

**Prothromplex 500 IE**  
Samenvatting van de productkenmerken

---

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prothromplex 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Werkzaam bestanddeel: humaan protrombinecomplex

Prothromplex 500 IE is een poeder voor oplossing voor intraveneuze toediening. Elke injectieflacon bevat nominaal de volgende IE humane stollingsfactoren.

	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

Het totale proteïnegehalte per injectieflacon is 250 – 625 mg. De product-specifieke activiteit is ten minste 0,6 IE/mg ten opzichte van de activiteit van factor IX.

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

De activiteit (IE) van factor IX is bepaald met de enkelvoudige stollingstest beschreven in de Europese Farmacopee, die is gekalibreerd volgens de Internationale Standaard voor factor IX-concentraten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

De activiteit (IE) van factor II, factor VII en factor X is bepaald met de chromogeentest beschreven in de Europese Farmacopee, die is gekalibreerd volgens de Internationale Standaard voor factor II-, factor VII- en factor X-concentraten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

De activiteit (IE) van proteïne-C is bepaald met de chromogeentest beschreven in de Europese Farmacopee, die is gekalibreerd volgens de Internationale Standaard voor proteïne-C-concentraten van de WHO.

Hulpstoffen met bekend effect

Prothromplex 500 IE bevat 68 mg natrium per injectieflacon. Daarnaast bevat elke injectieflacon heparinenatrium (max. 0,5 IE/IE factor IX).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: witte tot lichtgele, gevriesdroogde poederachtige of compacte droge stof.

Oplosmiddel: gesteriliseerd water voor injectie

## **Prothromplex 500 IE**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

---

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 opalescent.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Behandeling van en perioperatieve profylaxe tegen bloedingen als gevolg van verworven deficiëntie van protrombinecomplex stollingsfactoren. Bijvoorbeeld een deficiëntie ontstaan door behandeling met vitamine K-antagonisten of in geval van overdosering van vitamine K-antagonisten, waarbij een snelle correctie van de deficiëntie vereist is.
- Behandeling van en perioperatieve profylaxe tegen bloedingen bij aangeboren deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, wanneer een gezuiverd specifiek stollingsfactorconcentraat niet beschikbaar is.

Prothromplex 500 IE is geïndiceerd voor volwassenen. Er zijn onvoldoende pediatrische gegevens om de toediening van Prothromplex 500 IE aan te bevelen bij kinderen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Behalve voor de behandeling van en perioperatieve profylaxe tegen bloedingen tijdens behandeling met vitamine K-antagonisten, worden hier alleen algemene doseringsrichtlijnen gegeven. De behandeling moet worden gestart 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 (zie rubriek 5.2).

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

Bij grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingsbepalingen noodzakelijk (specifieke stollingsfactorbepalingen en/of algemene bepalingen van de protrombinecomplexwaarden).

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

Bij ernstige hemorragie of voor 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 %. Als de dosering van Prothromplex 500 IE wordt gebaseerd op de gemeten INR, is de dosis afhankelijk van de INR van vóór de behandeling en de streefwaarde van de INR.

## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

---

De dosering in de onderstaande tabel moet worden aangehouden volgens de aanbeveling in de publicatie van Makris *et al.* 2001<sup>1</sup>.

Dosering van Prothromplex 500 IE op basis van de INR-waarde bij aanvang	
INR	Dosis, [IE/kg] (IE heeft betrekking op factor IX)
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

De correctie van de door de vitamine K-antagonist geïnduceerde verminderde hemostase blijft ongeveer 6-8 uur aanhouden. De effecten van vitamine K, indien gelijktijdig toegediend, worden gewoonlijk echter bereikt binnen 4-6 uur. Herhaalde behandeling met humaan protrombinecomplex is daarom 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 noodzakelijk.

*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.<sup>2</sup>

De dosis van een specifieke toegediende factor 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 Internationale Eenheden (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 één Internationale Eenheid (IE) factor X per kg lichaamsgewicht een stijging van de plasma factor X activiteit geeft 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, dan moet die waarde voor de berekening gebruikt worden.

*Maximale enkelvoudige dosis:*

---

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

<sup>2</sup> 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.

