Internasjonale Enheter (i forhold til den internasjonale standarden for spesifikke faktorkonsentrater).

Én Internasjonal Enhet (IE) av en koagulasjonsfaktoraktivitet er ekvivalent til mengden i én ml med normalt humant plasma.

For eksempel er utregningen av den nødvendige doseringen av faktor X basert på det empiriske funnet at 1 Internasjonal Enhet (IE) av faktor X per kg kroppsvekt øker plasma faktor X aktiviteten med 0,017 IE/ml. Den nødvendige doseringen bestemmes ved bruk av følgende formel:

**Nødvendige enheter = kroppsvekt (kg) × ønsket faktor X økning (IE/ml) × 60**  
hvor 60 (ml/kg) er resiprok av den estimerte recovery.

Hvis individuell recovery er kjent, skal den verdien brukes i utregningen.

*Maksimal enkeltdose:*

For å korrigere INR, er det ikke nødvendig å overstige dosen på 50 IE/kg. Dersom alvorligheten av blødningen krever en høyere dose, må nytte/risiko evalueres av behandlende lege.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten ved bruk av Prothromplex 600 IE hos pediatriske pasienter er ikke fastslått i kliniske studier.

<sup>1</sup> Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation. Br. J. Haematol. 2001; 114: 271-280. (Baxter RefID: 39167)

<sup>2</sup> Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I, Pharmakokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2007; 98(4): 790-797.

#### Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Prothromplex 600 IE skal administreres sakte intravenøst. Det anbefales å ikke administrere mer enn 2 ml pr. minutt (60 IE/min).

For instruksjoner om rekonstitusjon av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent allergi mot heparin eller kjent heparin-indusert trombocytopeni.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Man bør rådføre seg med en spesialist med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer.

Hos pasienter med ervervet mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (f.eks. fremkalt ved behandling med vitamin K-antagonister) bør Prothromplex 600 IE kun brukes når det er nødvendig med rask korrigering av protrombinkompleksnivåene, som ved kraftig blødning eller ved akutt kirurgi. I andre tilfeller vil det normalt være tilstrekkelig å redusere dosen av vitamin K-antagonist og/eller administrere vitamin K.

Pasienter som får behandling med en vitamin K-antagonist, kan ha en underliggende hyperkoagulasjonstendens, som kan bli forsterket ved infusjon av humant protrombinkompleks.

Ved medfødt mangel på en vitamin K-avhengig faktor bør spesifikt koagulasjonsfaktorpreparat brukes når det er tilgjengelig.

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk, har vært rapportert for Prothromplex 600 IE.

Hvis allergiske eller anafylaktiske reaksjoner inntreffer, må injeksjonen/infusjon avbrytes umiddelbart. Ved sjokk, skal dette behandles i samsvar med den medisinske standardbehandlingen for sjokk.

##### Tromboemboli, DIC, fibrinolyse

Det er en risiko for trombose og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) når pasienter, med enten medfødt eller ervervet mangel, blir behandlet med humant protrombinkomplekskonsentrater, inkludert Prothromplex, spesielt ved gjentatt dosering.

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser inkludert mykardinfarkt, cerebrovaskulær hendelse (f. eks. slag), lungeemboli samt DIC har vært rapportert med Prothromplex 600 IE.

Risikoen kan være høyere ved behandling av kun F-VII mangel, siden de andre vitamin k-avhengige koagulasjonsfaktorene med lenger halveringstid, kan akkumulere til nivåer betraktelig høyere enn normalt. Pasienter som får humane protrombinkomplekskonsentrater skal observeres nøye mht. tegn og symptomer på intravaskulær koagulasjon eller trombose.

På grunn av risikoen for tromboemboliske komplikasjoner, skal særlig nøye observasjon gjøres når protrombinkomplekskonsentrater gis til

- Pasienter med kjent koronar hjertesykdom
- Pasienter med leversykdom

- Pre- eller postoperative pasienter
- Nyfødte eller
- Andre pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser eller disseminert intravaskulær koagulasjon

I hver av disse situasjonene, skal den potensielle fordelene av behandlingen veies opp mot risikoen for disse komplikasjonene.

#### Virussikkerhet

Standard tiltak for å hindre infeksjoner som kan overføres av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, inkluderer utvelgelse av donorer, testing av enkeltdonasjoner og av plasma-pooler for spesifikke infeksjonsmarkører, samt iverksetting av effektive produksjonstrinn for å inaktivere/fjerne virus. Man kan allikevel ikke fullstendig utelukke muligheten for infeksjøs sykdommer, som skyldes overføring av smittestoffer, når det benyttes legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus eller andre patogener.

Tiltakene anses som effektive for innkapslede virus som HIV, HBV og HCV samt mot det ikke-innkapslede HAV-viruset.

