

# FACHINFORMATION

## (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prothromplex TOTAL 600 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Prothrombin-Komplex vom Menschen

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

	Pro Durchstechflasche	Nach Auflösung in 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke
	I.E.	I.E./ml
Blutgerinnungsfaktor II vom Menschen	450 - 850	22,5 – 42,5
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 TOTAL 600 I.E. enthält 81,7 mg Natrium pro Durchstechflasche. Weiters enthält jede Durchstechflasche Heparin Natrium (max. 0,5 I.E./I.E. Faktor IX).

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 Osmolarität nicht unter 240 mosm/kg. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei erworbenem Mangel der Prothrombinkomplex-Gerinnungsfaktoren, wie z. B. ein Mangel, der durch die Behandlung mit Vitamin K Antagonisten oder durch Überdosierung von Vitamin K Antagonisten verursacht wird, wenn eine rasche Korrektur des Mangels erforderlich ist.
- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte spezifische Gerinnungsfaktor-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.

Prothromplex TOTAL 600 I.E. ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. 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 Richtlinien gegeben werden. Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Therapie von Blutgerinnungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad der Gerinnungsstörung, nach Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollen für jeden Patienten individuell berechnet werden. Die Dosierungsintervalle müssen an die unterschiedlichen Zirkulations-halbwertszeiten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (siehe Abschnitt 5.2) angepasst werden.

Die individuelle Dosierung kann nur anhand regelmäßiger Bestimmungen der einzelnen Plasmaspiegel der jeweiligen Gerinnungsfaktoren, oder anhand allgemeiner Bestimmungen des Prothrombinkomplex-Spiegels (z.B. Quickwert, INR, Prothrombinzeit) und kontinuierlicher Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten bestimmt werden.

Bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests unerlässlich (spezifische Tests einzelner Gerinnungsfaktoren und/oder allgemeine Bestimmung der Prothrombinkomplex-Spiegel).

## **Blutungen und perioperative Prophylaxe während der 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) hebt den Quick-Wert um ca. 1% an.

Wird Prothromplex TOTAL 600 I.E. aufgrund von INR-Bestimmungen verabreicht, hängt die Dosis vom INR-Wert vor Behandlungsbeginn und vom angestrebten INR-Wert ab. Die in untenstehender Tabelle angegebenen Dosierungsempfehlungen gem. der Methode Makris et al 2001<sup>1</sup> sollten befolgt werden.

<b>Dosierung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. nach initialer INR-Bestimmung</b>	
<b>INR</b>	<b>Dosis in I.E./kg (die I.E.s beziehen sich auf Faktor IX)</b>
2,0 – 3,9	25
4,0 – 6,0	35
> 6,0	50

Die Korrektur der durch Vitamin K-Antagonisten verursachten Beeinträchtigung der Blutgerinnung bleibt für ca. 6 – 8 Stunden aufrecht. Die Wirkung von Vitamin K setzt üblicherweise innerhalb von 4 – 6 Stunden ein. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Vitamin K und einem Prothrombinkomplex üblicherweise keine weitere Gabe des Prothrombinkomplexes erforderlich.

Da diese Empfehlungen empirisch sind und *Recovery* und Wirkungsdauer variieren können, muss die INR während der Behandlung überwacht werden.

## **Blutung und perioperative Prophylaxe bei angeborenem Mangel eines Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktors, wenn das gereinigte, spezifische Faktorenkonzentrat nicht zur Verfügung steht:**

Die Berechnung der benötigten Dosis für die Behandlung basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 I.E. Faktor IX pro kg KG die Faktor IX-Aktivität im Plasma um ca. 0,015 I.E./ml und 1 I.E. Faktor VII pro kg KG die Faktor VII-Aktivität im Plasma um ca. 0,024 I.E./ml erhöht. 1 I.E. Faktor II oder X pro kg KG erhöht die Faktor II- oder X-Aktivität im Plasma um ca. 0,021 I.E./ml<sup>2</sup>.

Die verabreichten Einheiten eines jeden spezifischen Gerinnungsfaktors werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, entsprechend dem WHO-Standard für den jeweiligen Faktor. Die Aktivität eines spezifischen Gerinnungsfaktors im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für spezifische Faktorenkonzentrate) angegeben.

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

<sup>1</sup> Makris M, Watson HG: The Management of Coumarin-Induced Over-Anticoagulation. Br.J.Haematol. 2001;114: 271-280. (Baxter RefID: 39167)

<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 Berechnung der benötigten Dosis am Beispiel von Faktor X basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor X pro kg Körpergewicht die Faktor-X-Aktivität im Plasma um ca. 0,017 I.E./ml anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./ml)} \times 60$$

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 nötig eine 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***

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. bei Kindern und Jugendlichen ist in klinischen Studien nicht erwiesen.