## **Prothromplex 500 IE**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

---

Om de INR te corrigeren, is het niet nodig om de dosis van 50 IE/kg te overschrijden. Als de ernst van de bloeding een hogere dosis vereist, moet de behandelende arts de voordelen afwegen tegen de risico's.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Prothromplex 500 IE bij pediatrische patiënten zijn niet gecontroleerd in klinische onderzoeken.

#### Wijze van toediening

Intraveneuze toediening

Prothromplex 500 IE moet langzaam intraveneus worden toegediend. Het wordt aanbevolen om niet meer dan 2 ml per minuut (60 IE/min) toe te dienen.

Lees vóór toediening de instructies over reconstitutie van het geneesmiddel in rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergie voor heparine of een voorgeschiedenis van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Er moet advies worden gevraagd aan een specialist die ervaring heeft met de behandeling van stollingsstoornissen.

Bij patiënten met verworven deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (zoals geïnduceerd door behandeling met vitamine K-antagonisten) dient Prothromplex 500 IE alleen te worden gebruikt wanneer snelle correctie van de protrombinecomplex-waarden nodig is, zoals bij ernstige bloedingen of spoedoperaties. In andere gevallen is vermindering van de dosis vitamine K-antagonisten en/of toediening van vitamine K meestal voldoende.

Patiënten die vitamine K-antagonisten ontvangen kunnen een onderliggende verhoogde stollingsneiging hebben en infusie van humaan protrombinecomplex kan dit verergeren.

Bij aangeboren deficiëntie van één van de van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, dient, indien beschikbaar, een specifiek stollingsfactorproduct te worden gebruikt.

Allergische overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties en anafylactische shock zijn gemeld bij gebruik van Prothromplex 500 IE.

In geval van een allergische of anafylactische reactie dient de injectie/infusie onmiddellijk te worden gestaakt. In geval van shock moet de gangbare medische behandeling voor shock toegepast worden.

## **Prothromplex 500 IE**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

---

#### Trombo-embolie, DIS, Fibrinolyse

Wanneer patiënten met aangeboren of verworven deficiëntie behandeld worden met humaan protrombinecomplex-concentraten, waaronder Prothromplex 500 IE, bestaat er een risico op trombose en uitgezaaide intravasculaire stolling (DIS), met name bij herhaalde dosering.

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen waaronder myocardinfarct, cerebrovasculair accident (zoals een beroerte), longembolie en DIS zijn gemeld bij gebruik van Prothromplex 500 IE.

Het risico kan hoger zijn bij behandeling van geïsoleerde Factor VII-deficiëntie aangezien de andere vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, met langere halfwaardetijden, kunnen accumuleren tot waarden die aanzienlijk hoger zijn dan normaal.

Patiënten die behandeld worden met humaan protrombinecomplex-concentraten dienen nauwkeurig geobserveerd te worden op tekenen van intravasculaire stolling of trombose. Wegens het risico op trombo-embolische complicaties moet nauwkeurige observatie plaatsvinden bij toediening van protrombinecomplexconcentraten aan

- patiënten met coronaire hartziekte in de anamnese;
- patiënten met leverziekte;
- patiënten voor of na een operatie;
- pasgeborenen;
- patiënten met risico op trombo-embolische voorvallen of uitgezaaide intravasculaire stolling.

In elke situatie moeten per patiënt de voordelen en het risico op mogelijke complicaties worden afgewogen.

#### Virusveiligheid

Standaardmaatregelen ter preventie van infecties die overgedragen kunnen worden door geneesmiddelen die zijn gemaakt van humaan bloed of plasma omvatten selectie van donoren, testen van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers en doeltreffende stappen in het productieproces om virussen te inactiveren/verwijderen. Bij toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma kunnen infectieziekten als gevolg van overdracht van ziekteverwekkers echter niet helemaal uitgesloten worden. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen of andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn tegen omhulde virussen zoals HIV, HBV en HCV, en tegen het niet-omhulde virus HAV.

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19. Een infectie met het parvovirus B19 kan ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor mensen met immunodeficiëntie of een verhoogde erythropoëse (bijv. hemolytische anemie).

Het wordt sterk aanbevolen om bij elke toediening van Prothromplex aan een patiënt de naam en het batchnummer van het product te registreren, zodat er een koppeling blijft bestaan tussen de patiënt en de batch van het product.

