

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

## Prothromplex NF 600

### Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Prothrombinkomplex vom Menschen

Lesen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Prothromplex NF 600 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prothromplex NF 600 beachten?
3. Wie ist Prothromplex NF 600 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prothromplex NF 600 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. Was ist Prothromplex NF 600 und wofür wird es angewendet?

Prothromplex NF 600 wird aus menschlichem Plasma (dem flüssigen Anteil des Blutes) hergestellt. Es enthält die Blutgerinnungsfaktoren 2, 7, 9 und 10 (Prothrombinkomplex-Gerinnungsfaktoren) und Protein C.

Diese Gerinnungsfaktoren sind Vitamin-K-abhängig und spielen, ebenso wie Vitamin K, eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung. Bei einem Mangel an einem dieser Faktoren gerinnt das Blut nicht so schnell wie üblich, was zu einer erhöhten Blutungsneigung führt.

#### Prothromplex NF 600 dient zur

- Behandlung von Blutungen
- Vorbeugung von Blutungen unmittelbar vor oder nach einer Operation
- Behandlung von erworbenem oder angeborenem Mangel an Gerinnungsfaktoren

#### *Erworbener Mangel*

Sie können einen Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren entwickeln (erworbener Mangel), z. B. durch eine Behandlung mit oder durch Überdosierung von Arzneimitteln, die die Wirkung von Vitamin K vermindern (sogenannte Vitamin K-Antagonisten).

#### *Angeborener Mangel*

Wurden Sie mit einem Mangel geboren (angeborener Mangel), kann Ihnen dieses Arzneimittel unmittelbar vor oder nach einer Operation verabreicht werden, sofern das entsprechende Einzelfaktorenkonzentrat nicht zur Verfügung steht.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prothromplex NF 600 beachten?

### Prothromplex NF 600 darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Gerinnungsfaktoren oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn bei Ihnen ein durch Heparin ausgelöster Abfall an Blutplättchen gesichert ist oder vermutet wird (Heparin-induzierte Thrombozytopenie). Blutplättchen sind Zellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Rückverfolgbarkeit

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Prothromplex NF 600 die Bezeichnung und Chargennummer des Produkts zu notieren, um eine Dokumentation der verabreichten Chargen sicherzustellen.

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von Prothromplex NF 600 mit Ihrem Arzt,

- da die seltene Möglichkeit besteht, dass Sie eine schwere plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion) auf Prothromplex NF 600 entwickeln. Solche Reaktionen vom allergischen Typ wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung von Prothromplex NF 600 berichtet. Detaillierte Informationen zu den frühen Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion finden Sie in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.
- wenn Sie einen erworbenen Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren haben, der durch die Behandlung mit Arzneimitteln, die die Blutgerinnung durch Hemmung der Wirkung von Vitamin K aufheben, verursacht werden kann. In diesem Fall darf Prothromplex NF 600 nur verabreicht werden, wenn eine rasche Korrektur der Konzentration der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes erforderlich ist, wie z. B. bei starken Blutungen oder Notoperationen. In allen anderen Fällen ist eine Dosisreduktion der Vitamin K-Antagonisten oder die Verabreichung von Vitamin K ausreichend.
- wenn Sie Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung (Vitamin K-Antagonisten) erhalten. Sie könnten eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft haben, die durch Infusion von Prothrombinkomplex-Konzentrat vom Menschen verstärkt werden kann.
- wenn Sie einen angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors haben. Der Arzt wird Ihnen – sofern verfügbar – ein spezifisches Einzelfaktorenkonzentrat verabreichen.
- wenn Sie ein Prothrombinkomplex-Konzentrat erhalten, insbesondere, wenn es Ihnen wiederholt verabreicht wird. Es könnten Blutgerinnsel (Thrombosen) entstehen und in die Blutbahn ausgeschwemmt werden (Embolien).
- wenn Sie einer der folgenden Patientengruppen angehören, da Blutgerinnsel auftreten können:
  - Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße oder Herzinfarkt
  - Patienten mit einer Lebererkrankung
  - Patienten vor oder nach einer Operation
  - Neugeborene
  - Patienten mit Risiko für thromboembolische Komplikationen oder disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)

Bei all diesen Situationen wird der Arzt sorgfältig den Nutzen der Behandlung mit Prothromplex NF 600 gegen das mögliche Risiko dieser Komplikationen abwägen.

