

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prothromplex NF 600
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Prothrombin-Komplex vom Menschen

Prothromplex NF 600 ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Anwendung. Pro Durchstechflasche sind nominal folgende I.E. an Blutgerinnungsfaktoren vom Menschen enthalten.

	pro Durchstechflasche (I.E.)	nach Rekonstitution mit 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke (I.E./ml)
Blutgerinnungsfaktor II vom Menschen	480–900	24–45
Blutgerinnungsfaktor VII vom Menschen	500	25
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen	600	30
Blutgerinnungsfaktor X vom Menschen	600	30

Der Gesamtproteingehalt pro Durchstechflasche beträgt 300–750 mg. Die spezifische Aktivität des Produktes beträgt mindestens 0,6 I.E./mg, bezogen auf die Faktor IX-Aktivität.

Pro Durchstechflasche sind mindestens 400 I.E. Protein C enthalten, das zusammen mit den Blutgerinnungsfaktoren aus dem Plasma isoliert wird.

Die Aktivität (I.E.) von Faktor IX wurde mit Hilfe des im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Einstufen-Gerinnungstests bestimmt, der auf den Internationalen Standard für Faktor IX-Konzentrate der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abgestimmt ist.

Die Aktivität (I.E.) von Faktor II, Faktor VII und Faktor X wurde mit Hilfe des im Europäischen Arzneibuch beschriebenen chromogenen Assays bestimmt, der auf die internationalen Standards für Faktor II, Faktor VII und Faktor X-Konzentrate der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abgestimmt ist.

Die Aktivität (I.E.) von Protein C wurde mit Hilfe des im Europäischen Arzneibuch beschriebenen chromogenen Assays bestimmt, der auf den internationalen Standard für Protein C-Konzentrate der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abgestimmt ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Prothromplex NF 600 enthält 80 mg Natrium (kalkuliert) pro Durchstechflasche. Darüber hinaus enthält jede Durchstechflasche Heparin-Natrium (max. 0,5 I.E./I.E. Faktor IX).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: Weiße bis hellgelbe, gefriergetrocknete pulvrige oder kompakte Trockensubstanz.

Lösungsmittel: Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei erworbenem Mangel der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist, wie z. B. bei einem durch die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten verursachten Mangelzustand oder bei einer Überdosierung mit Vitamin K-Antagonisten.

Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.

Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Mit Ausnahme der Therapie und der perioperativen Prophylaxe von Blutungen während der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten, 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 sollten für jeden Patienten individuell berechnet werden. Die Dosierungsintervalle müssen an die unterschiedlichen Zirkulationshalbwertszeiten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). Die individuelle Dosierung kann nur anhand regelmäßiger Bestimmungen der individuellen Plasmaspiegel der jeweiligen Gerinnungsfaktoren, oder auf der Basis von Globaltests des Prothrombinkomplex-Spiegels (z. B. Quickwert, INR, Prothrombinzeit) und der kontinuierlichen 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.

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

Blutungen und perioperative Prophylaxe während der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten:

Es gilt folgende Faustregel: 1 I.E. Faktor IX/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 Behandlungsbeginn und dem angestrebten INR-Wert ab.

Die in der untenstehenden Tabelle angegebenen Dosierungen gemäß der Methode von Makris et al. (2001) sind zu befolgen. 1

Die in der untenstehenden Tabelle angegebenen Dosierungen gemäß der Methode von Makris et al. (2001) sind zu befolgen. 1

Dosierung von Prothromplex NF 600 nach initialer INR-Bestimmung

INR	Dosis in I.E./kg (die I.E. beziehen sich auf Faktor IX)
2,0–3,9	25
4,0–6,0	35
> 6,0	50

Die Korrektur der durch Vitamin-K-Antagonisten verursachten Hämostasestörung dauert ca. 6–8 Stunden an. Die Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Vitamin K setzt üblicherweise innerhalb von 4–6 Stunden ein. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Vitamin K und einem Prothrombinkomplex in der Regel keine wiederholte Behandlung mit Prothrombinkomplex vom Menschen erforderlich.