Bij regelmatige/herhaalde toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma, moet adequate vaccinatie (hepatitis A en B) worden overwogen.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 68 mg natrium per injectieflacon of 0,14 mg natrium per Internationale Eenheid, overeenkomend met 3,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### Heparine

## **Prothromplex 500 IE**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

---

Heparine kan allergische reacties en een verlaagd aantal bloedplaatjes veroorzaken. Deze factoren kunnen de bloedstolling beïnvloeden. Patiënten met een anamnese van allergische reacties veroorzaakt door heparine moeten het gebruik van geneesmiddelen die heparine bevatten vermijden.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens om de toediening van Prothromplex 500 IE bij kinderen aan te bevelen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Humaan protrombinecomplex-producten neutraliseren het effect van behandeling met vitamine K-antagonisten.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

#### Interferentie met biologische tests

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er is geen gecontroleerd klinisch onderzoek gedaan naar de effecten van Prothromplex 500 IE op de vruchtbaarheid.

De veiligheid van humaan protrombinecomplex voor gebruik tijdens humane zwangerschap en borstvoeding is niet vastgesteld. Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Prothromplex 500 IE bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoek bij dieren is niet geschikt om de veiligheid te bepalen met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling. Daarom mag Prothromplex 500 IE niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is.

Zie rubriek 4.4 voor informatie over het risico op Parvovirus B19-infectie bij zwangere vrouwen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Overzicht van het veiligheidsprofiel

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Substitutie therapie met humaan protrombinecomplex-concentraten, waaronder therapie met Prothromplex 500 IE, kan leiden tot vorming van circulerende antistoffen tegen een of meer humaan protrombinecomplex factoren. Als dergelijke remmers optreden, zal zich dat tonen door een slechte klinische reactie op de behandeling.

## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

---

Allergische of anafylactisch-achtige reacties worden vaak waargenomen.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Verhoging van de lichaamstemperatuur wordt vaak waargenomen.

#### *Bloedvataandoeningen*

Er bestaat een risico op trombo-embolische episodes na toediening van humaan protrombinecomplex (zie rubriek 4.4).

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

#### Tabel met bijwerkingen

Het acuut myocardinfarct, de veneuze trombose en de koorts in de volgende tabel met bijwerkingen zijn gemeld in één klinisch onderzoek met Prothromplex 500 IE in orale anticoagulans omkeerbaar bij patiënten (n = 61) met verworven deficiëntie van protrombinecomplex stollingsfactoren (II, VII, IX, X). De andere bijwerkingen in de tabel zijn alleen gemeld tijdens postmarketingervaring en de frequentie categorieën van bijwerkingen zijn toegewezen op basis van de veronderstelling dat elke bijwerking in het klinische onderzoek onder 61 patiënten kan hebben plaatsgevonden.

Bijwerkingen bij behandeling met Prothromplex 500 IE zijn gerangschikt op MedDRA-systeemorgaanklasse (versie 15.1). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van aflopende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Uitgezaaide intravasculaire stolling, Antistoffen tegen een of meer van de protrombinecomplex factoren (factoren II, VII, IX, X)*	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische shock, Anafylactische reactie Overgevoeligheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Cerebrovasculair accident, Hoofdpijn	Vaak
Hartaandoeningen	Hartfalen, Acuut myocardinfarct** Tachycardie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Arteriële trombose, Veneuze trombose**, Hypotensie, Overmatig blozen,	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Longembolie, Dyspneu, Piepen	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, Misselijkheid	Vaak

## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

Systeemorgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Erythemateuze huiduitslag Pruritus	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Nefrotisch syndroom	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts**	Vaak

\* Ontwikkeling bij patiënten met aangeboren deficiëntie van stollingsfactoren

\*\* Gemeld uit het klinische onderzoek

#### Bijwerkingen per klasse

Huid- en onderhuidaandoeningen: angio-oedeem, paresthesie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: reactie op de infuusplaats

Zenuwstelselaandoeningen: lethargie

Psychische stoornissen: rusteloosheid

#### Pediatrische patiënten

Zie de verklaring in rubriek 4.2 voor informatie over pediatriese patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Het gebruik van hoge doseringen van protrombinecomplex-producten uit humaan plasma is in verband gebracht met myocardinfarct, uitgezaaide intravasculaire stolling, veneuze trombose en longembolie. In het geval van overdosering is daarom het risico op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties of uitgezaaide intravasculaire stolling verhoogd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hemostatica, stollingsfactoren IX, II, VII en X in combinatie, ATC-code: B02BD01.

