

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Prothromplex 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humaan protrombinecomplex

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prothromplex 500 IE en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Prothromplex 500 IE en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Prothromplex 500 IE is een preparaat gemaakt van menselijk plasma (het vloeibare deel van bloed). Het bevat de bloedstollingsfactoren II, VII, IX en X (protrombinecomplex-stollingsfactoren) en proteïne C.

Deze stollingsfactoren zijn afhankelijk van vitamine K en spelen net als vitamine K een belangrijke rol bij de bloedstolling. Wanneer een tekort aan een van deze factoren bestaat, stolt het bloed niet zo snel als gewoonlijk, wat leidt tot een verhoogde bloedingsneiging.

Prothromplex 500 IE wordt gebruikt voor:

- behandeling van bloedingen
- voorkomen van bloedingen direct voor of na een chirurgische ingreep
- de aandoeningen genaamd ‘verworven deficiëntie’ en ‘aangeboren deficiëntie’ van stollingsfactoren.

Verworven deficiëntie:

U kunt een tekort ontwikkelen aan van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (verworven deficiëntie), bijvoorbeeld omdat u wordt behandeld met of een overdosis krijgt toegediend van medicijnen die het effect van vitamine K verlagen (zogenaamde vitamine K-antagonisten).

Aangeboren deficiëntie:

Als u met een tekort wordt geboren (aangeboren deficiëntie), kan dit medicijn u direct voor of na een chirurgische ingreep worden toegediend als het juiste concentraat voor de desbetreffende factor niet beschikbaar is.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor stollingsfactoren of één van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U heeft of er is een vermoeden dat u een door heparine veroorzaakt tekort heeft aan aantal bloedplaatjes, de cellen die een belangrijke rol spelen in bloedstolling (heparine-geïnduceerde trombocytopenie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts voordat dit medicijn wordt gebruikt:

- Het is mogelijk dat u een ernstige plotselinge allergische reactie (anafylactische reactie) ontwikkelt voor dit medicijn. Dergelijke allergische reacties zijn gemeld bij gebruik van dit medicijn. Meer informatie over de vroege tekenen van een dergelijke allergische reactie vindt u in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".
- U heeft een *verworven deficiëntie* van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. Deze verworven deficiëntie wordt mogelijk veroorzaakt door behandeling met medicijnen die bloedstolling neutraliseren door remming van vitamine K. In dit geval moet dit medicijn alleen worden toegediend als snelle correctie van de concentratie stollingsfactoren van het protrombinecomplex is vereist, bijvoorbeeld bij ernstige bloedingen of spoedoperaties. In alle andere gevallen is vermindering van de dosis vitamine K-antagonisten of toediening van vitamine K meestal voldoende.
- U gebruikt *medicijnen die bloedstolling tegengaan* (vitamine K-antagonisten). U heeft mogelijk een verhoogde neiging tot bloedstolling die kan toenemen door infusie van humaan protrombinecomplex-concentraat.
- U heeft een *aangeboren deficiëntie* van een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor. In dat geval krijgt u van uw arts een specifiek individueel stollingsfactorconcentraat toegediend, indien beschikbaar.
- U wordt behandeld met een protrombinecomplex-concentraat, met name wanneer u dit herhaaldelijk toegediend krijgt, omdat bloedstolsels (trombose) kunnen ontstaan en in de bloedbaan terecht kunnen komen (embolie).
- U heeft een verhoogde kans dat bij u bloedstolsels ontstaan, als u tot een van de volgende patiëntgroepen behoort:
 - patiënten met een coronaire vaatziekte of hartinfarct,
 - patiënten met leverziekte,
 - pre- of postoperatieve patiënten,
 - pasgeborenen,
 - patiënten met risico op bloedstolsels (trombo-embolische complicaties) of bloedstolselvorming in het hele lichaam (uitgezaaide intravasculaire stolling (DIS)).

In elke situatie moeten per patiënt de voordelen van behandeling met dit medicijn worden afgewogen tegen een mogelijk risico op deze complicaties.