#### Virussicherheit

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um einer Übertragung von Infektionen auf Patienten vorzubeugen. Diese beinhalten

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass Risikospender, die Träger von Infektionen sein können, ausgeschlossen werden.
- die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf Anzeichen für Viren/Infektionen.
- Verfahrensschritte zur Virusinaktivierung oder zur Entfernung von Viren bei der Verarbeitung von Blut oder Plasma.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Infektionsübertragung bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bislang unbekannt oder neu aufgetretene Viren oder andere Arten von infektiösen Erregern zu.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam erachtet für umhüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV) und die Hepatitis-Viren B und C, sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus.

Für nicht-umhüllte Viren wie das Parvovirus B19 können diese Maßnahmen möglicherweise nur begrenzt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können gefährlich sein für:

- Schwangere (Infektion des ungeborenen Kindes)
- Personen mit geschwächtem Immunsystem oder bestimmten Anämieformen (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie).

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise die Impfung gegen Hepatitis A und B empfehlen, wenn Sie regelmäßig oder wiederholt aus menschlichem Plasma hergestellte Prothrombinkomplex-Konzentrate erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

Es liegen keine klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Prothromplex NF 600 bei Patienten unter 18 Jahren vor.

### **Anwendung von Prothromplex NF 600 zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bitte teilen Sie Ihrem behandelnden Arzt mit, wenn Sie Arzneimittel nehmen, die die Blutgerinnung hemmen (Vitamin K-Antagonisten). Ihre möglicherweise erhöhte Gerinnungsbereitschaft könnte durch die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrats vom Menschen verstärkt werden.

### Beeinflussung biologischer Tests

Werden hohen Dosen Prothrombinkomplex vom Menschen angewendet, so ist bei Durchführung Heparinempfindlicher Gerinnungsanalysen das im Präparat als Bestandteil enthaltene Heparin zu berücksichtigen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Prothromplex NF 600 sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Prothromplex NF 600 auf die Fortpflanzungsfähigkeit.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **Prothromplex NF 600 enthält Natrium und Heparin**

Dieses Arzneimittel enthält 81,7 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche bzw. 0,14 mg Natrium pro Internationaler Einheit. Dies entspricht 4,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Heparin kann allergische Reaktionen hervorrufen und die Zahl der Blutzellen vermindern mit der Folge einer Blutgerinnungsstörung. Patienten mit Heparin-induzierten allergischen Reaktionen in der Krankengeschichte sollten keine heparinhaltigen Arzneimittel anwenden.

### 3. Wie ist Prothromplex NF 600 anzuwenden?

**Ihre Therapie sollte von einem in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet, durchgeführt und überwacht werden.**

Die benötigte Menge an Prothromplex NF 600 sowie die Behandlungsdauer hängen von verschiedenen Faktoren ab, wie z. B. Körpergewicht, Schweregrad Ihrer Erkrankung, Ort und Ausmaß der Blutung oder der Notwendigkeit, Blutungen bei Operationen vorzubeugen.

Der Arzt wird die für Sie geeignete Dosis bestimmen und regelmäßig die Gerinnung kontrollieren und Ihren klinischen Zustand überwachen (siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“).

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Anwendung von Prothromplex NF 600 erfolgt unter Aufsicht eines Arztes.

Prothromplex NF 600 wird nach dem Auflösen mit dem beigepackten sterilisierten Wasser für Injektionszwecke langsam in eine Vene (intravenös) verabreicht. Die Verabreichungsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem Wohlbefinden und darf nicht mehr als 2 ml pro Minute (60 I.E./min) betragen.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen unzureichende Daten vor, um die Anwendung des Arzneimittels für Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Prothromplex NF 600 angewendet haben, als Sie sollten

Bei Überdosierung besteht ein Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen oder einer Verbrauchskoagulopathie.

