

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cofact 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Cofact 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cofact (neljän hyytymistekijän konsentraatti) on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, joka sisältää ihmisen protrombiinikompleksia. Valmiste sisältää nimellisesti seuraavassa taulukossa esitetyt määrät ihmisen hyytymistekijöitä:

	Cofact 250 IU (tekijä IX)	Cofact 500 IU (tekijä IX)	Käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen* (IU/ml)
Vaikuttavat aineet			
Hyytymistekijä II	140–350	280–700	14–35
Hyytymistekijä VII	70–200	140–400	7–20
Hyytymistekijä IX	250	500	25
Hyytymistekijä X	140–350	280–700	14–35
Muut vaikuttavat aineet			
Proteiini C	111–390	222–780	11–39
Proteiini S	10–80	20–160	1–8

*10 ml:lla (Cofact 250 IU) tai 20 ml:lla (Cofact 500 IU) injektionesteisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna

Kokonaisproteiinimäärä injektiopulloa kohti on 130–350 mg (Cofact 250 IU) tai 260–700 mg (Cofact 500 IU). Valmisteen spesifinen aktiivisuus on $\geq 0,6$ IU/mg tekijä IX -aktiivisuutena ilmaistuna.

Kaikkien hyytymistekijöiden sekä proteiini C:n ja S:n (antigeeni) aktiivisuus on testattu WHO:n tai Euroopan farmakopean voimassa olevien standardien mukaisesti.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Käyttökuntoon saatettuna tämä lääkevalmiste sisältää 125–195 mmol/l natriumia, enintään 44,8 mg natriumia per 10 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on värittään sinertävä. Liuotin on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy hankinnaisessa protrombiinikompleksihyytymistekijöiden puutoksessa, kuten K-vitamiiniantagonistihoidon

aiheuttama puutos, tai K-vitamiinantagonistien yliannostustapauksessa, kun tarvitaan puutoksen nopeaa korjaamista.

- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy synnynnäisessä, jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän puutoksessa, kun puhdistettua, spesifistä hyytymistekijävalmistetta ei ole saatavilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seuraavassa on esitetty ainoastaan yleiset annostusohjeet. Hoito tulee aloittaa hyytymishäiriöiden hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Annostus ja korvaushoidon kesto riippuvat häiriön vakavuudesta, vuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettava määrä ja antotiheys on laskettava kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti. Annosvälit tulee sovittaa protrombiinikompleksiin kuuluvien hyytymistekijöiden eripituisten verenkierron puoliintumisaikojen mukaisesti (katso kohta 5.2). Yksilölliset annostarpeet on mahdollista tunnistaa ainoastaan määrittämällä kyseessä olevien hyytymistekijöiden plasmapitoisuudet säännöllisesti tai määrittämällä protrombiinikompleksipitoisuudet (protrombiiniaika, INR) yleistestien avulla ja seuraamalla tiiviisti potilaan kliinistä tilaa.

Suurissa kirurgisissa toimenpiteissä on välttämätöntä seurata korvaushoitoa tarkkaan hyytymistekijäpitoisuusmääritysten avulla (spesifiset hyytymistekijäpitoisuusmääritykset ja/tai protrombiinikompleksipitoisuuksien yleistestit).

Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy K-vitamiinantagonistihoidon aikana:

Annos riippuu hoitoa edeltävästä INR-arvosta, tavoitteena olevasta INR-arvosta ja potilaan painosta. Seuraavissa taulukoissa on annettu suuntaa-antavat annokset INR-arvon korjaamiseksi INR:n eri lähtöarvoilla.

Annostaulukot edustavat ainoastaan yleisiä annostusohjeita. Ne eivät korvaa yksilöllisen annoksen arviointia kunkin potilaan kohdalla eivätkä hoidon aikaista INR-arvon ja muiden hyytymisparametrien huolellista seuranta.