Terugvinden herkomst

Het wordt sterk aanbevolen om elke keer dat u een dosis van dit medicijn ontvangt, de naam en het lotnummer van het product vast te leggen om een dossier van de gebruikte lots bij te houden.

Virusveiligheid

Wanneer medicijnen bereid worden uit humaan bloed of plasma, zijn bepaalde maatregelen genomen om infecties te voorkomen die op patiënten overgedragen worden. Tot deze maatregelen behoren:

- een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om mogelijke dragers van infecties uit te sluiten
- tests op tekenen van virussen/infecties bij elke donatie en plasmapool
- stappen in het bloed- en plasmaverwerkingsproces opnemen waarmee virussen kunnen worden geïnactiveerd of verwijderd.

Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van een infectie niet helemaal worden uitgesloten wanneer medicijnen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere soorten infecties.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus, en tegen het niet-ingekapselde hepatitis A-virus.

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-ingekapselde virussen zoals parvovirus-B19. Een parvovirus-B19-infectie kan ernstig zijn

- voor zwangere vrouwen (infectie van het ongeboren kind) en
- voor personen met een verzwakt immuunsysteem of bepaalde vormen van anemie (bloedarmoede; zoals sikkelcelziekte of hemolytische anemie).

Uw arts kan u vaccinatie tegen hepatitis A en B aanraden als u regelmatig of herhaaldelijk protrombinecomplex-concentraten afgeleid uit menselijk plasma krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van dit medicijn bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Prothromplex 500 IE nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel uw arts als u medicijnen gebruikt die bloedstolling tegengaan (vitamine K-antagonisten). U heeft mogelijk een verhoogde neiging tot bloedstolling die kan toenemen door infusie van humaan protrombinecomplex-concentraat.

Interferentie met biologische tests:

Bij de uitvoering van stollingstests die gevoelig zijn voor heparine bij patiënten die hoge doses humaan protrombinecomplex krijgen, moet de heparine als bestanddeel van het toegediende product in aanmerking worden genomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat dit medicijn wordt gebruikt.

Dit medicijn mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is.

Er is geen informatie over de effecten van dit medicijn op de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen onderzoeken naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

Prothromplex 500 IE bevat natrium en heparine

Dit medicijn bevat 68 mg natrium per injectieflacon of 0,14 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per Internationale Eenheid. Dit komt overeen met 3,4 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Heparine kan allergische reacties en een daling in het aantal bloedcellen veroorzaken, wat het bloedstollingssysteem kan aantasten. Patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reacties door heparine moeten het gebruik van medicijnen met heparine vermijden.

3. Hoe wordt dit medicijn gebruikt?

Uw behandeling moet worden gestart, toegediend en gevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van stollingsstoornissen.

De aanbevolen dosering van dit medicijn en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van diverse factoren, zoals lichaamsgewicht, de mate en ernst van uw ziekte, plaats en ernst van de bloeding of de noodzaak om bloeding te voorkomen bij chirurgische ingrepen.

De arts bepaalt welke dosering u nodig heeft en controleert regelmatig de bloedstolling en uw klinische toestand (zie rubriek "*De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*").

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening.

Dit medicijn wordt toegediend onder supervisie van een arts.

Na reconstitutie met het meegeleverde gesteriliseerd water voor injectie, wordt dit medicijn langzaam toegediend in een bloedvat (intraveneus). De snelheid van toediening is afhankelijk van uw welzijn en mag niet hoger zijn dan 2 ml per minuut (60 IE/min).

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de toediening van dit medicijn bij patiënten onder de 18 jaar aan te bevelen.

Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?

In het geval van overdosering bestaat het risico op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties of consumptiecoagulopathie.

