

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Prothromplex NF 500** **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 oder Apotheker.
- 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 500 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Prothromplex NF 500 beachten?
3. Wie ist Prothromplex NF 500 anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prothromplex NF 500 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Prothromplex NF 500 und wofür wird es angewendet?**

Prothromplex NF 500 wird aus menschlichem Plasma (dem flüssigen Anteil des Blutes) hergestellt. Es enthält die Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex-Gerinnungsfaktoren) sowie 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 500 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 500 beachten?**

**Prothromplex NF 500 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**

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von Prothromplex NF 500 mit Ihrem Arzt,

- da die seltene Möglichkeit besteht, dass Sie eine schwere plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion) auf Prothromplex NF 500 entwickeln. Solche Reaktionen vom allergischen Typ wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung von Prothromplex NF 500 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 500 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 500 gegen das mögliche Risiko dieser Komplikationen abwägen.

### Rückverfolgbarkeit

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Prothromplex NF 500 die Bezeichnung und Chargennummer des Produkts zu notieren, um eine Dokumentation der verabreichten Chargen sicherzustellen.

### 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 500 bei Patienten unter 18 Jahren vor.

### **Anwendung von Prothromplex NF 500 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 Heparin-empfindlicher 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 500 sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Prothromplex NF 500 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 500 enthält Natrium und Heparin**

Dieses Arzneimittel enthält 68 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche bzw. 0,14 mg Natrium pro Internationaler Einheit. Dies entspricht 3,4 % 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 500 anzuwenden?**

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

Die benötigte Menge an Prothromplex NF 500 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 500 erfolgt unter Aufsicht eines Arztes.

Prothromplex NF 500 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 500 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

Blutgerinnselbildung 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, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Dieser wird die Infusion sofort abbrechen. Schwere Beschwerden erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei der Anwendung von Prothrombinkomplex-Konzentraten (einschließlich Prothromplex NF 500) 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 500 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 II, VII, IX, X)
- 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 500 aufzubewahren?**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 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 500 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 500 innerhalb dieser 6 Monate verwenden oder danach entsorgen; es darf nicht wieder in den Kühlschrank (2 °C–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 500 enthält

#### Pulver

Der Wirkstoff ist Prothrombin-Komplex vom Menschen, bestehend aus den Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C.

	pro Flasche [I.E.]	Nach der Auflösung in 17 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke [I.E./ml]
Blutgerinnungsfaktor II vom Menschen	375 – 708	22,5 – 42,5
Blutgerinnungsfaktor VII vom Menschen	417	25
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen	500	30
Blutgerinnungsfaktor X vom Menschen	500	30

Eine Durchstechflasche enthält mindestens 333 I.E. Protein C, das zusammen mit den Blutgerinnungsfaktoren aus dem Plasma isoliert wird.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumcitrat, Heparin-Natrium (0,2 – 0,5 I.E./I.E. Faktor IX) und Antithrombin III 12,5 – 25 I.E. pro Durchstechflasche (0,75 – 1,5 I.E./ml).

#### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### Wie Prothromplex NF 500 aussieht und Inhalt der Packung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Prothromplex NF 500 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 II bzw. Klasse I), die mit Butylgummistopfen verschlossen sind.

#### Packungsinhalt

- 1 Durchstechflasche mit Prothromplex NF 500 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 17 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke
- 1 Mix2Vial-System für die Rekonstitution

#### Packungsgröße

1 × 500 I.E.

### Pharmazeutischer Unternehmer

**Takeda GmbH**

Byk-Gulden-Straße 2

78467 Konstanz  
Telefon: 0800 8253325  
Fax: 0800 8253329  
E-Mail: 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) und im Vereinigten Königreich (Nordirland) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Österreich	Prothromplex TOTAL 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Estland, Griechenland, Irland, Lettland, Malta, Rumänien, Ungarn, Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Prothromplex Total
Bulgarien, Polen, Tschechien	Prothromplex Total NF
Belgien, Dänemark, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Portugal	Prothromplex
Deutschland	Prothromplex NF 500
Slowakei	Prothromplex NF
Italien, Slowenien	Proplex
Spanien	Prothromplex Total 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2023.**