Stollingsfactoren II, VII, IX en X, die in de lever worden gesynthetiseerd onder invloed van vitamine K, worden gewoonlijk protrombinecomplex genoemd.

Factor VII is het zymogeen van de actieve serine protease factor VIIa die de extrinsieke bloedstollingscascade initieert. Het tissue-factor/factor VIIa-complex activeert de stollingsfactoren X en IX, waarbij factoren IXa en Xa worden gevormd. Bij verdere activering van de stollingscascade wordt protrombine (factor II) geactiveerd en getransformeerd tot trombine. Door de werking van trombine wordt fibrinogeen omgezet in fibrine, wat resulteert in stolselvorming. De normale vorming van trombine is ook van vitaal belang voor de functie van bloedplaatjes als onderdeel van de primaire hemostase.



## **Prothromplex 500 IE**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

---

Ernstige geïsoleerde factor VII deficiëntie leidt tot verminderde trombinevorming en een bloedingsneiging als gevolg van verminderde fibrinevorming en verminderde primaire hemostase. Geïsoleerde factor IX deficiëntie is een van de klassieke vormen van hemofilie (hemofilie B). Geïsoleerde factor II of factor X deficiëntie komt zeer zelden voor, maar veroorzaakt in ernstige vorm een bloedingsneiging die lijkt op klassieke hemofilie.

Verworven deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren komt voor tijdens behandeling met vitamine K-antagonisten. Wanneer de deficiëntie ernstig wordt, leidt dit tot een ernstige bloedingsneiging die gekenmerkt wordt door retroperitoneale of cerebrale bloedingen in tegenstelling tot de gebruikelijke spier- en gewrichtsbloedingen. Ernstige leverinsufficiëntie resulteert ook in een merkbare daling van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en klinische bloedingneiging. Deze bloedingneiging is echter vaak complex als gevolg van de gelijktijdige "low grade" intravasculaire stolling, een laag aantal bloedplaatjes, deficiëntie van stollingsinhibitoren en verstoorde fibrinolyse.

Toediening van humaan protrombinecomplex-concentraten zorgt voor een stijging in plasmawaarden van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en kan tijdelijk het stollingsdefect corrigeren bij patiënten met deficiëntie van een of meer van deze factoren.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens om de toediening van Prothromplex 500 IE bij kinderen aan te bevelen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Stollingsfactor	Halfwaardetijd
Factor II	40 – 60 uur
Factor VII	3 – 5 uur
Factor IX	16 – 30 uur
Factor X	30 – 60 uur

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De factoren van het humane protrombinecomplex (in een concentraat) zijn normale bestanddelen van humaan plasma en werken als endogene stollingsfactoren. Aangezien hogere doses leiden tot volumeoverbelasting, heeft het testen van toxiciteit na eenmalige toediening geen zin. Toxiciteitsonderzoeken na herhaalde toediening in dierproeven zijn niet mogelijk vanwege de interferentie die ontstaat door de ontwikkeling van antistoffen tegen heterologe proteïnen.

Aangezien humane stollingsfactoren niet als carcinogeen of mutageen worden beschouwd, worden experimentele onderzoeken, met name in heterologe exemplaren, niet nodig geacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder: Natriumchloride  
Natriumcitraat  
Heparinenatrium max. 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

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Voor de reconstitutie mag alleen de bijgesloten reconstituteset gebruikt worden.

Zoals bij alle stollingsfactorpreparaten kan de werkzaamheid en tolerantie van het geneesmiddel worden aangetast wanneer het met andere geneesmiddelen wordt gemengd. Aangeraden wordt om voor en na toediening van Prothromplex 500 IE de gemeenschappelijke veneuze toegang te spoelen met een isotone zoutoplossing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Het product mag binnen de houdbaarheidstermijn gedurende maximaal één aaneengesloten periode van maximaal zes maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (max. 25 °C). Het begin en het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur dient te worden genoteerd op de verpakking. Na een bewaarperiode bij kamertemperatuur mag Prothromplex 500 IE niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst (2 °C tot 8 °C), maar moet binnen zes maanden worden gebruikt of worden vernietigd.