Da es sich hierbei um empirische Empfehlungen handelt und sowohl die Recovery als auch die Wirkungsdauer variieren können, muss die INR während der Behandlung überwacht werden.

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 oder Faktor X pro kg

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

Prothromplex NF 600

Baxalta

Körpergewicht erhöht die Faktor II- oder Faktor X-Aktivität im Plasma um 0,021 I.E./ml.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 Milliliter normalem Plasma vom Menschen. 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 nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor X-Anstieg (I.E./ml) × 60

wobei 60 (ml/kg) der reziproke Wert der geschätzten Recovery ist.

Ist die individuelle Recovery bekannt, wird dieser Wert zur Berechnung verwendet.

Maximale Einzeldosis:

Zur Korrektur der INR-Werte ist es nicht erforderlich, die Dosis von 50 I.E./kg zu überschreiten. Werden bei schweren Blutungen höhere Dosen benötigt, muss der behandelnde Arzt den Nutzen der Behandlung gegen das mögliche Risiko abwägen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Prothromplex NF 600 ist langsam intravenös zu verabreichen. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte 2 ml pro Minute (60 I.E./Min.) nicht übersteigen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Allergie gegen Heparin oder Heparin-induzierte Thrombozytopenie in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sollte ein Spezialist mit Erfahrung in der Behandlung von Gerinnungsstörungen zu Rate gezogen werden.

Bei Patienten mit erworbenem Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (z. B. unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten) sollte Prothromplex NF 600 nur angewendet werden, wenn eine rasche Korrektur der Prothrombinkomplexspiegel notwendig ist, wie z. B. bei starken Blutungen oder Notoperationen. In anderen Fällen genügt oft eine Dosisreduktion der Vitamin K-Antagonisten und/oder die Verabreichung von Vitamin K.

Patienten unter Vitamin K-Antagonisten-Behandlung können eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft haben, die durch Infusion von Prothrombinkomplex vom Menschen verstärkt werden kann.

Bei einem angeborenen Mangel an Vitamin K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren sollte, falls verfügbar, vorzugsweise das spezifische Gerinnungsfaktorenkonzentrat verabreicht werden.

Allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock, wurden für Prothromplex NF 600 berichtet.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen oder anaphylaktischen Typ, ist die Injektion/Infusion sofort abzubereiten. Bei einem Schock sind die medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung durchzuführen.

Thromboembolie, DIC, Fibrinolyse

Werden Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen mit Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen, einschließlich Prothromplex NF 600, behandelt, besteht insbesondere bei wiederholter Verabreichung das Risiko einer Thrombose und einer Disseminierter Intravasaler Gerinnung (DIC).

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen (z. B. Insult), Lungenembolie sowie DIC wurden mit Prothromplex NF 600 berichtet.

Dieses Risiko kann bei der Behandlung eines isolierten FVII-Mangels erhöht sein, da die anderen Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren mit längeren Halbwertszeiten zu beträchtlich höheren Spiegeln als normal kumulieren können. Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentrate vom Menschen erhalten, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer intravasalen Gerinnung oder Thrombose überwacht werden. Aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei der Anwendung von Prothrombinkomplex-Konzentraten bei

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese,
 - Patienten mit Lebererkrankungen,
 - peri- und postoperativen Patienten
 - Neugeborenen oder
 - andere Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse oder Disseminierter Intravasaler Gerinnung
- eine besonders engmaschige Überwachung erforderlich. In all diesen Situationen sollte der mögliche Nutzen der Behandlung gegen das Komplikationsrisiko abgewogen werden.

Virussicherheit

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die durch Arzneimittel übertragen werden können, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, schließen die Auswahl der Spender, das Testen der einzelnen Blutspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma die Möglichkeit einer Infektionskrankheit durch Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam erachtet für umhüllte Viren wie das Immunschwächenvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und Hepatitis C-Virus (HCV) und für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus.