Cofactin annossuosituks (ml) tavoite-INR-arvon $\leq 2,1$ saavuttamiseksi

Lähtö-INR \ Potilaan paino	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
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

Cofactin annossuosituks (ml) tavoite-INR-arvon $\leq 1,5$ saavuttamiseksi

Lähtö-INR \ Potilaan paino	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
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

Annokset on laskettu Cofactin tekijä IX -pitoisuuden perusteella, koska tällä on suhteellisen lyhyt puoliintumisaika ja alhainen infuusion jälkeinen saanto verrattuna muiden protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden vastaaviin ominaisuuksiin. Oletuksena on, että tekijä IX:n keskimääräinen plasmapitoisuus $\geq 30\%$ on riittävä INR-arvon $\leq 2,1$ saavuttamiseksi ja $\geq 60\%$ on riittävä INR-arvon $\leq 1,5$ saavuttamiseksi. Laskennalliset määrät on pyöristetty alaspäin 10 ml:n kerrannaisiksi, ja ylärajaksi on asetettu 60 ml tai 100 ml (katso edellä olevat taulukot). Tavoite-INR-arvot ovat Federation of Dutch Thrombosis Services -organisaation suosittelemat ja samankaltaiset kuin englantilaiset ja saksalaiset suositukset.

K-vitamiiniantagonistin aiheuttaman heikentyneen hemostaasin korjaaminen kestää noin 6–8 tuntia. Samaan aikaan annetun K-vitamiinin vaikutukset saavutetaan yleensä kuitenkin 4–6 tunnin kuluessa. Näin ollen ihmisen protrombiinikompleksia ei yleensä tarvitse antaa toistuvasti silloin, kun annetaan K-vitamiinia.

Koska mainitut suositukset ovat kokemukseräisiä ja potilaan tilan paraneminen ja vaikutuksen kesto saattavat vaihdella, INR-arvoa on seurattava hoidon aikana.

Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen ennaltaehkäisy synnyntäessä, jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän puutoksessa, kun spesifistä hyytymistekijää ei ole saatavilla:

Tarvittava laskennallinen hoitoannos perustuu kokemukseräiseen havaintoon. Sen mukaan noin 1 IU tekijää VII tai tekijää IX potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä VII -aktiivisuutta tai tekijä IX -aktiivisuutta vastaavasti 0,01 IU/ml. Edelleen 1 IU tekijää II tai tekijää X potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä II -aktiivisuutta 0,02 IU/ml tai tekijä X -aktiivisuutta 0,017 IU/ml.

Kunkin hyytymistekijän annos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (International Unit, IU), jotka perustuvat kyseisen tekijän voimassa olevaan WHO-standardiin. Yksittäisen hyytymistekijän aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kyseisen hyytymistekijän kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijäaktiivisuutta vastaa kyseisen tekijän määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisplasmaa.

Esimerkiksi tarvittavan tekijä X:n annoksen laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon, jonka mukaan 1 IU tekijää X potilaan painokiloa kohti nostaa plasman tekijä X -aktiivisuutta 0,017 IU/ml. Vaadittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava yksikkömäärä = potilaan paino (kg) x haluttu tekijä X -pitoisuuden nousu (IU/ml) x 60

jossa 60 (ml/kg) on arvioitun saannon käänteisluku.

Jos yksilöllinen saanto on tiedossa, laskennassa pitää käyttää kyseistä arvoa.

Pediatriiset potilaat

Cofact-valmisteen käytön turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Cofact annetaan laskimoon. Käyttövalmiin tuotteen suositeltu antonopeus on noin 2 ml/min.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Hoidon tulee tapahtua hyytymishäiriöiden hoitoon erikoistuneen asiantuntijan ohjauksessa.

Niillä potilailla, joilla on hankinnainen K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden puutos (esim. K-vitamiiniantagonistihoidon aiheuttama), Cofactia tulee käyttää ainoastaan, jos protrombiinikompleksipitoisuuksien nopea korjaaminen on välttämätöntä. Tällaisia tilanteita ovat mm. suuret verenvuodot ja hätäleikkaukset. Muissa tilanteissa riittää yleensä K-vitamiiniantagonistin annoksen pienentäminen ja/tai K-vitamiinin anto.

K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla saattaa olla taustalla ylikorostunut hyytymistäipumus, ja ihmisen protrombiinikompleksin anto voi pahentaa tätä.

Jonkin K-vitamiinista riippuvan hyytymistekijän synnynnäisessä puutoksessa tulee käyttää spesifistä hyytymistekijävalmistetta, mikäli sellainen on saatavilla.

Jos allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita ilmenee, injektio/infuusio tulee keskeyttää välittömästi. Sokin hoidossa tulee noudattaa vakiintunutta sokin hoitokäytäntöä.