Bei Verabreichung hoher Dosen von Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen wurden Herzinfarkte, ein erhöhter Verbrauch an Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren mit ausgeprägter Blutgerinnung in den Blutgefäßen (DIC, disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie), Venenthrombosen und Lungenembolien beobachtet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bei jeder Therapie mit Plasmaderivaten besteht die Möglichkeit, dass Sie eine plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion) entwickeln. In Einzelfällen kann sich daraus eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion bis hin zum Schock entwickeln.

Achten Sie daher auf mögliche frühe Anzeichen einer allergischen Reaktion wie z. B.:

- Hautrötung
- Hautausschlag
- Auftreten von Quaddeln auf der Haut (Nesselsucht/Urtikaria)
- Juckreiz am ganzen Körper
- Anschwellen von Lippen und Zunge

- Atembeschwerden/Atemnot
- Engegefühl in der Brust
- Allgemeines Unwohlsein
- Schwindel
- Blutdruckabfall.

Falls Sie eines oder mehrere der genannten Symptome feststellen, brechen Sie die Infusion sofort ab und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt. Schwere Beschwerden erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei der Anwendung von Prothrombinkomplex-Konzentraten (einschließlich Prothromplex NF 600) können Patienten Hemmkörper (Inhibitoren) gegen einen oder mehrere Gerinnungsfaktoren entwickeln, was zur Inaktivierung dieser Blutgerinnungsfaktoren führt. Das Auftreten solcher Hemmkörper kann sich als unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung äußern.

Während der Behandlung mit Prothrombinkomplex-Konzentraten können Blutgerinnsel (Thrombosen) entstehen und in die Blutbahn ausgeschwemmt werden (Embolien). Dies kann zu Komplikationen wie Herzinfarkt, einem erhöhten Verbrauch an Blutplättchen und Blutgerinnungsfaktoren mit ausgeprägter Blutgerinnselbildung in den Blutgefäßen (Verbrauchskoagulopathie), Verschluss der Venen durch ein Blutgerinnsel (Venenthrombose) und Verschluss eines Lungengefäßes durch ein Blutgerinnsel (Lungeninfarkt) führen.

*Folgende Nebenwirkungen können bei Anwendung von Prothromplex NF 600 bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten:*

- Bildung von Blutgerinnseln im gesamten Körper (disseminierte intravasale Gerinnung), Hemmkörper (Inhibitoren) gegen einen oder mehrere der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor 2, 7, 9, 10)
- schwere plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktischer Schock), anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
- Schlaganfall, Kopfschmerzen
- Herzinfarkt, Herzrasen (Tachykardie)
- Blutgerinnselbildung in den Arterien (arterielle Thrombosen), Blutgerinnselbildung in den Venen (venöse Thrombosen), Blutdruckabfall (Hypotonie), Hautrötung (Flush)
- Verschluss eines Lungengefäßes durch ein Blutgerinnsel (Lungenembolie), Atembeschwerden, Atemnot (Dyspnoe), pfeifendes Atemgeräusch
- Erbrechen, Übelkeit
- Nesselausschlag am gesamten Körper (Urtikaria), Hautausschlag (erythematöser Ausschlag), Juckreiz (Pruritus)
- eine bestimmte Nierenerkrankung mit Symptomen wie z. B. Schwellungen von Augenlidern, Gesicht und Unterschenkeln mit Gewichtszunahme sowie Proteinverlust durch den Harn (nephrotisches Syndrom)
- Fieber

*Folgende Nebenwirkungen wurden bei anderen Prothrombinkomplex-Konzentraten beobachtet:*

- Anschwellen von Gesicht, Zunge und Lippen (Angioödem), Sensibilitätsstörungen der Haut wie Brennen, Stechen, Jucken oder Kribbeln (Parästhesie)
- Reaktionen an der Infusionsstelle
- Teilnahmslosigkeit (Lethargie)
- Unruhe

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de), anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Prothromplex NF 600 aufzubewahren?