Für nicht-umhüllte Viren wie Parvovirus B19 können diese Maßnahmen möglicherweise nur begrenzt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für Schwangere (Infektion des Fötus) und für Menschen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellte Arzneimittel erhalten, sollten geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Prothromplex NF 600 den Namen sowie die Chargenbezeichnung des Produkts mit Hilfe des beigefügten selbstklebenden Etiketts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Natrium

Prothromplex NF 600 enthält den berechneten Wert von 80 mg Natrium pro Durchstechflasche oder 0,13 mg Natrium pro Internationaler Einheit Prothromplex NF 600 (z. B. enthält eine Dosis von 50 I.E./kg Körpergewicht 6,5 mg Natrium/kg Körpergewicht; eine Dosis von 35 I.E./kg Körpergewicht enthält 4,6 mg Natrium/kg Körpergewicht und eine Dosis von 25 I.E./kg Körpergewicht enthält 3,3 mg Natrium/kg Körpergewicht). Dies ist bei Patienten unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.

Heparin

Heparin kann allergische Reaktionen hervorrufen und die Anzahl der Blutzellen vermindern mit der Folge einer Blutgerinnungsstörung. Die Anwendung von heparinhaltigen Arzneimitteln sollte bei Patienten mit Heparin-induzierten allergischen Reaktionen in der Anamnese vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern empfehlen zu können.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prothrombinkomplex-Konzentrate vom Menschen neutralisieren die Wirkung einer Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Interferenz mit biologischen Tests

Werden hohe Dosen von Prothrombinkomplex vom Menschen angewendet, so ist bei der Durchführung heparinempfindlicher Gerinnungsanalysen das im Präparat als Bestandteil enthaltene Heparin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von Prothromplex NF 600 auf die Fertilität wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht.

Die Sicherheit von humanem Prothrombinkomplex während der Schwangerschaft und der Stillzeit wurde bisher nicht überprüft.

Es liegen keine entsprechenden Daten zur Anwendung von Prothromplex NF 600 während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Tierversuche sind nicht aussagekräftig hinsichtlich der Sicherheit in der Schwangerschaft, der embryonalen/fötalen Entwicklung, der Geburt oder der postnatalen Entwicklung. Daher sollte Prothromplex NF 600 während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikation verabreicht werden.

Zum Risiko einer Infektion mit Parvovirus B19 während der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.4.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erkrankungen des Immunsystems

Die Substitutionstherapie mit Prothrombinkomplex-Konzentrat vom Menschen, einschließlich der Therapie mit Prothromplex NF 600, kann zur Bildung zirkulierender Antikörper, die einen oder mehrere Faktoren des Prothrombin-Komplexes vom Menschen hemmen, führen. Bei Auftreten dieser Inhibitoren manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort.

Gefäßerkrankungen

Bei Verabreichung von Prothrombinkomplex vom Menschen besteht ein Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Sicherheit in Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Von den in der unten stehenden Tabelle gelisteten Nebenwirkungen wurden nur der akute Myokardinfarkt, die venösen Thrombosen und Fieber in einer klinischen Studie mit Prothromplex NF 600 zur Aufhebung der oralen Antikoagulation bei Patienten (n = 61) mit erworbenen Mangel an den Faktoren des Prothrombinkomplexes (FII, VII, IX, X) berichtet. Alle anderen Nebenwirkungen wurden nur im Rahmen der Postmarketing-Überwachung beobachtet.

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und bevorzugtem Terminus sortiert.

Die Nebenwirkungen werden gemäß folgender Häufigkeiten klassifiziert:

sehr häufig (≥ 1/10)
häufig (≥ 1/100, < 1/10)
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
selten (≥ 1/10 000, < 1/1000)
sehr selten (< 1/10 000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die in der Tabelle angegebenen Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen aus der Postmarketing-Überwachung wurden mit Hilfe statistischer Methoden bestimmt, wobei davon ausgegangen wurde, dass jede Nebenwirkung in der klinischen Studie mit 61 Patienten hätte auftreten können.