-----

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**



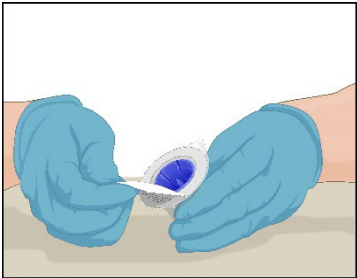
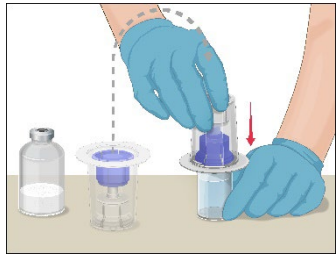
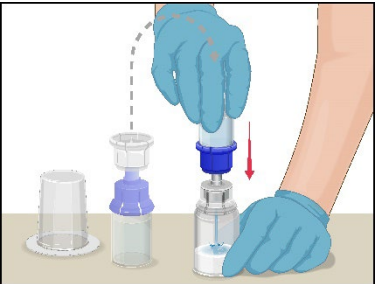
### Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung

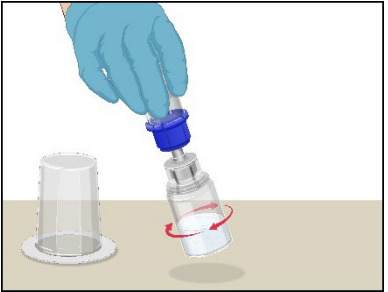
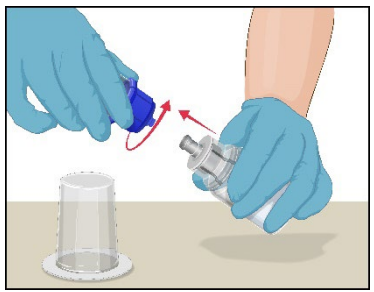
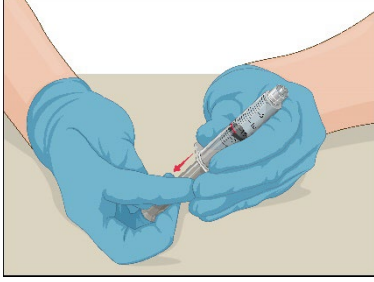
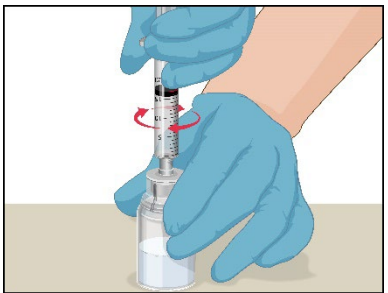
#### Allgemeine Anweisungen

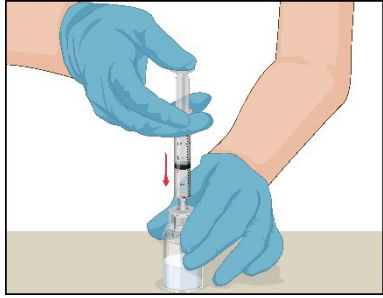
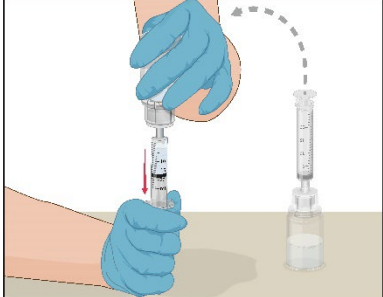
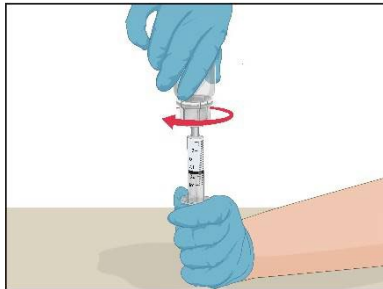
- Zur Rekonstitution nur das beige packte Rekonstitutionsset verwenden.
- Prüfen Sie das Verfalldatum und vergewissern Sie sich, dass das Prothromplex NF-Pulver und das Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) vor der Zubereitung Raumtemperatur angenommen haben. Nach Ablauf des auf dem Etikett und der Packung angegebenen Verfalldatums darf das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden.
- Achten Sie während der Rekonstitution auf aseptische Arbeitsweise (saubere und keimarme Bedingungen) und eine ebene Arbeitsfläche. Waschen Sie sich die Hände und ziehen Sie saubere Untersuchungshandschuhe an. (Die Verwendung von Handschuhen ist optional.)
- Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) auf Raum- oder Körpertemperatur (maximal 37 °C).
- Prothromplex NF soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.



Anweisungen zur Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung:

	Schritte	Abbildung
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entfernen Sie die Schutzkappe von der Pulver- und der Lösungsmitteldurchstechflasche.</li> </ul>	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desinfizieren Sie beide Gummistopfen jeweils mit einem separaten sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung), indem Sie sie einige Sekunden lang abwischen.</li> <li>Lassen Sie die Gummistopfen trocknen. Stellen Sie die Durchstechflaschen auf einer ebenen Oberfläche ab.</li> </ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Öffnen Sie die Packung mit dem Mix2Vial-Rekonstitutionssystem, indem Sie den Deckel vollständig abziehen, ohne den Packungsinhalt zu berühren.</li> <li>Nehmen Sie das Mix2Vial-System nicht aus der Packung.</li> </ul>	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drehen Sie die Packung mit dem Mix2Vial-System auf den Kopf und setzen Sie das System auf die Lösungsmitteldurchstechflasche auf.</li> <li>Drücken Sie das System gerade nach unten, damit der blaue Kunststoffdorn in die Mitte des Stopfens der Lösungsmitteldurchstechflasche eindringt. Greifen Sie die Verpackung am Rand und ziehen Sie sie vom Mix2Vial-System ab.</li> <li>Achten Sie darauf, den durchsichtigen Kunststoffdorn nicht zu berühren.</li> <li>Das Mix2Vial-System ist nun mit der Lösungsmitteldurchstechflasche verbunden und kann auf die Durchstechflasche mit Prothromplex NF aufgesetzt werden.</li> </ul>	
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um die Lösungsmitteldurchstechflasche mit der Durchstechflasche mit Prothromplex NF zu verbinden, drehen Sie die Lösungsmitteldurchstechflasche um und setzen Sie sie auf die Durchstechflasche mit dem Prothromplex NF-Pulver auf.</li> <li>Drücken Sie den durchsichtigen Kunststoffdorn gerade nach unten vollständig in den Stopfen der Durchstechflasche mit Prothromplex NF hinein. Führen Sie diesen Schritt bitte umgehend aus, damit die Flüssigkeit keimfrei bleibt.</li> </ul>	

	Schritte	Abbildung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund des Vakuums läuft das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit Prothromplex NF. Überprüfen Sie, ob das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver gelaufen ist.</li> <li>• Verwenden Sie Prothromplex NF nicht, wenn das Vakuum verloren gegangen ist und das Lösungsmittel nicht in die Durchstechflasche läuft.</li> </ul>	
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwenken Sie die verbundenen Fläschchen vorsichtig und gleichmäßig, bis sich das Pulver gelöst hat, oder lassen Sie das rekonstituierte Produkt 5 Minuten lang stehen und schwenken Sie es dann vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich das Pulver vollständig gelöst hat.</li> <li>• Nicht schütteln. Schütteln wirkt sich nachteilig auf das Arzneimittel aus. Nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank aufbewahren.</li> </ul>	
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trennen Sie die beiden Teile des Mix2Vial-Systems, indem Sie den durchsichtigen Kunststoffteil des Mix2Vial-Systems mit der aufgesetzten Durchstechflasche mit Prothromplex NF mit einer Hand und den blauen Kunststoffteil des Mix2Vial-Systems mit der aufgesetzten Lösungsmitteldurchstechflasche mit der anderen Hand festhalten.</li> <li>• Drehen Sie dann den blauen Kunststoffteil gegen den Uhrzeigersinn und ziehen Sie die beiden Durchstechflaschen vorsichtig auseinander.</li> <li>• Berühren Sie dabei nicht das Ende des Kunststoffteils auf der Durchstechflasche mit dem gelösten Prothromplex NF-Pulver.</li> <li>• Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Prothromplex NF auf einer ebenen Arbeitsfläche ab. Entsorgen Sie die leere Lösungsmitteldurchstechflasche.</li> </ul>	
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziehen Sie durch Zurückziehen des Kolbens Luft in eine leere, sterile Einweg-Kunststoffspritze auf.</li> <li>• Das Luftvolumen sollte der Menge des rekonstituierten Prothromplex NF entsprechen, das Sie aus der Durchstechflasche entnehmen werden.</li> </ul>	
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lassen Sie die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Prothromplex NF auf der flachen Arbeitsfläche stehen, setzen Sie die Spritze auf den durchsichtigen Kunststoffanschluss auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn fest.</li> </ul>	

	Schritte	Abbildung
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Halten Sie die Durchstechflasche mit einer Hand fest und drücken Sie mit der anderen Hand die gesamte Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche.</li> </ul>	
11	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drehen Sie die Durchstechflasche mit Prothromplex NF mit der aufgesetzten Spritze um, so dass die Spritze unten und die Durchstechflasche oben ist. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben eingedrückt bleibt. Ziehen Sie das Prothromplex NF in die Spritze auf, indem Sie den Kolben langsam zurückziehen.</li> <li>Achten Sie darauf, dass die Lösung nicht zwischen Spritze und Durchstechflasche hin- und hergeschoben wird, da das Arzneimittel dadurch beschädigt werden könnte.</li> </ul>	
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn Sie für die Infusion bereit sind, drehen Sie die Spritze gegen den Uhrzeigersinn von der Durchstechflasche ab. Prüfen Sie die Spritze visuell auf Partikel. Die Lösung sollte klar und leicht schillernd sein.</li> <li>Wenn die Lösung trübe aussieht oder Ablagerungen zu sehen sind, verwenden Sie die Lösung nicht.</li> </ul>	

#### Anweisungen für die Verabreichung

Prüfen Sie die vorbereitete Lösung in der Spritze vor der Verabreichung auf Schwebeteilchen und Verfärbungen. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von Schwebeteilchen sein. Der Filter im Mix2Vial-System entfernt etwaige Partikel vollständig. Der Filtrvorgang hat keinen Einfluss auf die Berechnung der Dosis. **Die Lösung in der Spritze** sollte nicht verwendet werden, wenn sie nach dem Filtrvorgang trübe erscheint oder Schwebeteilchen oder Partikel enthält.

- Setzen Sie eine Infusionsnadel auf die Spritze mit dem Prothromplex NF auf. Für mehr Komfort wird ein Infusionsset mit Flügeln (Butterfly) empfohlen. Richten Sie die Nadel nach oben und entfernen Sie eventuelle Luftblasen, indem Sie vorsichtig mit dem Finger an die Spritze klopfen und die Luft langsam und vorsichtig aus der Spritze und der Nadel herausdrücken.
- Legen Sie einen Venenstauer an und bereiten Sie die Infusionsstelle vor, indem Sie die Haut mit einem sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung) sorgfältig abwischen.
- Führen Sie die Nadel in die Vene ein und entfernen Sie den Venenstauer. Beginnen Sie die langsame Infusion mit Prothromplex NF. Die Infusion darf nicht schneller als 2 ml pro Minute laufen. Ziehen Sie die leere Spritze ab.

#### **Hinweis:**

Entfernen Sie das Butterfly-Infusionsbesteck erst, wenn alle Spritzen infundiert wurden, und berühren Sie nicht den Luer-Anschluss, der mit der Spritze verbunden ist.

- Ziehen Sie die Nadel aus der Vene und drücken Sie einen sterilen Gazetupfer mehrere Minuten lang auf die Infusion.

Setzen Sie die Nadelkappe nicht wieder auf. Geben Sie die Nadel, die Spritze und die leeren Prothromplex NF- und Lösungsmitteldurchstechflaschen in einen durchstichsicheren Kanülenabwurfbehälter. Entsorgen Sie diese Gegenstände nicht im normalen Haushaltsabfall.

---

## **Dosierung und Art der Anwendung**

### **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 IX/kg Körpergewicht (KG) erhöht den Quick-Wert um etwa 1 %.

Wird Prothromplex NF 500 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> aufgeführt.

<b>Dosierung von Prothromplex NF 500 nach INR-Bestimmung</b>	
<b>INR</b>	<b>Dosis [I.E./kg] (die I.E. beziehen sich auf Faktor IX)</b>
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

---

<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.

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 IX pro kg Körpergewicht die Faktor IX-Aktivität im Plasma um ca. 0,015 I.E./ml und 1 I.E. Faktor VII pro kg Körpergewicht die Faktor VII-Aktivität im Plasma um ca. 0,024 I.E./ml erhöht. 1 I.E. Faktor II bzw. Faktor X pro kg Körpergewicht erhöht die Faktor II- bzw. Faktor X-Aktivität im Plasma um 0,021 I.E./ml.<sup>2</sup>

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 X basiert auf der empirischen Erkenntnis, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor X pro kg Körpergewicht die Faktor X-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 X-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 500 bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Werden hohe Dosen Prothromplex NF 500 angewendet, so ist bei Durchführung Heparinempfindlicher 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 500 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 500 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.

### **Bezeichnung und Chargenbezeichnung des Arzneimittels**

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Prothromplex NF an einen Patienten die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung aufzuzeichnen, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels aufrechtzuerhalten.