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Prothromplex NF 600 kann innerhalb der angegebenen Laufzeit einmal bis zu 6 Monate bei Raumtemperatur (max. 25 °C) aufbewahrt werden. Beginn und Ende der Raumtemperaturlagerung sind auf der Produktschachtel zu vermerken. Sie müssen Prothromplex NF 600 innerhalb dieser 6 Monate verwenden oder danach entsorgen; es darf nicht wieder in den Kühlschrank (2–8 °C) zurückgestellt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Prothromplex NF 600 enthält

#### Pulver

Der Wirkstoff ist Prothrombin-Komplex vom Menschen, bestehend aus den Blutgerinnungsfaktoren 2, 7, 9 und 10 sowie Protein C.

	I.E. pro Flasche	Nach der Auflösung in 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke I.E./ml
Blutgerinnungsfaktor 2 vom Menschen	450 - 850	22.5 - 42.5
Blutgerinnungsfaktor 7 vom Menschen	500	25
Blutgerinnungsfaktor 9 vom Menschen	600	30
Blutgerinnungsfaktor 10 vom Menschen	600	30

Eine Durchstechflasche enthält mindestens 400 I.E. Protein C, das zusammen mit den Blutgerinnungsfaktoren aus dem Plasma isoliert wird.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Heparin-Natrium (0,2–0,5 I.E./I.E. Faktor 9) und Antithrombin III 15-30 I.E. pro Durchstechflasche (0,75–1,5 I.E./ml).

#### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

#### **Wie Prothromplex NF 600 aussieht und Inhalt der Packung**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Prothromplex NF 600 ist eine weiße bis hellgelbe, gefriergetrocknete pulvrige oder kompakte Trockensubstanz.

Nach dem Auflösen liegt der pH-Wert der Lösung bei 6,5–7,5 und die Osmolalität nicht unter 240 mosm/kg. Die Lösung ist klar bzw. leicht opaleszent.

Pulver und Lösungsmittel befinden sich in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Glas (hydrolytische Klasse I bzw. Klasse II), die mit Butylgummistopfen verschlossen sind.

#### **Packungsinhalt**

- 1 Durchstechflasche mit Prothromplex NF 600 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke
- 1 Triple Set (bestehend aus 1 Belüftungsnadel, 1 Einmalnadel, 1 Infusionsset)
- 1 Filternadel
- 1 Transfernadel

#### **Packungsgröße**

1 × 600 I.E.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

##### **Takeda GmbH**

Byk-Gulden-Straße 2

78467 Konstanz

Telefon: 0800 8253325

Fax: 0800 8253329

E-Mail: [MedinfoEMEA@takeda.com](mailto:MedinfoEMEA@takeda.com)

#### **Hersteller**

##### **Takeda Manufacturing Austria AG**

Industriestraße 67

1221 Wien

Österreich

#### **Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen**

Deutschland, Estland, Finnland, Italien, Kanada, Lettland, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Belgien, Luxemburg	Prothromplex 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Bulgarien	Prothromplex Total NF 600 IU
Dänemark, Norwegen, Portugal	Prothromplex
Deutschland	Prothromplex NF 600
Estland, Griechenland	Prothromplex TOTAL
Irland, Malta, Vereinigtes Königreich	Prothromplex TOTAL 600 IU
Italien	PROPLEX
Litauen	Prothromplex 600 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Lettland	Prothromplex TOTAL 600 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Niederlande	Prothromplex 600 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injection
Österreich	Prothromplex TOTAL 600 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Polen, Tschechische Republik	Prothromplex Total NF
Rumänien	Prothromplex TOTAL 600 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Slowakei	Prothromplex NF 600 IU
Slowenien	PROPLEX 600 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Spanien	Prothromplex Total 600 UI



Ungarn	Prothromplex TOTAL 600 NE
--------	---------------------------

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2023.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Dosierung

Außer für die Therapie von Blutungen und die perioperative Blutungsprophylaxe können nur allgemeine Dosierungsrichtlinien gegeben werden.

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahren ist.

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen vom Schweregrad der Gerinnungsstörung, dem Ort und dem Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten ab.