Klasseneffekte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Angioödem, Parästhesie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Reaktionen an der Infusionsstelle
Erkrankungen des Nervensystems: Lethargie

Psychiatrische Erkrankungen: Unruhe

Kinder und Jugendliche

Informationen zu Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Anwendung hoher Dosen von Prothrombinkomplex-Konzentrat vom Menschen wurden Myokardinfarkte, DIC, venöse Thrombosen und Lungenembolien beobachtet. Daher besteht bei Überdosierung das gesteigerte Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen oder einer Verbrauchskoagulopathie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihä-morrhagika, Gerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination
ATC-Code: B02BD01.

Die Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden in Abhängigkeit von Vitamin K in der Leber gebildet und Prothrombinkomplex genannt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Disseminierte Intravasale Gerinnung, Inhibitor gegen einen oder mehrere Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX, X)*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen, Kopfschmerzen	Häufig
Herzkrankungen	Herzversagen, Akuter Myokardinfarkt, Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Arterielle Thrombose, Venöse Thrombose, Hypotonie, Flush	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Lungenembolie, Dyspnoe, Stenoseatmung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephrotisches Syndrom	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig

* Bildung bei Patienten mit angeborenem Faktorenmangel

Prothromplex NF 600

Baxalta

Faktor VII ist das Zymogen der aktiven Serinprotease Faktor VIIa, durch die der extrinsische Gerinnungsweg gestartet wird. Der Gewebefaktor/Faktor VIIa – Komplex aktiviert die Gerinnungsfaktoren X und IX, wodurch die Faktoren IXa und Xa entstehen. Mit Fortschreiten der Gerinnungskaskade wird Prothrombin (Faktor II) aktiviert und in Thrombin umgewandelt. Thrombin aktiviert Fibrinogen zu Fibrin, wodurch ein Blutgerinnsel entsteht. Die normale Bildung von Thrombin ist auch für die Thrombozytenfunktion als Teil der primären Hämostase essenziell.

Ein isolierter schwerer Faktor VII-Mangel führt zu einer verminderten Thrombinbildung und aufgrund einer beeinträchtigten Fibrinbildung und primären Hämostase zu einer erhöhten Blutungsneigung. Der isolierte Faktor IX-Mangel ist eine der klassischen Bluterkrankheiten (Hämophilie B). Isolierter Mangel der Faktoren II oder X ist sehr selten, aber bei schweren Formen verursacht er ähnliche Blutungsneigungen wie die klassische Hämophilie.

Ein erworbener Mangel der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren tritt während der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten auf und zeigt sich im Falle eines schweren Mangels als schwere Blutungsneigung, die eher als retroperitoneale oder zerebrale Blutungen als durch Muskel- und Gelenkblutungen charakterisiert ist. Schwere Leberinsuffizienz führt ebenfalls zu deutlich verminderten Spiegeln der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und erhöhter Blutungsneigung, ist aber aufgrund der gleichzeitig auftretenden leichten intravasalen Gerinnung, der verminderten Thrombozytenzahl, dem Mangel an Gerinnungsinhibitoren und der gestörten Fibrinolyse, häufig komplexer.

Die Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen führt zu einem Anstieg der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren im Plasma, und korrigiert vorübergehend die Gerinnungsstörungen von Patienten mit Mangel an einem oder mehreren dieser Faktoren.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern empfehlen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gerinnungsfaktor	Halbwertszeit
Faktor II	40–60 Stunden
Faktor VII	3–5 Stunden
Faktor IX	16–30 Stunden
Faktor X	30–60 Stunden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Faktoren des Prothrombinkomplexes vom Menschen (im Konzentrat) sind normale Bestandteile des menschlichen Plasmas und verhalten sich wie körpereigene Gerinnungsfaktoren.