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden välittämien infektioiden estämiseksi käytetään vakiintuneita toimenpiteitä. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien tutkiminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä viruksia tehokkaasti inaktivoivat ja poistavat valmistusvaiheet. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tunteettomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Cofactin valmistuksessa käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV) sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen. Tehokkuus muihin vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19, saattaa olla rajallinen. Parvovirustartunta saattaa olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön saama tartunta) ja henkilöille, joilla on immuunipuutos tai lyhentynyt punasolujen elinikä (esim. hemolyttinen anemia).

Asiankuuluvaa rokotussuojaa (hepatiitti A ja B) tulisi harkita potilaille, jotka käyttävät säännöllisesti tai toistuvasti ihmisplasmaperäisiä protrombiinikompleksivalmisteita.

Kun synnynnäistä tai hankinnaista puutosta sairastavia potilaita hoidetaan ihmisen protrombiinikompleksivalmisteella, on olemassa etenkin toistuvia annoksia käytettäessä tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski. Riski saattaa olla suurempi hoidettaessa erillistä tekijä VII -puutosta. Tämä johtuu siitä, että muut K-vitamiinista riippuvat hyytymistekijät, joilla on pidemmät puoliintumisajat, saattavat kumuloitua huomattavasti normaalia korkeampina pitoisuuksina.

Ihmisen protrombiinikompleksia saavia potilaita tulee seurata tarkkaan intravaskulaarisen koagulaation tai tromboosin merkkien ja oireiden varalta. Tromboembolisten komplikaatioiden riskin vuoksi potilaita tulee seurata huolellisesti, jos ihmisen protrombiinikompleksivalmistetta annetaan:

- potilaille, joilla on joskus todettu sepelvaltimotauti

- potilaille, joilla on maksasairaus
- leikkauspotilaille
- vastasyntyneille
- potilaille, jotka kuuluvat tromboembolisten tapahtumien tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation suhteen riskiryhmään.

Kaikissa edellä mainituissa tilanteissa tulee punnita hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ja näiden komplikaatioiden riskit.

Cofactin käytöstä K-vitamiinin puutoksesta johtuvassa perinataaliverenvuodossa vastasyntyneillä ei ole saatavilla tietoja.

Apuaineet

Cofact sisältää enintään 448 mg natriumia per 100 ml, mikä vastaa 22 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Pediatriiset potilaat

Tiedot ovat riittämättömiä Cofact-valmisteen suosittelemiseksi lapsille ja nuorille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteet neutraloivat K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen. Yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ihmisen protrombiinikompleksin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole osoitettu. Eläinkokeet eivät ole soveltuvia, kun arvioidaan valmisteen käytön turvallisuutta raskauden, alkion ja sikiön kehityksen ja synnytyksen aikana sekä synnytyksen jälkeen. Tämän vuoksi ihmisen protrombiinikompleksivalmistetta tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana ainoastaan, jos se on ehdottoman tarpeellista. Ks. kohdasta 4.4 tietoja parvovirus B19 -infektion riskistä raskaana oleville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Cofact-valmisteen haittavaikutustaulukko

Mainitut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja Cofactin markkinoille tulon jälkeisen käytön aikana. Jäljempänä olevan taulukon tiedot esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC ja Preferred Term Level) mukaisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheys määritellään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintyvyys

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	Tuntematon
Hermosto	Aivohaveri, heitehuimaus	Tuntematon

Sydän	Akuutti sydäninfarkti	Tuntematon
Verisuonisto	Tromboemboliset tapahtumat (embolia, syvä laskimotukos), ks. kohta 4.4	Yleinen
	Hypotensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia, hengitysvajaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Liikahikoilu, kutina, urtikaria	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan turpoaminen Huonovointisuus	Tuntematon
Tutkimukset	Poikkeava maksan toiminta	Tuntematon

Korvaushoito saattaa johtaa verenkierrossa vasta-aineiden muodostumiseen, jotka estävät yhtä tai useampaa ihmisen protrombiinikompleksin hyytymistekijää. Tämä ilmenee huonona kliinisenä vasteena, esim. jatkuvana verenvuotona.