Dosis und Häufigkeit der Verabreichung müssen für jeden Patienten individuell berechnet werden. Die Dosierungsintervalle müssen an die unterschiedlichen Zirkulationshalbwertszeiten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes angepasst werden.

Die individuellen Dosierungsanforderungen können nur auf der Basis regelmäßiger Bestimmungen der individuellen Plasmaspiegel der relevanten Gerinnungsfaktoren, oder auf der Basis von Globaltests des Prothrombinkomplex-Spiegels (z. B. Quick-Wert, INR, Prothrombinzeit), und kontinuierlicher Überwachung des klinischen Zustands des Patienten festgelegt werden.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (spezifische Tests auf Gerinnungsfaktoren und/oder Globaltests zur Bestimmung der Prothrombinkomplex-Spiegel) unerlässlich.

### Blutung und perioperative Blutungsprophylaxe während einer Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten

Bei schweren Blutungen sowie vor Operationen mit hohem Blutungsrisiko sind Normalwerte (Quick-Wert 100 %, INR 1,0) anzustreben.

Es gilt folgende Faustregel: 1 I.E. Faktor 9/kg Körpergewicht (KG) erhöht den Quick-Wert um etwa 1 %.

Wird Prothromplex NF 600 aufgrund von INR-Bestimmungen verabreicht, hängt die Dosis vom INR-Wert vor der Behandlung und dem gewünschten INR-Spiegel ab.

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungsempfehlungen wurden in der Publikation von Makris et al. aus dem Jahre 2001<sup>1</sup> [1] aufgeführt.

<b>Dosierung von Prothromplex NF 600 nach INR-Bestimmung</b>	
<b>INR</b>	<b>Dosis in I.E./kg (die I.E. beziehen sich auf Faktor 9)</b>
2,0–3,9	25
4,0–6,0	35

> 6,0	50
-------	----

Die Korrektur der durch die Vitamin K-Antagonisten ausgelöste Verminderung der Blutgerinnung benötigt etwa 6–8 Stunden. Wenn jedoch zeitgleich Vitamin K verabreicht wird, kann dieser Zeitraum auf etwa 4–6 Stunden verkürzt werden. Normalerweise ist daher keine wiederholte Verabreichung des Prothrombinkomplexes vom Menschen notwendig, wenn Vitamin K gegeben wurde.

All diese Empfehlungen sind Erfahrungswerte und der Wirkungseintritt sowie die Wirkungsdauer können variieren. Es ist daher absolut notwendig während der Behandlung die INR-Werte zu überwachen.

Blutung und perioperative Prophylaxe bei angeborenem Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht

Die Berechnung der für die Behandlung benötigten Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass ca. 1 I.E. Faktor 9 pro kg Körpergewicht die Faktor 9-Aktivität im Plasma um ca. 0,015 I.E./ml und 1 I.E. Faktor 7 pro kg Körpergewicht die Faktor 7-Aktivität im Plasma um ca. 0,024 I.E./ml erhöht. 1 I.E. Faktor 2 bzw. Faktor 10 pro kg Körpergewicht erhöht die Faktor 2- bzw. Faktor 10-Aktivität im Plasma um 0,021 I.E./ml.<sup>2</sup> [2]

Die Dosis eines verabreichten, spezifischen Gerinnungsfaktors wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den aktuellen WHO-Standard für den jeweiligen Faktor beziehen. Die Aktivität eines spezifischen Gerinnungsfaktors im Plasma wird entweder als Prozentwert (bezogen auf Normalplasma vom Menschen) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf den internationalen Standard für spezifische Faktorenkonzentrate) ausgedrückt.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Gerinnungsfaktor-Aktivität entspricht der Menge in einem ml normalem Plasma vom Menschen.

Zur Abschätzung der notwendigen Dosierung kann folgende Dosierungsformel dienen:

Die Berechnung der benötigten Dosis am Beispiel von Faktor 10 basiert auf der empirischen Erkenntnis, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor 10 pro kg Körpergewicht die Faktor 10-Aktivität im Plasma um 0,017 I.E./ml steigert. Die benötigte Dosis wird gemäß der Formel

*Benötigte Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor 10-Anstieg (I.E./ml) × 60*

berechnet, wobei 60 (ml/kg) der reziproke Wert der geschätzten Recovery beträgt.