Tiltakene kan være av begrenset verdi mot ikke-innkapslede virus som parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide kvinner (føtal infeksjon) og for personer med immunsvikt eller økt erytropoiese (f. eks. hemolytisk anemi).

Det skal vurderes egnet vaksinerings (hepatitt A og B) når et legemiddel fremstilt av humant blod eller plasma administreres regelmessig/gjentagende.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder 81,7 mg natrium pr. hetteglass eller 0,14 mg natrium per internasjonale enhet. Dette tilsvarer 4,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Heparin

Heparin kan forårsake allergiske reaksjoner og reduserte blodcelleverdier, noe som kan påvirke blodlevringssystemet. Pasienter som har hatt heparin-induserte allergiske reaksjoner, bør unngå bruk av legemidler som inneholder heparin.

#### Pediatrisk populasjon:

Det er utilstrekkelige data for å anbefale administrasjon av Prothromplex 600 IE hos barn.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Humane protrombinkomplekspreparater nøytraliserer effekten av vitamin K-antagonist behandling.

Ingen interaksjonsstudier er utført.

#### Interferens med biologisk testing:

Når det tas koagulasjonstester som er følsomme for heparin hos pasienter som får høye doser av humant protrombinkompleks, må heparin som en bestanddel av administrert produkt, tas i betraktning.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Virkningene av Prothromplex 600 IE på fertilitet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier.

Sikkerheten til humant protrombinkompleks for bruk under graviditet og amming hos mennesker er ikke fastslått.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av Prothromplex 600 IE hos gravide eller ammende.

Dyrestudier er ikke egnet til å vurdere sikkerheten mht. svangerskapsforløp, embryo-/ fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Prothromplex 600 IE skal derfor brukes under graviditet og amming kun hvis det er klart indisert.

Se avsnitt 4.4 for informasjon om risiko for parvovirus B19 infeksjon hos gravide kvinner.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke utført studier på effekter på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Substitusjonsbehandling med humane protrombinkomplekskonsentrater, inkludert behandling med Prothromplex 600 IE, kan føre til dannelsen av sirkulerende antistoffer som hemmer en eller flere av de humane protrombinkompleksfaktorene. Dersom slike inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere seg som en dårlig klinisk respons.

Det er en risiko for tromboemboliske episoder etter administrasjon av humant protrombinkompleks (se pkt. 4.4).

For sikkerhet i forhold til overførbare stoffer, se pkt. 4.4.

##### Tabell over bivirkninger

Akutt myokardinfarkt, venøs trombose og pyreksi angitt i bivirkningstabellen nedenfor, er blitt rapportert i en klinisk studie med Prothromplex 600 IE ved oral antikoagulant reversering hos pasienter (n=61) med ervervet mangel på prothrombin kompleks koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX, X). De andre bivirkningene inkludert i tabellen er blitt rapportert kun fra erfaring etter markedsføring, og hyppighetskategorien ble angitt etter statistikk basert på antagelsen av at hver bivirkning kunne ha forekommet i den kliniske studien med 61 pasienter.

Bivirkninger av behandling med Prothromplex 600 IE er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser (versjon 15.1). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| <b>Organklasser</b>                    | <b>Bivirkning</b>                                                                                                             | <b>Hyppighet</b> |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Disseminert intravaskulær koagulasjon, inhibitor mot en eller flere av protrombinkompleksfaktorene (faktorer II, VII, IX, X)* | Vanlige          |
| Forstyrrelser i immunsystemet          | Anafylaktisk sjokk<br>Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhet                                                                     | Vanlige          |
| Nevrologiske sykdommer                 | Cerebrovaskulær hendelse<br>Hodepine                                                                                          | Vanlige          |
| Hjertesykdommer                        | Hjertesvikt<br>Akutt myokardinfarkt**<br>Takykardi                                                                            | Vanlige          |
| Karsykdommer                           | Arteriell trombose<br>Venøs trombose**<br>Hypotensjon                                                                         | Vanlige          |

|                                                           |                                                 |         |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|
|                                                           | Rødme                                           |         |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Lungeemboli<br>Dyspné<br>Hvesing                | Vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Brekninger<br>Kvalme                            | Vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Urtikaria<br>Erytematøst hudutslett<br>Pruritus | Vanlige |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Nefrotisk syndrom                               | Vanlige |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Feber**                                         | Vanlige |

Utvikling hos pasienter med medfødte mangelfaktorer

\*\* Rapportert fra klinisk studie.