De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is aangetoond gedurende drie uur bij 20 °C – 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet Prothromplex 500 IE onmiddellijk worden gebruikt na reconstitutie omdat het preparaat geen conserveringsmiddelen bevat. Indien niet meteen toegediend, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaartermijnen en condities vóór het gebruik. De gebruiksklare oplossing mag niet opnieuw in de koelkast worden geplaatst.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Het poeder wordt geleverd in injectieflacons van gecoat, kleurloos glas (hydrolytische klasse II), het oplosmiddel in injectieflacons van gecoat, kleurloos glas (hydrolytische klasse I). Beide injectieflacons, met het product en met het oplosmiddel, zijn afgesloten met een butylrubber stop.

### ***Inhoud van de verpakking:***

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**



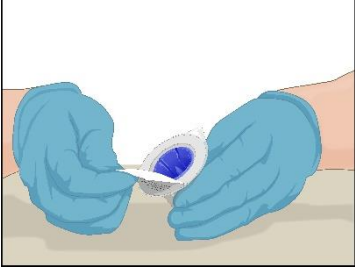
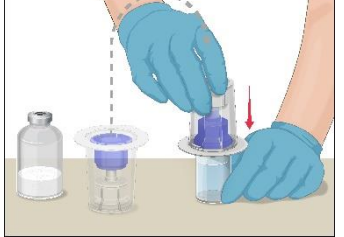
### Algemene instructies

## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

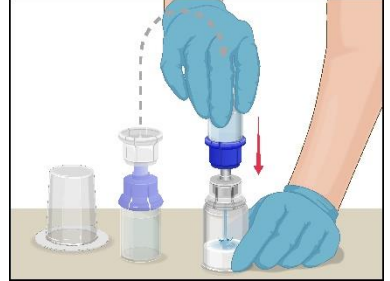
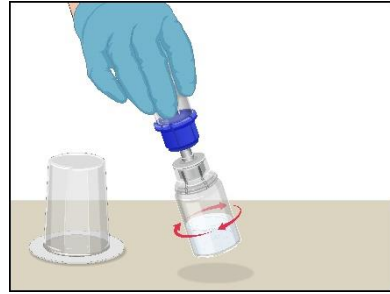
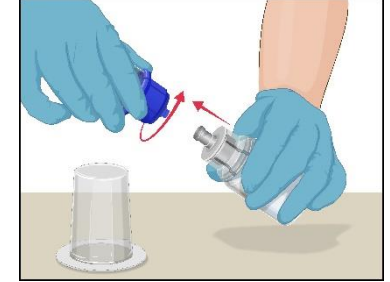
- Voor reconstitutie mag alleen de meegeleverde reconstituteset worden gebruikt.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum en zorg dat het Prothromplex-poeder en water voor injecties (oplosmiddel) vóór preparatie op kamertemperatuur zijn. Niet gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum die vermeld staat 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 afgedankt.

### Instructies voor reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie:

	Stappen	Afbeelding
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verwijder de beschermdoppen van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.</li></ul>	
2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desinfecteer elke stop met een apart steriel alcoholdoekje (of andere geschikte steriele oplossing) door de stop enkele seconden af te vegen.</li><li>• Laat de rubberen stop drogen. Zet de injectieflacons op een vlakke ondergrond.</li></ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Open de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel door het deksel eraf te trekken zonder de verpakking aan de binnenkant te raken.</li><li>• Haal het Mix2Vial-hulpmiddel niet uit de verpakking.</li></ul>	
4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Draai de verpakking met het Mix2Vial-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze over de bovenkant van de injectieflacon met oplosmiddel.</li><li>• 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.</li></ul>	

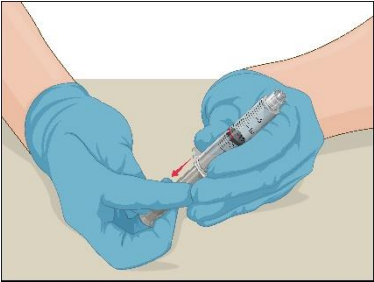

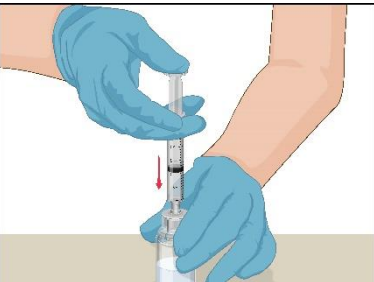
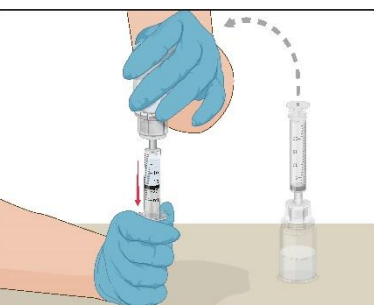
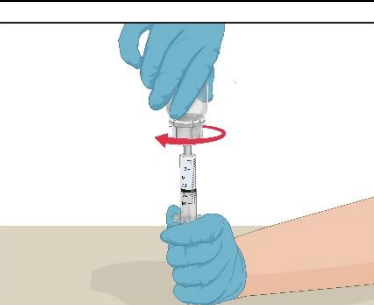
## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

	Stappen	Afbeelding
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zorg dat u de doorzichtige kunststof punt niet raakt.</li><li>• De injectieflacon met oplosmiddel is nu aangesloten op het Mix2Vial-hulpmiddel en is klaar voor aansluiting op de Prothromplex-injectieflacon.</li></ul>	
5	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• 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.</li><li>• Door het vacuüm zal het oplosmiddel in de Prothromplex-injectieflacon stromen. Controleer of al het oplosmiddel is overgebracht.</li><li>• Niet gebruiken als er geen vacuüm meer is en het oplosmiddel niet in de Prothromplex-injectieflacon stroomt.</li></ul>	
6	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Niet schudden. Schudden heeft een nadelige invloed op het product. Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.</li></ul>	
7	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Draai de blauwe kunststof zijde linksom en trek voorzichtig de twee injectieflacons van elkaar.</li><li>• Raak het uiteinde van het kunststof verbindingstuk dat vastzit aan de Prothromplex-injectieflacon met het opgeloste product niet aan.</li><li>• Zet de Prothromplex-injectieflacon op een vlak werkoppervlak. Gooi de lege injectieflacon met oplosmiddel weg.</li></ul>	

## Prothromplex 500 IE

### Samenvatting van de productkenmerken

	Stappen	Afbeelding
8	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zuig lucht in een lege, steriele kunststof wegwerpspuit door de plunjer naar achteren te trekken.</li><li>• De hoeveelheid lucht moet gelijk zijn aan de hoeveelheid gereconstitueerde Prothromplex 500 IE dat u zult opzuigen uit de injectieflacon.</li></ul>	 An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The right hand holds a syringe with the plunger pulled back, and the left hand holds the syringe vertically. A red arrow points to the plunger, indicating the direction of movement to draw air into the syringe.
9	<ul style="list-style-type: none"><li>• Laat de Prothromplex-injectieflacon (met het gereconstitueerde product) op het vlakke werkoppervlak staan, sluit de injectiespuit aan op het doorzichtige kunststof verbindingsstuk en draai de injectiespuit rechtsom.</li></ul>	 An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The right hand holds a syringe and is twisting it clockwise to attach it to the top of a clear plastic vial. A red circular arrow indicates the direction of rotation.
10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Houd de flacon vast met de ene hand en gebruik de andere hand om alle lucht uit de injectiespuit in de injectieflacon te duwen.</li></ul>	 An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The right hand holds the syringe and is pushing the plunger forward into the vial. A red arrow points downwards along the plunger, indicating the direction of movement.
11	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Duw en trek de oplossing niet heen en weer tussen injectiespuit en injectieflacon. Dit kan schadelijk zijn voor het geneesmiddel.</li></ul>	 An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The right hand holds the syringe and vial, which are being inverted so the vial is now on top. A dashed arrow indicates the rotation. The left hand is shown holding the syringe separately, with a red arrow pointing to the plunger.
12	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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 opalescent zijn.</li><li>• Gebruik de oplossing niet als de oplossing troebel is of neerslag bevat.</li></ul>	 An illustration showing a person's hands wearing blue gloves. The right hand holds the syringe and is twisting it counter-clockwise to detach it from the vial. A red circular arrow indicates the direction of rotation.

## **Prothromplex 500 IE**

### Samenvatting van de productkenmerken

---

#### 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).
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.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wenen  
Oostenrijk

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 129897

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**