Bij toediening van hoge doses humaan protrombinecomplex-concentraten, zijn hartinfarct, verhoogd verbruik van bloedplaatjes en stollingsfactoren met duidelijke stolselvorming in de bloedvaten (DIS, uitgezaaide intravasculaire stolling, consumptiecoagulopathie), veneuze trombose en longembolie waargenomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Zoals bij elke therapie met plasmaderivaten, bestaat de mogelijkheid dat u een plotse allergische reactie (anafylactische reactie) ontwikkelt. In individuele gevallen kan een ernstige overgevoeligheidsreactie ontstaan, waaronder shock.

Let daarom op mogelijke vroege tekenen van een allergische reactie, zoals:

- Erytheem (rood worden van de huid)
- huiduitslag
- galbulten op de huid (netelroos/urticaria)
- jeuken over het gehele lichaam
- zwelling van lippen en tong
- ademhalingsmoeilijkheden/dyspneu
- beklemd gevoel in de borst
- onwel gevoel
- duizeligheid
- bloeddrukval

Als u een of meer van deze symptomen opmerkt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen. Hij/zij zal de infusie meteen staken. Ernstige symptomen vereisen een onmiddellijke spoedbehandeling.

Patiënten die protrombinecomplex-concentraten (waaronder Prothromplex 500 IE) krijgen toegediend, kunnen weerstand (inhibitoren) ontwikkelen tegen een of meer stollingsfactoren met aansluitend inactivatie van de bloedstollingsfactoren. De aanwezigheid van dergelijke inhibitoren kan zich uiten als onvoldoende respons op de behandeling.

Tijdens behandeling met protrombinecomplex-concentraten kunnen bloedstolsels (trombose) ontstaan en in de bloedbaan terecht komen (embolie). Dit kan leiden tot complicaties, zoals een hartinfarct, verhoogd verbruik van bloedplaatjes en stollingsfactoren met duidelijke stolselvorming in de bloedvaten (consumptiecoagulopathie), obstructie van de bloedvaten door bloedstolsels (veneuze trombose) en obstructie van een bloedvat in de longen door een bloedstolsel (longinfarct).

Bij gebruik van dit medicijn kunnen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers de volgende bijwerkingen optreden:

- Bloedstolselvorming in het hele lichaam (uitgezaaide intravasculaire stolling), weerstand (inhibitoren) tegen een of meer van de protrombinecomplex factoren (factoren II, VII, IX, X)
- Ernstige plotse allergische reactie (anafylactische shock), anafylactische reactie, overgevoeligheid, beroerte, hoofdpijn
- Hartaanval (acuut myocardinfarct), hartkloppingen (tachycardie)
- Arteriële trombose, veneuze trombose, bloeddrukval (hypotensie), rood worden van de huid (blozen)

- Occlusie van een bloedvat in de longen door een bloedstolsel (longembolie), moeilijk ademen, kortademigheid (dyspneu), piepen van de ademhaling
- Braken, misselijkheid (nausea)
- Netelroos op het hele lichaam (urticaria), huiduitslag (erythemateuze uitslag), jeuken (pruritus)
- Een nieraandoening met symptomen zoals zwelling van de oogleden, gezicht en onderbenen, gepaard met gewichtstoename en eiwitverlies via de urine (nefrotisch syndroom)
- Koorts (pyrexie)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van andere protrombinecomplex-concentraten:

- Zwelling van gezicht, tong en lippen (angio-oedeem), branderig, prikkelend, jeukend of tintelend gevoel van de huid (paresthesie)
- Reactie op infuusplaats
- Lethargie (slaapzucht)
- Rusteloosheid

Het melden van bijwerkingen:

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de kartonnen doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Vóór de aangegeven uiterste houdbaarheidsdatum kan het product gedurende een aaneengesloten periode van maximaal zes maanden worden bewaard op kamertemperatuur (max. 25 °C). De aanvang en het einde van de bewaring op kamertemperatuur moeten op de verpakking genoteerd worden. Na bewaring op kamertemperatuur mag dit medicijn niet worden teruggeplaatst in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Vanaf bewaring op kamertemperatuur moet het product binnen zes maanden worden gebruikt of vernietigd.

De gebruiksklare oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

Poeder:

De stof is humaan protrombinecomplex dat bestaat uit de humane stollingsfactoren II, VII, IX en X, en proteïne C.

	Per injectieflacon [IE]	Na reconstitutie in 17 ml gesteriliseerd water voor injectie [IE/ml]
Humane stollingsfactor II	375 – 708	22,5 – 42,5
Humane stollingsfactor VII	417	25
Humane stollingsfactor IX	500	30
Humane stollingsfactor X	500	30

Een injectieflacon bevat ten minste 333 IE proteïne-C, mede gezuiverd met de bloedstollingsfactoren.

De andere stoffen in dit medicijn zijn natriumchloride, natriumcitraat, heparinenatrium (0,2 – 0,5 IE/IE factor IX), antitrombine III 12,5 – 25 IE per injectieflacon (0,75 – 1,5 IE/ml)

Oplosmiddel:

Gesteriliseerd water voor injectie.

Hoe ziet Prothromplex 500 IE eruit en hoeveel zit er in de verpakking?

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Prothromplex 500 IE is een witte tot lichtgele, gevriesdroogde poederachtige of compacte droge stof.

Na reconstitutie is de pH-waarde van de oplossing 6,5 tot 7,5 en de osmolaliteit niet lager dan 240 mOsm/kg. De oplossing is helder of licht doorschijnend.

Poeder en oplosmiddel worden geleverd in glazen injectieflacons voor één dosis (respectievelijk hydrolytische klasse II klasse I). De injectieflacons zijn afgesloten met een butylrubber stop.

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met Prothromplex 500 IE poeder voor oplossing voor injectie
- 1 injectieflacon met 17 ml gesteriliseerd water voor injectie
- 1 Mix2Vial voor reconstitutie

Verpakkingsgrootte

1 x 500 IE

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant:**Vergunninghouder:**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A-1221 Wenen

Oostenrijk

Fabrikant:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

1221 Wenen, Oostenrijk

In het register ingeschreven onder

RVG 129897

Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte en in het Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland) onder de volgende namen:

Oostenrijk	Prothromplex TOTAL 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Estland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Letland, Malta, Roemenië, Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Prothromplex Total
Bulgarije, Tsjechië, Polen	Prothromplex Total NF
België, Denemarken, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Portugal	Prothromplex
Duitsland, Slowakije	Prothromplex NF
Italië, Slovenië	Proplex
Spanje	Prothromplex Total 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in april 2023.



De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

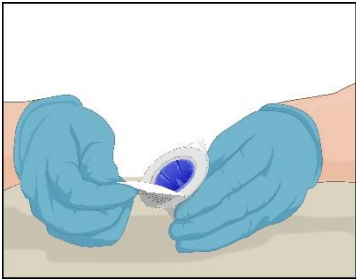
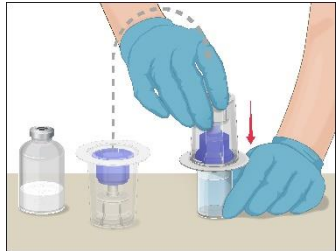
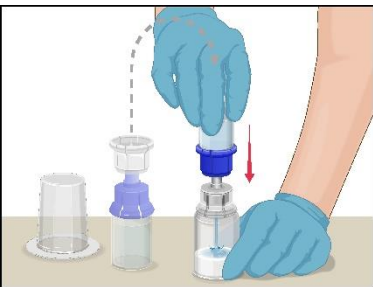
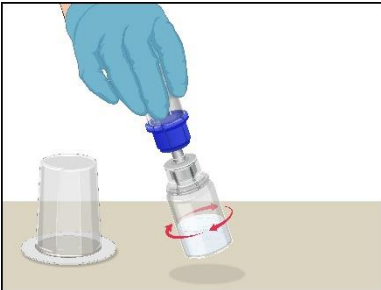
Instructies voor preparatie en toediening

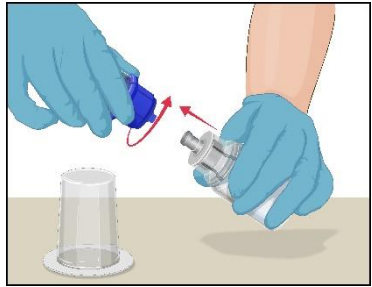
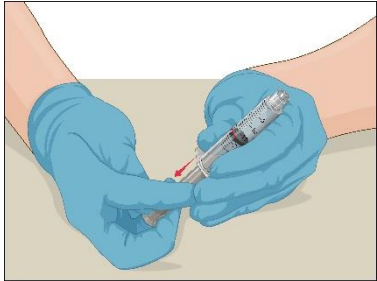
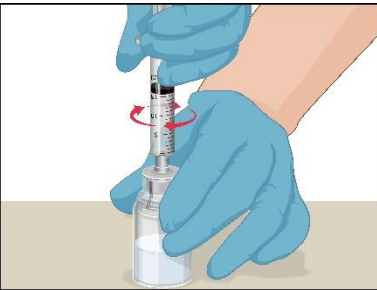
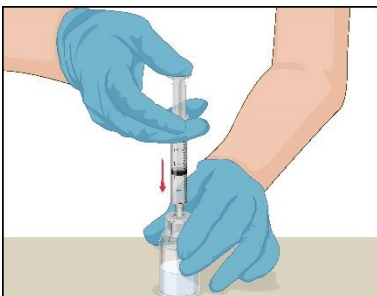
Algemene instructies

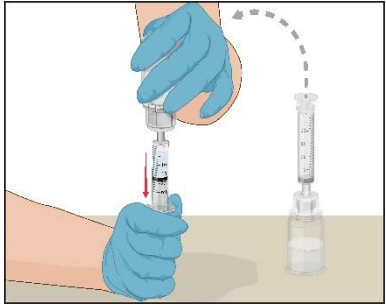
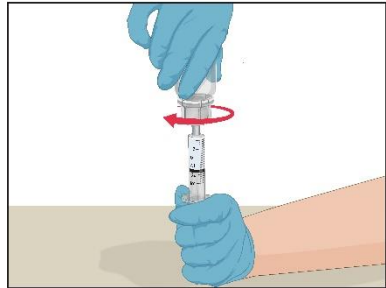
- Voor reconstitutie mag alleen de meegeleverde reconstitutie-set worden gebruikt.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum en zorg dat het Prothromplex-poeder en water voor injecties (oplosmiddel) vóór preparatie op kamertemperatuur zijn. Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die vermeld staat op de etiketten en de doos.
- Hanteer een antiseptische werkwijze (schone en kiemvrije omstandigheden) en gebruik een vlak werkoppervlak tijdens de reconstitutie. Was uw handen en trek schone onderzoekshandschoenen aan (het gebruik van handschoenen is optioneel).
- Verwarm de ongeopende injectieflacon met het oplosmiddel (gesteriliseerd water voor injecties) tot op kamer- of lichaamstemperatuur (maximaal 37 °C).
- Prothromplex 500 IE mag alleen direct voor gebruik worden gereconstitueerd. De oplossing is helder of enigszins ondoorzichtig. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, moeten worden weggegooid.

Instructies voor reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie:

	Stappen	Afbeelding
1	<ul style="list-style-type: none">• Verwijder de beschermdoppen van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.	
2	<ul style="list-style-type: none">• Desinfecteer elke stop met een apart steriel alcoholdoekje (of andere geschikte steriele oplossing) door de stop enkele seconden af te vegen.• Laat de rubberen stop drogen. Zet de injectieflacons op een vlakke ondergrond.	

	Stappen	Afbeelding
3	<ul style="list-style-type: none"> • Open de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel door het deksel eraf te trekken zonder de verpakking aan de binnenkant te raken. • Haal het Mix2Vial-hulpmiddel niet uit de verpakking. 	
4	<ul style="list-style-type: none"> • Draai de verpakking met het Mix2Vial-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze over de bovenkant van de injectieflacon met oplosmiddel. • Steek de blauwe kunststof punt van het hulpmiddel door het midden van de stop van de injectieflacon met oplosmiddel door stevig recht naar beneden te duwen. Pak de verpakking vast bij de rand en trek deze weg van het Mix2Vial-hulpmiddel. • Zorg dat u de doorzichtige kunststof punt niet raakt. • De injectieflacon met oplosmiddel is nu aangesloten op het Mix2Vial-hulpmiddel en is klaar voor aansluiting op de Prothromplex-injectieflacon. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> • Sluit de injectieflacon met oplosmiddel aan op de Prothromplex-injectieflacon door de injectieflacon met oplosmiddel om te draaien en op de bovenkant van de injectieflacon met Prothromplex-poeder te plaatsen. • Steek de doorzichtige kunststof punt volledig in de stop van de Prothromplex-injectieflacon door deze stevig recht naar beneden te duwen. Dit moet meteen worden gedaan om de vloeistof vrij van ziektekiemen te houden. • Door het vacuüm zal het oplosmiddel in de Prothromplex-injectieflacon stromen. Controleer of al het oplosmiddel is overgebracht. • Niet gebruiken als er geen vacuüm meer is en het oplosmiddel niet in de Prothromplex-injectieflacon stroomt. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Draai de aangesloten injectieflacons rustig en continu rond tot de inhoud is opgelost of laat het gereconstitueerde product 5 minuten staan. Draai het daarna rustig rond om ervoor te zorgen dat het poeder volledig is opgelost. • Niet schudden. Schudden heeft een nadelige invloed op het product. Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie. 	

	Stappen	Afbeelding
7	<ul style="list-style-type: none">• Koppel de twee zijdes van de Mix2Vial los van elkaar door de doorzichtige kunststof zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel aan de Prothromplex-injectieflacon met de ene hand en de blauwe kunststof zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel aan de injectieflacon met oplosmiddel met de andere hand vast te houden.• Draai de blauwe kunststof zijde linksom en trek voorzichtig de twee injectieflacons van elkaar.• Raak het uiteinde van het kunststof verbindingstuk dat vastzit aan de Prothromplex-injectieflacon met het opgeloste product niet aan.• Zet de Prothromplex-injectieflacon op een vlak werkoppervlak. Gooi de lege injectieflacon met oplosmiddel weg.	
8	<ul style="list-style-type: none">• Zuig lucht in een lege, steriele kunststof wegwerpspuit door de plunjer naar achteren te trekken.• De hoeveelheid lucht moet gelijk zijn aan de hoeveelheid gereconstitueerde Prothromplex 500 IE dat u zult opzuigen uit de injectieflacon.	
9	<ul style="list-style-type: none">• Laat de Prothromplex-injectieflacon (met het gereconstitueerde product) op het vlakke werkoppervlak staan, sluit de injectiespuit aan op het doorzichtige kunststof verbindingstuk en draai de injectiespuit rechtsom.	
10	<ul style="list-style-type: none">• Houd de injectieflacon vast met de ene hand en gebruik de andere hand om alle lucht uit de injectiespuit in de injectieflacon te duwen.	

	Stappen	Afbeelding
11	<ul style="list-style-type: none">• Keer de aangesloten injectiespuit en de Prothromplex-injectieflacon om, zodat de injectieflacon boven is. Zorg dat de plunjer van de injectiespuit naar binnen blijft geduwd. Zuig de Prothromplex 500 IE op in de injectiespuit door de plunjer langzaam terug te trekken.• Duw en trek de oplossing niet heen en weer tussen injectiespuit en injectieflacon. Dit kan schadelijk zijn voor het medicijn.	
12	<ul style="list-style-type: none">• Wanneer u klaar bent voor de infusie, haalt u de injectiespuit los door deze linksom te draaien. Inspecteer de injectiespuit visueel op deeltjes; de oplossing moet helder en licht ondoorzichtig zijn.• Gebruik de oplossing niet als de oplossing troebel is of neerslag bevat.	

Instructies voor toediening

Inspecteer de geprepareerde oplossing in de injectiespuit vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn). Het filter in het Mix2Vial-hulpmiddel verwijdert deze deeltjes volledig. Filtratie heeft geen invloed op de berekening van de dosering. **De oplossing in de injectiespuit** mag niet worden gebruikt als deze na de filtratie troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

1. Bevestig de infuusnaald op een injectiespuit die de Prothromplex-oplossing bevat. Voor meer gebruiksgemak wordt een gevleugelde infusieset (vlinder) geadviseerd. Richt de naald omhoog en verwijder eventuele luchtbellens door voorzichtig met uw vinger op de injectiespuit te tikken en de lucht langzaam en voorzichtig uit de injectiespuit en naald te duwen.
2. Breng een tourniquet aan en prepareer de infuusplaats door de huid goed af te nemen met een steriel alcoholdoekje (of een andere geschikte steriele oplossing die wordt voorgesteld).
3. Steek de naald in de ader en verwijder de tourniquet. Dien Prothromplex 500 IE langzaam toe. Zorg dat u niet meer dan 2 ml per minuut toedient. Koppel de lege injectiespuit los.

Opmerking:

Verwijder de vliedernaald pas nadat alle injectiespuiten zijn toegediend en raak de luerpoort die de verbinding vormt met de injectiespuit niet aan.

4. Verwijder de naald uit de ader en gebruik een steriel gaasje om enkele minuten druk te zetten op de infuusplaats.

Plaats de dop niet terug op de naald. Doe de naald, de injectiespuit en de lege injectieflacons van Prothromplex 500 IE en het oplosmiddel in een hardwandige naaldencontainer om ze op juiste wijze af te voeren. Gooi deze benodigdheden niet weg bij het gewone huisvuil.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hierna worden slechts de algemene doseringsrichtlijnen gegeven, met uitzondering van de therapie voor bloedingen en perioperatieve profylaxe van bloedingen tijdens behandeling met een vitamine K-antagonist.

De behandeling moet worden gestart, gecontroleerd en gevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van stollingsstoornissen.

De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de stollingsstoornis, de plaats en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

De dosering en frequentie van toediening moeten voor iedere patiënt afzonderlijk worden berekend. De intervallen tussen de doseringen moeten zijn afgestemd op de verschillende halfwaardetijden van de verschillende stollingsfactoren in het protrombinecomplex.

Individuele doseringen kunnen alleen bepaald worden op basis van regelmatige bepaling van de plasmawaarden van stollingsfactoren die van specifiek belang zijn, of op basis van een algemene bepaling van de protrombinecomplex-waarde (zoals Quick-tijdwaarde, INR, protrombinetijd) en continue bewaking van de klinische toestand van de patiënt.

Bij grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door medicijn van stollingsbepalingen noodzakelijk (specifieke stollingsfactorbepalingen en/of algemene bepalingen van de protrombinecomplex-waarden).

Bloedingen en perioperatieve profylaxe tegen bloedingen tijdens behandeling met vitamine K-antagonisten:

Bij ernstige bloedingen of voorafgaand aan operatieve ingrepen met hoog bloedingsrisico, moet worden gestreefd naar normale waarden (Quick-tijdwaarde 100 %, INR 1,0).

De volgende vuistregel is van toepassing: 1 IE factor IX/kg lichaamsgewicht doet de Quick-tijdwaarde stijgen met ongeveer 1 %.

Indien de toediening van dit medicijn wordt gebaseerd op de INR-meting, is de dosis afhankelijk van de INR vóór de behandeling en de streefwaarde voor de INR.

De dosering in de onderstaande tabel moet worden gevolgd in overeenstemming met de aanbeveling in de publicatie van Makris et al. 2001¹.

Dosering van dit medicijn op basis van de INR-waarde bij aanvang	
INR	Dosis [IE/kg] (IE heeft betrekking op factor IX)
2,0 – 3,9	25

¹. Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation Br.J. Haematol. 2001; 114: 271-280

4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

De correctie van de door de vitamine K-antagonist veroorzaakte stoornis in de hemostase houdt gedurende ongeveer 6 tot 8 uur aan. De effecten van vitamine K, indien gelijktijdig toegediend, worden echter meestal bereikt binnen 4 tot 6 uur. Daarom is herhaalde behandeling met humaan protrombinecomplex gewoonlijk niet nodig als er vitamine K is toegediend.

Aangezien deze aanbevelingen empirisch zijn, en het herstel en de duur van het effect kunnen variëren, is **regelmatige controle van de INR tijdens de behandeling verplicht**.

Bloedingen en perioperatieve profylaxe bij aangeboren deficiëntie van alle van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren wanneer een specifiek stollingsfactorproduct niet beschikbaar is.

De berekende benodigde dosis voor behandeling is gebaseerd op de empirische bevinding dat ongeveer 1 IE factor IX per kg lichaamsgewicht een stijging van de plasma factor IX-activiteit geeft van ongeveer 0,015 IE/ml; en 1 IE per kg lichaamsgewicht van factor VII van ongeveer 0,024 IE/ml. Een IE factor II of X per kg lichaamsgewicht geeft een stijging van de plasma factor II of X activiteit van 0,021 IE/ml.²

De dosis van een specifieke toegediende stollingsfactor wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die overeenkomen met de huidige WHO-standaard voor elke factor. De activiteit in plasma van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van normaal menselijk plasma) of in IE (volgens de internationale standaard voor specifieke stollingsfactorconcentraten).

Eén Internationale Eenheid (IE) van een stollingsfactor activiteit is gelijk aan de hoeveelheid in één ml normaal menselijk plasma. De berekening van de benodigde dosering van factor X is bijvoorbeeld gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor X per kg lichaamsgewicht een stijging geeft van de plasma factor X activiteit van 0,017 IE/ml. De benodigde dosering wordt bepaald met de volgende formule:

Benodigde eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor X stijging (IE/ml) x 60

Waar 60 (ml/kg) de reciproke van het geschatte herstel is. Als het individuele herstel bekend is, moet die waarde voor de berekening worden gebruikt.

Maximale eenmalige dosis:

Om de INR te corrigeren is het niet nodig om de dosis van 50 IE/kg te overschrijden. Als er in verband met de ernst van de bloeding een hogere dosis noodzakelijk is, moet de behandelend arts het risico afwegen tegen het voordeel.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van dit medicijn bij pediatrische patiënten zijn niet gecontroleerd in klinische onderzoeken.

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

Interacties met andere medicijnen en andere vormen van interactie

Wanneer hoge doses van dit medicijn worden toegediend, moet de heparine die in het preparaat is opgenomen, worden meegeteld bij heparinesensitieve stollingsanalyses.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit medicijn mag niet gemengd worden met andere medicijnen, alleen met het meegeleverde oplosmiddel.

Zoals bij alle stollingsfactorpreparaten kan de werkzaamheid en tolerantie van het medicijn worden aangetast wanneer het met andere medicijnen wordt gemengd. Aangeraden wordt om voor en na toediening van dit medicijn de gemeenschappelijke veneuze toegang te spoelen met een isotone zoutoplossing.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik voor reconstitutie alleen de meegeleverde reconstitutieset.

Reconstitueer dit medicijn onmiddellijk vóór toediening. De oplossing moet daarna meteen worden gebruikt (het medicijn bevat geen conserveermiddel.)

De oplossing is helder of enigszins ondoorzichtig. Controleer de gereconstitueerde oplossing voor toediening visueel op zwevende deeltjes of ontkleuring. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, moeten worden afgedankt.

Naam en lotnummer van het medicijn

Het wordt sterk aanbevolen om elke keer dat een patiënt een dosis Prothromplex 500 IE ontvangt, de naam en het lotnummer van het product vast te leggen om een link tussen de patiënt en lot van het product te houden.