Ist die individuelle Recovery des Patienten bekannt, so sollte dieser Wert für die Berechnung verwendet werden.

#### Maximale Einzeldosis

Um den INR-Wert zu korrigieren, ist es nicht notwendig, Dosen von mehr als 50 I.E./kg zu verabreichen. Wenn die Schwere der Blutung höhere Dosen erforderlich macht, muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis durch den behandelnden Arzt bewertet werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Prothromplex NF 600 bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Werden hohe Dosen Prothromplex NF 600 angewendet, so ist bei Durchführung Heparin-empfindlicher Gerinnungsanalysen das im Präparat enthaltene Heparin zu berücksichtigen.

#### **Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit dem beige-packten Lösungsmittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Wie bei allen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten können Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels durch Mischen mit anderen Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Es ist ratsam, einen gemeinsamen venösen Zugang vor und nach der Verabreichung von Prothromplex NF 600 mit isotonischer Kochsalzlösung zu spülen.

## Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution nur das beige packte Rekonstitutionsset verwenden.

Prothromplex NF 600 sollte erst unmittelbar vor der Verabreichung rekonstituiert werden. Danach sollte die Lösung unverzüglich verwendet werden. (Die Lösung enthält keine Konservierungsmittel.)

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Die rekonstituierte Lösung sollte vor Verabreichung immer visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbungen überprüft werden. Lösungen, die trüb sind oder Niederschläge aufweisen, sind zu verwerfen.

## Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

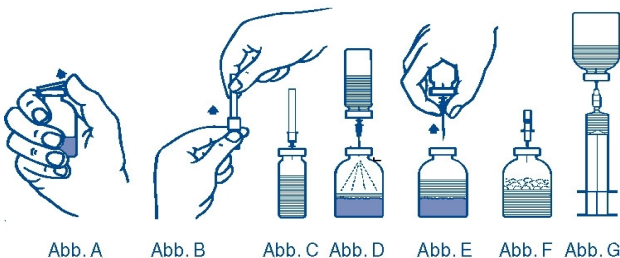
1. Die ungeöffnete Lösungsmittelflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raum- oder Körpertemperatur (max. 37 °C) erwärmen.
2. Die Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmittelflasche entfernen (Abb. A) und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen.
3. Die Schutzkappe der beige packten Transfernadel durch Drehen abziehen und die Nadel in den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche einstechen (Abb. B und C).
4. Schutzkappe vom anderen Ende der Transfernadel abziehen. Freies Nadelende nicht berühren!
5. Die Lösungsmittelflasche kopfüber die Pulverflasche halten und das Ende der Transfernadel durch den Gummistopfen der Pulverflasche stechen (Abb. D). Durch das Vakuum in der Pulverflasche wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Lösungsmittelflasche samt Transfernadel von der Pulverflasche abziehen (Abb. E). Um den Lösungsvorgang zu beschleunigen sollte die Pulverflasche sanft geschwenkt werden.
7. Nach vollständiger Auflösung des Pulvers die beige packte Belüftungsnadel einstechen (Abb. F), wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Belüftungsnadel entfernen.

## Injektion/Infusion

Vor der Anwendung sollte die rekonstituierte Lösung visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbungen kontrolliert werden.

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

1. Die Schutzkappe der beige packten Filternadel an einem Ende durch Drehen entfernen und die Nadel auf eine sterile Einmalspritze stecken. Die Lösung in die Spritze aufziehen (Abb. G).
2. Die Filternadel von der Spritze abziehen und die Lösung langsam intravenös verabreichen (maximale Infusions-/Injektionsrate: 2 ml pro Minute).



Nach der Anwendung alle unversiegelten Nadeln zusammen mit der Spritze bzw. dem Infusionsset in der Produktschachtel entsorgen, um eine Gefährdung anderer Personen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Jede Verabreichung von Prothromplex NF 600 sollte mittels des beigefügten Abziehetiketts in den Patientenunterlagen dokumentiert werden.

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