#### Klassereaksjoner

Hud- og underhudssykdommer: Angioødem, parestesi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Reaksjon på infusjonsstedet

Nevrologiske sykdommer: Letargi

Psykiatriske lidelser: Rastløshet

#### Pediatrisk populasjon

For informasjon om den pедиатriske populasjonen, se pkt 4.2.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Bruk av høye doser av humane plasma protrombinkomplekspreparater er blitt assosiert med tilfeller av myokardinfarkt, disseminert intravaskulær koagulasjon, venetrombose og lungeemboli. Overdosering medfører derfor økt risiko for utvikling av tromboemboliske komplikasjoner eller disseminert intravaskulær koagulasjon.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, koagulasjonsfaktor IX, II, VII og X i kombinasjon, ATC-kode: B02BD01.

Koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X syntetiseres i leveren ved hjelp av vitamin K og kalles normalt protrombinkomplekset.

Faktor VII er zymogenet til den aktive serinprotease faktoren VIIa, som starter det ekstrinsiske blodkoagulasjonssystemet. Vevsfaktoren/faktor VIIa-komplekset aktiverer koagulasjonsfaktorene X og IX, og danner faktorene IXa og Xa. Videre i koagulasjonskaskaden aktiveres protrombin (faktor II) og omdannes til trombin. Ved hjelp av trombin omdannes fibrinogen til fibrin, som resulterer i dannelse av blodkoagel. Normal dannelse av trombin er også helt nødvendig for trombocyttfunksjonen som del av den primære hemostasen.

Isolert alvorlig faktor VII-mangel fører til redusert trombindannelse og en blødningstendens på grunn av nedsatt fibrindannelse og nedsatt primær hemostase. Isolert faktor IX-mangel er en av de klassiske hemofilisykdommene (hemofili B). Isolert mangel på faktorene II eller X er svært sjelden, men kan i alvorlige tilfeller forårsake en blødningstendens lik den som er sett ved klassisk hemofili.

Ervervede mangler av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene forekommer under behandling med vitamin K-antagonister. Hvis mangelen blir alvorlig fører det til alvorlig blødningstendens karakterisert ved retroperitoneale eller cerebrale blødninger heller enn av blødninger i muskler og ledd. Alvorlig leversvikt fører også til tydelig reduserte nivåer av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer og en klinisk blødningstendens, som likevel ofte er kompleks på grunn av en samtidig forekommende, mild intravaskulær koagulasjon, lave trombocyttnivåer, mangel på koagulasjonsinhibitorer og forstyrret fibrinolyse.

Administreringen av humane protrombinkomplekskonsentrater fører til en økning i plasmanivåene av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene og kan midlertidig korrigere koagulasjonsforstyrrelsen hos pasienter som mangler én eller flere av disse faktorene.

#### Pediatrisk populasjon:

Det er utilstrekkelige data for å anbefale administrasjon av Prothromplex 600 IE til barn.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

| <b>Koagulasjonsfaktor</b> | <b>Halveringstid</b> |
|---------------------------|----------------------|
| Faktor II                 | 40–60 timer          |
| Faktor VII                | 3–5 timer            |
| Faktor IX                 | 16–30 timer          |
| Faktor X                  | 30–60 timer          |

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Faktorene i humant protrombinkompleks (i et konsentrat) er normale bestanddeler i humant plasma og oppfører seg som endogene koagulasjonsfaktorer.

Fordi høyere doser fører til økt volum, har toksisitetstesting etter en enkelt administrering ingen signifikans.

Toksisitetsstudier etter gjentatt administrering i dyreforsøk er ikke mulig, da det forekommer interferens gjennom utviklingen av antistoffer mot heterologe proteiner.

Siden humane koagulasjonsfaktorer ikke anses som karsinogene eller mutagene, er ikke eksperimentelle studier, særlig hos heterologe arter, vurdert som nødvendig.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Pulver:           Natriumklorid  
                  Natriumsitratdihydrat  
                  Heparinnatrium, ikke mer enn 0,2-0,5 IE/IE FIX  
                  Antitrombin III 15–30 IE pr. hetteglass (0,75–1,5 IE/ml)

Oppløsningsmiddel:   Sterilt vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. For rekonstitusjon: kun det vedlagte rekonstitusjonssettet skal brukes, og for injeksjon/infusjon skal kun det vedlagte injeksjons-/infusjonssettet brukes. Dette fordi behandlingsfeil kan forekomme som en konsekvens av adsorpsjon av koagulasjonsfaktor til den indre overflaten av noen injeksjons-/infusjonsutstyr.

Som med alle koagulasjonsfaktorpreparater kan legemidlets effekt og toleranse bli redusert dersom det blandes med andre legemidler. Skylling av venetilgangen med isoton saltvannsoppløsning før og etter administrering av Prothromplex 600 IE anbefales.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Produktet kan oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en periode på inntil seks måneder innenfor den angitte holdbarhetstiden. Starten og slutten av oppbevaring i romtemperatur bør noteres på pakningen. Etter oppbevaring i romtemperatur, skal Prothromplex 600 IE ikke settes tilbake i kjøleskap (2 °C til 8 °C), men det må brukes innen seks måneder eller kastes.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for tre timer ved 20–25 °C.

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør Prothromplex 600 IE brukes umiddelbart etter rekonstitusjon fordi preparatet ikke inneholder noen konserveringsmidler. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og –forhold før bruk brukerens ansvar. Ikke sett den rekonstituerte oppløsningen tilbake i kjøleskapet.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaring etter rekonstitusjon av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pulveret leveres i hetteglass laget av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk klasse II).

Oppløsningsvæsken leveres i hetteglass laget av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk klasse I). Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med oppløsningsvæske er forseglet med propper av butylgummi.

#### Innholdet i pakningen:

1 hetteglass med Prothromplex 600 IE – pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker

1 trippelsett (luftekanyle, butterflykanyle og engangskanyle)

1 overføringskanyle

1 filterkanyle

**Pakningsstørrelse:** 1 x 600 IE

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun det vedlagte rekonstitusjonssettet skal brukes til rekonstitusjon.

Prothromplex 600 IE må kun rekonstitueres umiddelbart før administrering. Oppløsningen er klar eller lett opaliserende. Blakkete oppløsninger eller oppløsninger med utfellinger skal kastes.

#### Rekonstitusjon av pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning:

Bruk aseptisk teknikk.

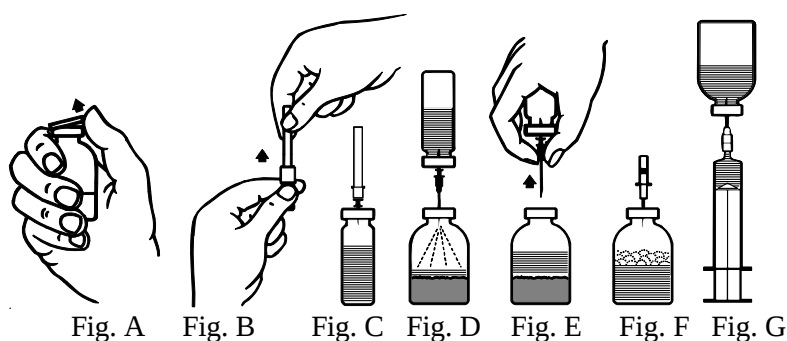
1. Varm opp det uåpnede hetteglasset med oppløsningsvæsken (sterilt vann til injeksjonsvæsker) til romtemperatur eller kroppstemperatur (maksimalt 37 °C).
2. Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset med pulveret og hetteglasset med oppløsningsvæsken (fig. A), og rengjør gummiproppene på begge hetteglassene.
3. Fjern beskyttelseshetten på den ene enden av den vedlagte overføringskanylen ved å vri den rundt. Stikk kanylen gjennom gummiproppen på hetteglasset med oppløsningsvæsken (fig. B og C).
4. Fjern beskyttelseshetten fra den andre enden av overføringskanylen. Pass på ikke å berøre den eksponerte enden.
5. Snu hetteglasset med oppløsningsvæsken opp-ned over hetteglasset med pulveret og stikk enden av overføringskanylen gjennom gummiproppen på hetteglasset med pulveret (fig. D). Oppløsningsvæsken vil bli trukket inn i hetteglasset med pulveret ved hjelp av vakum.
6. Koble de to hetteglassene fra hverandre ved å fjerne overføringskanylen sammen med hetteglasset med oppløsningsvæsken fra hetteglasset med pulveret (fig. E). Roter forsiktig hetteglasset med pulveret slik at pulveret løser seg opp fortere.
7. Når pulveret er fullstendig oppløst, stikk inn den vedlagte luftekanylen (fig. F), og eventuelt skum vil løse seg opp. Fjern luftekanylen.

#### Injeksjon / infusjon:

Bruk aseptisk teknikk.

Før administrasjon skal rekonstituert oppløsning alltid kontrolleres visuelt for flytende partikler eller misfarging.

1. Fjern beskyttelseshetten fra den ene enden av den vedlagte filterkanylen ved å vri den rundt, og sett deretter kanylen på en steril engangssprøyte. Trekk oppløsningen inn i sprøyten (fig. G).
2. Fjern filterkanylen fra sprøyten, og administrer oppløsningen sakte intravenøst (maksimal infusjons-/injeksjonshastighet: 2 ml pr. minutt).



Etter administrering kastes alle uforseglede kanyler sammen med sprøyten og/eller infusjonssettet i pakningen, slik at andre personer ikke utsettes for risiko.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østerrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

10-7482

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.09.2010

Dato for siste fornyelse: 12.12.2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

01.03.2022