#### ***Art der Anwendung***

Intravenöse Anwendung

Prothromplex TOTAL 600 I.E. ist langsam intravenös zu verabreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als 2 ml pro Minute (60 I.E./min) zu verabreichen.

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 anamnestisch bekannte heparininduzierte Thrombozytopenie.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ein in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfahrener Spezialist sollte beigezogen werden.

Bei Patienten mit erworbenem Mangel an Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren (z.B. unter Therapie mit Vitamin K Antagonisten), soll Prothromplex TOTAL 600 I.E. nur angewendet werden, wenn eine rasche Korrektur der Prothrombinkomplexspiegel notwendig ist, wie z.B. bei großen Blutungen oder Noteingriffen. 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 angeborenem Mangel eines jeden Vitamin K abhängigen Blutgerinnungsfaktors sollte, falls verfügbar, vorzugsweise das spezifische, gereinigte Konzentrat verabreicht werden.

Allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock wurden für Prothromplex TOTAL 600 I.E. berichtet. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen oder anaphylaktischen Typ, ist die Injektion/Infusion sofort abbrechen. Bei Schock ist die medizinische Standardbehandlung von Schockzuständen anzuwenden.

### ***Thromboembolie, DIC, Fibrinolyse***

Werden Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen mit Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen, einschließlich Prothromplex TOTAL 600 I.E., behandelt, liegt, insbesondere bei wiederholter Verabreichung, ein Risiko für Thrombose und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) vor.

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen (z.B. Insult), Pulmonalembolie sowie DIC wurden mit Prothromplex TOTAL 600 I.E. berichtet.

Dieses Risiko kann bei der Behandlung von isoliertem FVII Mangel 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 Zeichen und Symptome einer intravasalen Gerinnung oder Thrombose kontrolliert werden. Aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei der Anwendung von Prothrombinkomplex-Konzentraten bei

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Anamnese,
- Patienten mit Lebererkrankungen,
- pre- und postoperativen Patienten
- Neugeborenen oder
- Patienten mit Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung

eine besonders engmaschige Überwachung erforderlich. In all diesen Situationen soll der mögliche Nutzen der Behandlung gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewogen werden.

### ***Virussicherheit***

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch, aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten, Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neue Viren und andere Pathogene.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Blut oder Plasma hergestelltes Arzneimittel regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

### ***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält 81,7 mg Natrium pro Durchstechflasche oder 0,14 mg Natrium pro Internationaler Einheit, entsprechend 4,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### ***Heparin***

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

### ***Kinder und Jugendliche***

Da nur unzureichende Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. bei Kindern nicht empfohlen werden.

## **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 Labortests***

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Die Sicherheit von humanem Prothrombinkomplex während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde bisher nicht geprüft. Es liegen keine entsprechenden Daten zur Verwendung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Tierexperimentelle Studien sind zur Beurteilung der Sicherheit in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung nicht geeignet. Deshalb darf Prothromplex TOTAL 600 I.E. in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation verabreicht werden.

Informationen zum Risiko von Parvovirus B19 Infektionen bei Schwangeren siehe Abschnitt 4.4.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Substitutionstherapie mit Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen, einschließlich die Therapie mit Prothromplex TOTAL 600 I.E., 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.

Bei Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen besteht ein Risiko für thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Sicherheit in Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Von allen in untenstehender Tabelle gelisteten Nebenwirkungen wurden nur der akute Myokardinfarkt, die Venenthrombosen und Fieber in 1 klinischen Studie mit Prothromplex TOTAL 600 I.E. 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 und die angegebenen Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen wurden anhand statistischer Methoden bestimmt, die von der Annahme ausgehen, dass jede Nebenwirkung in der klinischen Studie mit 61 Patienten hätte auftreten können.

Die Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Prothromplex TOTAL 600 I.E. sind nach MedDRA Systemorganklassifikation (Version 15.1) gruppiert und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Disseminierte intravasale Gerinnung Inhibitor gegen einen oder mehrere Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX, X)	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion	Häufig

<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	Cerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen Kopfschmerzen	Häufig
<b><i>Herzerkrankungen</i></b>	Herzversagen Akuter Myokardinfarkt** Tachykardie	Häufig
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>	Arterielle Thrombose Venöse Thrombose** Hypotonie Flush	Häufig
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i></b>	Pulmonalembolie Dyspnoe Stenoseatmung	Häufig
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	Erbrechen Übelkeit	Häufig
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>	Urtikaria Erythematöser Hautausschlag Pruritus	Häufig
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	Nephrotisches Syndrom	Häufig
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>	Fieber**	Häufig

Bildung bei Patienten mit angeborenem Faktorenmangel

\*\* Aus der klinischen Studie berichtet.

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, 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.

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

Ein isolierter schwerer Faktor VII-Mangel führt zu einer verminderten Thrombinbildung und aufgrund einer beeinträchtigten Fibrinbildung sowie einer beeinträchtigten 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.

Erworbene Mängel sämtlicher Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktoren treten während der Behandlung mit Vitamin K Antagonisten auf. Ein schwerer Mangel führt zu schweren Blutungsneigungen, die eher durch retroperitoneale oder zerebrale Blutungen als durch Muskel- und Gelenksblutungen charakterisiert sind. 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, komplexer.

Die Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentraten vom Menschen führt zu einem Ansteigen 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**

Da nur unzureichende Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex TOTAL 600 I.E. bei Kindern nicht empfohlen werden.

## 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 undurchführbar, 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 0,2 – 0,5 I.E./I.E. FIX  
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 Rekonstitutionsset, zur Injektion/Infusion nur das beige packte Injektions-/Infusionsset verwendet werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von humanem Blutgerinnungsfaktoren 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 TOTAL 600 I.E. mit isotoner Kochsalzlösung zu spülen.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Prothromplex TOTAL 600 I.E. nach der Rekonstitution unmittelbar verwendet werden, da die Zubereitung kein Konservierungsmittel enthält. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und –zeit in der Verantwortung des Anwenders. Die gebrauchsfertige Lösung darf nicht 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 Lösungsmitteldurchstechflaschen sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

Die Packung beinhaltet entweder

1 Durchstechflasche mit Prothromplex TOTAL 600 I.E. – 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

oder

1 Durchstechflasche mit Prothromplex TOTAL 600 I.E. – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
1 Durchstechflasche mit 20 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke  
1 Belüftungsnadel  
1 Einmalnadel  
1 Infusionsset  
1 Filternadel  
1 Transfernadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsaufmachungen in den Verkehr gebracht.

**Packungsgröße:** 1 x 600 I.E.

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

Zur Rekonstitution nur das beige packte Rekonstitutionsset verwenden.

Prothromplex TOTAL 600 I.E. soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.

### Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung:

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

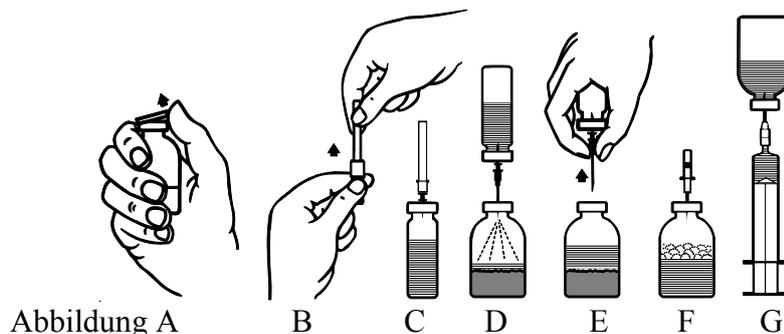
1. Erwärmung der ungeöffneten Lösungsmitteldurchstechflasche (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) auf Raum- oder Körpertemperatur (max. +37°C).
2. Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche entfernen (Abbildung A) und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen.
3. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Transfernadel durch Drehen öffnen, entfernen und mit der Nadel in den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstechen (Abbildung B und C).
4. Entfernen des anderen Endes der Schutzkappe der Transfernadel. Freies Ende nicht berühren.
5. Lösungsmitteldurchstechflasche umdrehen und das Ende der aufgesetzten Transfernadel in den Gummistopfen der Pulverdurchstechflasche einstechen (Abbildung D). Durch das Vakuum in der Pulverdurchstechflasche wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Lösungsmitteldurchstechflasche samt Transfernadel von der Pulverdurchstechflasche abziehen (Abbildung E). Um den Lösungsvorgang zu beschleunigen sollte die Pulverdurchstechflasche sanft geschwenkt werden.
7. Nach vollständiger Auflösung des Pulvers die beige packte Belüftungsnadel einstechen (Abbildung F), wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Belüftungsnadel entfernen.

### Injektion/Infusion:

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

Die rekonstituierte Lösung sollte vor Verabreichung immer visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüft werden.

1. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Filternadel durch Drehen öffnen, entfernen und die Nadel an eine sterile Einmalspritze stecken. Die Lösung in die Spritze aufziehen (Abbildung 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 nicht versiegelten 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.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, 1221 Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr. 2-00312

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Dezember 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2024

#### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.