Da höhere Dosen zu einer Volumenüberlastung führen, ist die Testung der Toxizität nach einmaliger Verabreichung nicht aussagekräftig.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe sind im Tierversuch nicht durchführbar, da

es zu einer Interferenz durch die Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine kommt.

Da Blutgerinnungsfaktoren vom Menschen nicht als kanzerogen oder mutagen angesehen werden, wurden experimentelle Studien, insbesondere bei heterologen Spezies, als für nicht notwendig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Natriumchlorid
Natriumcitrat-Dihydrat
Heparin-Natrium max. 0,2–0,5 I.E./I.E.
Faktor IX
Antithrombin III 15–30 I.E. pro Durchstechflasche (0,75–1,5 I.E./ml)

Lösungsmittel:
Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Zur Rekonstitution darf nur das mitgelieferte Rekonstitutionssset, zur Injektion/Infusion nur das beige packte Injektions-/Infusionsset verwendet werden, da die Therapie infolge einer Adsorption von Gerinnungsfaktoren an der inneren Oberfläche mancher Verabreichungssets versagen kann.

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 isotoner Kochsalzlösung zu spülen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Innerhalb der angegebenen Laufzeit kann das Produkt einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden. Der Beginn und das Ende der Lagerung bei Raumtemperatur sollte auf der Verpackung vermerkt werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Prothromplex NF 600 nicht mehr in den Kühlschrank (2 °C–8 °C) zurückgestellt werden, sondern ist innerhalb dieser 6 Monate zu verbrauchen bzw. zu verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 3 Stunden bei 20–25 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Prothromplex NF 600 nach der Rekonstitution unmittelbar verwendet werden, da die Zubereitung kein Konservierungsmittel enthält. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich. Die gebrauchsfertige Lösung darf nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in Durchstechflaschen aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas (hydrolytische Klasse II), das Lösungsmittel in Durchstechflaschen aus oberflächenbehandeltem farblosen Glas (hydrolytische Klasse I). Produkt- und Lösungsmittelflaschen sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

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.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution nur das beige packte Rekonstitutionssset verwenden.

Prothromplex NF 600 sollte erst unmittelbar vor der Verabreichung rekonstituiert werden. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.

Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung:

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

1. Die ungeöffnete Lösungsmittelflasche (sterilisiertes 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 desinfizieren.
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:

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

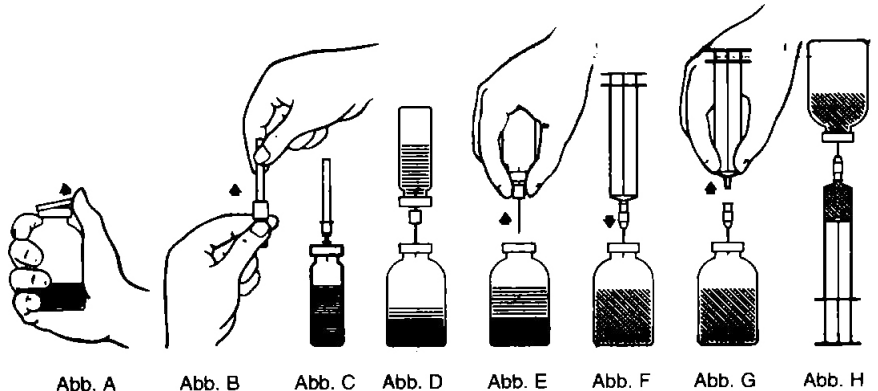
Vor der Verabreichung ist die rekonstituierte Lösung stets auf sichtbare Schwebepartikel oder Verfärbungen zu überprüfen.

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).

Siehe Abbildungen

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Deutschland GmbH
Edisonstraße 2
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/262077-011
Fax: 089/262077-012
E-Mail: info.de@baxalta.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11717.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.08.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07.10.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen: Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien und Vereinigten Staaten von Amerika.

12. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt