

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cofact 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cofact (Konzentrat mit 4 Gerinnungsfaktoren) liegt als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit humanem Prothrombinkomplex vor. Das Arzneimittel enthält nominal folgende Internationale Einheiten (I.E.) der in der nebenstehenden Tabelle genannten humanen Gerinnungsfaktoren.

Der Gesamtproteingehalt je Durchstechflasche beträgt 260–700 mg. Die spezifische Produktaktivität beträgt $\geq 0,6$ I.E./mg, ausgedrückt als Aktivität von Faktor IX.

Die Aktivitäten aller Gerinnungsfaktoren sowie Protein C und S (Antigen) wurden nach den aktuellen Standards der WHO oder des Europäischen Arzneibuchs getestet.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Nach Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 125–195 mmol Natrium/l, bis zu 44,8 mg Natrium pro 10 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist von bläulicher Farbe. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung von Blutungen bei erworbenem Mangel an Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wie beispielsweise bei einem Mangel infolge einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder im Falle einer Überdosis Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist.
- Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei den nachfolgenden Dosierungsangaben handelt es sich lediglich um Richtwerte. Die Behandlung ist unter Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahren ist. Dosierung und Dauer der Ersatztherapie richten sich nach der Schwere der Störung, nach dem Ort und der Stärke der Blutung sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Verabreichungsmenge und die Häufigkeit der Verabreichung sind bei jedem Patienten individuell festzulegen. Dosisinter-

	Cofact 500 I.E. (Faktor IX)	Nach Rekonstitution* (I.E./ml)
Arzneilich wirksame Bestandteile		
Gerinnungsfaktor II	280–700	14–35
Gerinnungsfaktor VII	140–400	7–20
Gerinnungsfaktor IX	500	25
Gerinnungsfaktor X	280–700	14–35
Weitere arzneilich wirksame Bestandteile		
Protein C	222–780	11–39
Protein S	20–160	1–8

* Nach Rekonstitution mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

alle sind den unterschiedlichen Halbwertszeiten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren im Prothrombinkomplex im Blutkreislauf anzupassen (vgl. Abschnitt 5.2). Individuelle Dosierungsmaßgaben lassen sich nur auf Basis regelmäßiger Bestimmungen der individuellen Plasmaspiegel der relevanten Gerinnungsfaktoren oder durch allgemeine Tests des Prothrombinkomplex-Spiegels (Thromboplastinzeit, INR) und durch kontinuierliche Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten identifizieren.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Überwachung der Ersatztherapie mittels Gerinnungstests essentiell (spezifische Gerinnungsfaktortests und/oder allgemeine Tests des Prothrombinkomplex-Spiegels).

Blutungen und perioperative Vorbeugung gegen Blutungen bei Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten:

Die Dosis richtet sich nach dem INR-Ausgangswert vor der Behandlung, dem INR-Zielwert und dem Körpergewicht. In den folgenden Tabellen sind ungefähre Dosis-

mengen aufgeführt, die für eine Korrektur des INR-Wertes bei verschiedenen INR-Ausgangswerten erforderlich sind.

Die Dosistabelle dient nur als allgemeine Dosierungsrichtlinie. Sie ist nicht als Ersatz für die individuelle Abstimmung der Dosis bei jedem einzelnen Patienten und für eine engmaschige Überwachung der INR und anderer Gerinnungsparameter während der Therapie bestimmt.

Die Dosierungen werden, aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit und der niedrigen Ausbeute nach der Infusion im Vergleich zu den anderen Gerinnungsfaktoren in PCC, auf Basis der Faktor-IX-Konzentration in Cofact berechnet. Man geht davon aus, dass eine mittlere Plasmakonzentration von Faktor IX von $\geq 30\%$ für einen INR-Wert von $\leq 2,1$ bzw. $\geq 60\%$ für einen INR-Wert von $\leq 1,5$ ausreichend ist. Die berechneten Mengen werden auf ein Vielfaches von 10 ml abgerundet, und es wurde ein oberer Grenzwert von 60 bzw. 100 ml insgesamt festgesetzt (vgl. Tabellen unten). Die INR-Zielwerte entsprechen den Emp-

Empfohlene Dosierungen von Cofact in ml zum Erreichen eines INR-Zielwertes $\leq 2,1$

INR-Ausgangswert	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Körpergewicht												
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

Empfohlene Dosierungen von Cofact in ml zum Erreichen eines INR-Zielwertes $\leq 1,5$

INR-Ausgangswert	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Körpergewicht												
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

fehlungen der Federation of Dutch Thrombosis Services und bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die Empfehlungen der englischen und deutschen Fachgesellschaften.

Die Korrektur der durch den Vitamin-K-Antagonisten induzierten Verschlechterung der Hämostase bleibt für rund 6–8 Stunden bestehen. Die Wirkung von Vitamin K wird dagegen bei gleichzeitiger Verabreichung üblicherweise innerhalb von 4–6 Stunden erreicht. Eine wiederholte Behandlung mit humanem Prothrombinkomplex ist daher in der Regel nicht erforderlich, wenn Vitamin K gegeben wurde.

Da diese Empfehlungen rein empirischer Art sind und Wiederfindung und Wirkungsdauer variieren können, ist eine Überwachung der INR während der Behandlung zwingend erforderlich.

Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht:

Die für eine Behandlung erforderliche berechnete Dosis beruht auf dem empirischen Befund, dass etwa 1 I. E. Faktor VII oder Faktor IX je kg Körpergewicht die Plasmaaktivität von Faktor VII bzw. Faktor IX um 0,01 I. E./ml erhöht, und dass 1 I. E. von Faktor II oder X je kg Körpergewicht die Plasmaaktivität von Faktor II bzw. X um 0,02 bzw. 0,017 I. E./ml erhöht.

Die Dosis eines bestimmten verabreichten Faktors wird in Internationalen Einheiten (I. E.) ausgedrückt, die zum aktuellen WHO-Standard für jeden Faktor in Bezug stehen. Die Aktivität eines bestimmten Gerinnungsfaktors im Plasma wird entweder prozentual (relativ zu Normalplasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum internationalen Standard für den jeweiligen Gerinnungsfaktor) ausgedrückt.

Eine Internationale Einheit (I. E.) einer Gerinnungsfaktoraktivität ist äquivalent zu der Menge in einem ml normalem Humanplasma.

Beispielsweise beruht die Berechnung der erforderlichen Dosis von Faktor X auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I. E.) Faktor X je kg Körpergewicht die Plasmaaktivität von Faktor X um 0,017 I. E./ml erhöht. Die erforderliche Dosis wird daher anhand der folgenden Formel ermittelt:

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

Dabei ist 60 (ml/kg) der Kehrwert der geschätzten Wiederfindungsrate. Wenn die individuelle Wiederfindungsrate bekannt ist, sollte für die Berechnung der betreffende Wert verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Cofact bei pädiatrischen Patienten wurden nicht untersucht.

Art und Dauer der Anwendung

Das Arzneimittel wie unter Abschnitt 6.6 beschrieben auflösen. Cofact ist intravenös zu verabreichen.

Es wird empfohlen, das aufgelöste Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 ml pro Minute zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die arzneilich wirksamen Bestandteile oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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.

Es sollte ein Spezialist mit Erfahrung bei der Behandlung von Gerinnungsstörungen hinzugezogen werden.

Bei Patienten mit erworbenem Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (z. B. induziert durch Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten) sollte Cofact nur verwendet werden, wenn eine schnelle Korrektur des Prothrombinkomplex-Spiegels angezeigt ist, beispielsweise bei starken Blutungen oder einer Notoperation. Ansonsten ist eine Reduktion der Dosis des Vitamin-K-Antagonisten und/oder die Gabe von Vitamin K für gewöhnlich ausreichend.

Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, können eine grundlegende Hyperkoagulationsbereitschaft aufweisen, die durch die Infusion von humanem Prothrombinkomplex ggf. verstärkt wird.

Bei einem angeborenen Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren sollte, falls verfügbar, ein spezifisches Gerinnungsfaktorprodukt verwendet werden.

Bei Auftreten von allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Injektion/Infusion sofort abzubrechen. Bei Schock ist die medizinische Standardbehandlung von Schockzuständen anzuwenden.

Zu den Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen infolge der Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Humanplasma hergestellt sind, gehören die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Blutspenden und der Plasmapools hinsichtlich spezifischer Infektionsmarker und die Durchführung wirksamer Schritte während der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dessen ungeachtet kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

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

Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV). Die getroffenen Maßnahmen sind unter Umständen von eingeschränkter Wirksamkeit bei anderen nicht umhüllten Viren wie Parvovirus B19. Eine Infektion mit Parvovirus B19 kann bei Schwangeren (Infektion des Fetus) und bei Personen mit Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) schwerwiegend sein.

Bei Patienten, die regelmäßig oder wiederholt Prothrombinkomplex-Produkte erhalten, die aus Humanplasma gewonnen werden, sollte eine geeignete Impfung (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Es besteht ein Risiko einer Thrombose oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung, wenn Patienten mit angeborenem oder erworbenem Mangel mit humanem Prothrombinkomplex behandelt werden, vor allem bei wiederholter Gabe. Das Risiko ist unter Umständen höher bei Behandlung einer isolierten Faktor-VII-Defizienz, da die anderen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren mit längerer Halbwertszeit auf wesentlich höhere Mengen als im Normalzustand akkumulieren können.

Patienten, die einen humanen Prothrombinkomplex erhalten, sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer intravasalen Gerinnung oder Thrombose zu beobachten. Aufgrund des Risikos thromboembolischer Komplikationen sind Patienten mit der Anamnese einer koronaren Herzerkrankung, Patienten mit Lebererkrankung, peri- oder postoperative Patienten, Neugeborene oder Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse oder eine disseminierte intravasale Gerinnung bei Verabreichung von humanem Prothrombinkomplex engmaschig zu überwachen. In all diesen Situationen ist der mögliche Nutzen der Behandlung gegen die Risiken dieser Komplikationen abzuwägen.

Hinsichtlich der Verwendung von Cofact bei perinatalen Blutungen infolge eines Vitamin-K-Mangels bei Neugeborenen liegen keine Daten vor.

Sonstige Bestandteile

Cofact enthält bis zu 448 mg Natrium pro 100 ml. Dies entspricht bis zu 22 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium. Dies ist von Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten, zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Empfehlung zur Anwendung von Cofact bei Kindern und Jugendlichen vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humane Prothrombinkomplexprodukte neutralisieren die Wirkung einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten, aber es sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von humanem Prothrombinkomplex für die Verwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien sind nicht geeignet, um die Sicherheit im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung zu beurteilen. Humaner Prothrombinkomplex sollte daher während der Schwangerschaft und Stillzeit nur verwendet werden, wenn eine eindeutige Indikation vorliegt. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Hinweisen zum Risiko einer Parvovirus-B19-Infektion bei Schwangeren.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen von Cofact.

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und während der Anwendung von Cofact nach Markteinführung berichtet. Die obenstehende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifikation (Systemorganklasse und bevorzugter Begriff). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird definiert gemäß der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Eine Ersatztherapie kann zur Bildung von Antikörpern im Blut führen, die einen oder mehrere der Faktoren des humanen Prothrombinkomplexes hemmen. Wenn eine solche Hemmung stattfindet, zeigt sich dieser Zustand als eingeschränkte klinische Wirksamkeit, zum Beispiel anhaltende Blutungen.

Angaben zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Krankheitserreger siehe Abschnitt 4.4.

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, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Häufigkeit von Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Apoplektischer Insult, Schwindelgefühl	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Akuter Myokardinfarkt	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse (Embolie, tiefe Venenthrombose); siehe Abschnitt 4.4	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie, respiratorische Insuffizienz	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrosis, Pruritus, Urtikaria	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Rötung an der Infusionsstelle, Reizung an der Infusionsstelle	Nicht bekannt
	Unwohlsein	
Untersuchungen	Anomale Leberfunktion	Nicht bekannt

4.9 Überdosierung

Die Verwendung hoher Dosen humaner Prothrombinkomplexprodukte wurde mit dem Auftreten von Herzinfarkt, disseminierter intravasaler Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Bei einer Überdosis ist daher das Risiko der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination, ATC-Code: B02BD01.

Die in der Leber unter Beteiligung von Vitamin K synthetisierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden allgemein als Prothrombinkomplex bezeichnet. Zusätzlich zu den Gerinnungsfaktoren enthält Cofact die Vitamin K abhängigen Gerinnungshemmer Protein C und Protein S.

Faktor VII ist das Zymogen der aktiven Serinprotease VIIa, die am Anfang des extrinsischen Pfades der Blutgerinnung steht. Der Komplex aus Gewebefaktor und Faktor VIIa aktiviert die Gerinnungsfaktoren X und IX, wodurch sich Faktor IXa und Xa bilden. Im Verlauf der weiteren Aktivierung der Gerinnungskaskade wird Prothrombin (Faktor II) aktiviert und in Thrombin umgewandelt. Durch Thrombin wird aus Fibrinogen zu Fibrin gebildet, was zur Bildung eines Gerinnsels führt. Die normale Entstehung von Thrombin ist demnach für die Thrombozytenfunktion als Teil der primären Hämostase von ausschlaggebender Bedeutung.

Ein isolierter schwerer Mangel an Faktor VII bewirkt eine reduzierte Thrombinbildung und eine Neigung zu Blutungen infolge einer beeinträchtigten Fibrinbildung und einer verschlechterten primären Hämostase. Ein

isolierter Mangel an Faktor IX ist eine der klassischen Hämophilien (Hämophilie B). Ein isolierter Mangel an Faktor II oder Faktor X ist sehr selten, verursacht aber in schwerer Ausprägung eine Blutungsneigung ähnlich der bei klassischen Hämophilien.

Die weiteren arzneilich wirksamen Bestandteile, die Gerinnungshemmer Protein C und Protein S, werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Die biologische Aktivität von Protein C wird durch den Cofaktor Protein S verstärkt.

Aktiviertes Protein C hemmt die Gerinnung durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa. Protein S als Cofaktor von Protein C unterstützt die Inaktivierung der Gerinnung. Ein Protein C-Mangel wird mit einem erhöhten Thrombose-Risiko assoziiert.

Ein erworbener Mangel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren ist die Folge einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Verstärkt sich der Mangelzustand, kommt es zu einer starken Blutungsneigung, die sich als retroperitoneale oder zerebrale Blutung und weniger als Muskel- und Gelenkblutung äußert. Auch eine schwere Leberinsuffizienz führt zu deutlich verringerten Spiegel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und einer klinischen Blutungsneigung. Diese ist jedoch wegen einer anhaltenden intravaskulären Koagulation geringen Grades, niedriger Thrombozytenzahlen, eines Mangels an Gerinnungsinhibitoren und einer gestörten Fibrinolyse vergleichsweise komplex.

Die Gabe von humanem Prothrombinkomplex bewirkt einen Anstieg der Plasmaspiegel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und kann den Gerinnungsdefekt bei Patienten mit einem Mangel an einem oder mehreren dieser Faktoren vorübergehend korrigieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Literatur finden sich folgende Angaben zur Halbwertszeit der vier in Cofact vorhandenen Gerinnungsfaktoren:

Gerinnungsfaktor	Halbwertszeit
Faktor II	40–60 Stunden
Faktor VII	4– 6 Stunden
Faktor IX	18–25 Stunden
Faktor X	30–60 Stunden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abgesehen von einer Studie bei Ratten hinsichtlich eines möglichen hypotensiven Effektes (der sich als nicht vorhanden erwies), wurden keine tierexperimentellen Studien mit Cofact durchgeführt.

Es sind tierexperimentelle toxikologische Untersuchungen mit TNBP und Tween 80 durchgeführt worden. Cofact enthält nicht mehr als 0,4 µg TNBP je I. E. Faktor IX und nicht mehr als 4 µg Tween 80 je I. E. Faktor IX. Wenn Cofact in der empfohlenen Dosis verwendet wird, bleiben die Mengen an TNBP und Tween 80, die ein Patient erhält, deutlich unter den Mengen, die sich bei Versuchstieren als schädlich erwiesen haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Trinatriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Antithrombin $\leq 0,6$ I.E./ml.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Cofact ist kompatibel mit Polypropylen-Material. Die Behandlung könnte infolge einer Adsorption von Gerinnungsfaktor an die Innenfläche von Injektions-/Infusionsbestecken anderen Materials versagen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 3 Stunden bei 15°C–25°C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte Cofact nach der Rekonstitution unmittelbar verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei 2°C–8°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann das Arzneimittel über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei bis zu 25°C aufbewahrt werden. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel während dieses Zeitraums nicht benutzt wird, muss es entsorgt werden. Das Datum des Beginns der Raumtemperlagerung (bei

maximal 25°C) muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 I. E. eines Pulvers in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl) + 20 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Brombutylverbindung mit fluorierter Polymerbeschichtung) + eine Transferkanüle – Packungsgröße: eins.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Auflösen

Der getrocknete Proteinanteil ist in dem vorgeschriebenen Volumen Wasser für Injektionszwecke aufzulösen. Bei Aufbewahrung bei 2°C–8°C müssen die Durchstechflaschen mit Cofact und dem Wasser für Injektionszwecke vor dem Auflösen des Präparates auf Raumtemperatur (15°C–25°C) gebracht werden.

Vorgehensweise bei der Verwendung einer Transferkanüle

1. Die Schutzkappen aus Kunststoff von der Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke und der Durchstechflasche mit dem Arzneimittel entfernen.
2. Die Gummistopfen der beiden Durchstechflaschen mit einem Stück Gaze, getränkt in 70%igem Alkohol, desinfizieren.
3. Die Schutzhülle von einem Ende der Transferkanüle abnehmen und die Kanüle in die Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke (A) einführen.
4. Anschließend die Schutzhülle vom anderen Ende der Transferkanüle abnehmen, die Durchstechflasche mit der eingeführten Transferkanüle umdrehen und das noch frei liegende Ende der Kanüle sofort in die Durchstechflasche mit dem Arzneimittel (B) einführen.

Der Unterdruck in der Durchstechflasche mit Arzneimittel bewirkt, dass das Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche gesaugt wird. Empfehlung: Während das Wasser für Injektionszwecke in die andere Durchstechflasche strömt, sollte die Durchstechflasche mit Arzneimittel in einem Neigungswinkel gehalten werden, so dass das Wasser entlang der Flaschenwand strömen kann. Dies trägt dazu bei, dass sich das Arzneimittel schneller löst. Sobald das Wasser vollständig in die andere Durchstechflasche gelangt ist, werden die leere Durchstechflasche und die Transferkanüle gemeinsam entfernt.



Zur Beschleunigung des Auflösungsprozesses kann die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt und gegebenenfalls auf 30°C erwärmt werden. Die Durchstechfla-

sche darf auf keinen Fall geschüttelt werden, und die Temperatur darf 37°C nicht übersteigen. Wird die Durchstechflasche in einem Wasserbad erwärmt, ist darauf zu achten, dass das Wasser nicht in Kontakt mit der Schutzkappe und/oder dem Gummistopfen kommt.

In der Regel sollte sich die getrocknete Substanz innerhalb von 10 Minuten vollständig gelöst haben, um eine blau gefärbte Lösung zu bilden; die blaue Farbe wird durch Vorhandensein des Plasmaproteins Ceruloplasmin verursacht.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, sind nicht zu verwenden. Das aufgelöste Arzneimittel ist vor der Verabreichung einer visuellen Prüfung auf Teilchenmaterial und Verfärbungen zu unterziehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.03453.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Niederlande:
1. Oktober 1997 / 24. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Niederlande, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