Virusturvallisuutta koskevat tiedot, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteiden käyttö suurina annoksina on yhdistetty sydäninfarktiin, disseminoituneeseen intravaskulaariseen koagulaatioon, laskimotromboosiin ja keuhoveritulppaan. Näin ollen yliannostustapauksissa tromboembolisten komplikaatioiden ja disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski on kohonnut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, hyytymistekijät IX, II, VII ja X yhdistelmävalmisteina, ATC-koodi: B02BD01.

Maksassa K-vitamiinin avulla syntetisoituvia hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X kutsutaan yleisesti protrombiinikompleksiksi. Cofact sisältää hyytymistekijöiden lisäksi K-vitamiinista riippuvaisia hyytymisen estäjiä proteiinia C ja proteiinia S.

Tekijä VII on aktiivisen seriiniproteaasi tekijä VIIa:n esiaste, joka käynnistää veren ulkoisen hyytymisjärjestelmän. Kudostekijä-tekijä VIIa-kompleksi aktivoi hyytymistekijä X:n ja IX:n, jolloin muodostuvat tekijät IXa ja Xa. Hyytymisketjun aktivoitumisen jatkuessa protrombiini (tekijä II) aktivoituu ja muuttuu trombiiniksi. Trombiinin vaikutuksesta fibrinogeeni muuttuu fibriniiniksi, mikä

johtaa hyytymän muodostumiseen. Trombiinin normaali muodostuminen on ensiarvoisen tärkeää myös verihituleiden toiminnan kannalta osana primaaria hemostaasia.

Erillinen tekijä VII:n vaikea puutos johtaa vähentyneeseen trombiinin muodostukseen ja heikentyneestä fibriinin muodostuksesta sekä heikentyneestä primaarista hemostaasista johtuvaan vuotoherkkyyteen. Erillinen tekijä IX:n puutos on yksi klassisen hemofilian muoto (hemofilia B). Erilliset tekijä II:n tai tekijä X:n puutokset ovat erittäin harvinaisia, mutta vaikeassa muodossa ne aiheuttavat samankaltaisen vuototaipumuksen kuin klassisessa hemofiassa.

Myös muut aineosat eli hyytymisen estäjät proteiini C ja proteiini S muodostuvat maksassa. Kofaktori proteiini S voimistaa proteiinin C biologista aktiivisuutta.

Aktivoitu proteiini C estää hyytymisen inaktivoimalla hyytymistekijöitä Va ja VIIa. Proteiinin C kofaktori proteiini S tukee hyytymisen inaktivaatiota. Proteiinin C puutokseen liittyy lisääntynyt tromboosiriski.

K-vitamiiniantagonistihoidon aikana esiintyy K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden hankinnaista puutosta. Jos puutos kehittyy vakavaksi, seuraa vakava vuototaipumus, joka ilmenee vatsakalvontakaisina (retroperitoneaalina) vuotoina tai aivoverenvuotoina, ei niinkään lihaksen tai nivelen verenvuotoina. Myös vaikea maksan vajaatoiminta johtaa merkittävään K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden pitoisuuksien laskuun ja kliiniseen verenvuototaipumukseen, joka on kuitenkin usein kompleksinen tila johtuen samanaikaisesta heikosta intravaskulaarisesta koagulaatiosta, alhaisista verihitulearvoista, hyytymisinhibiittoreiden puutoksesta ja häiriintyneestä fibrinolyysistä.

Ihmisen protrombiinikompleksin anto nostaa K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden pitoisuuksia plasmassa ja saattaa tilapäisesti korjata hyytymisvajausta potilailla, joilla on yhden tai useamman tällaisen tekijän puutos.

5.2 Farmakokineetiikka

Cofactin sisältämien neljän hyytymistekijän puoliintumisaajoista on annettu kirjallisuudessa seuraavat tiedot:

Hyytymistekijä	Puoliintumisaika
Tekijä II	40–60 tuntia
Tekijä VII	4–6 tuntia
Tekijä IX	18–25 tuntia
Tekijä X	30–60 tuntia

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cofactin vaikutuksia eläimillä ei ole tutkittu lukuun ottamatta yhtä rotilla tehtyä tutkimusta, jossa selvitettiin valmisteen mahdollista hypotensiivista vaikutusta (jota ei tutkimuksessa todettu).

Koe-eläimillä on tehty toksikologisia tutkimuksia TNBP:n (tri-*n*-butyylifosfaatin) ja Tween 80:n osalta. Cofact sisältää TNBP:tä enintään 0,4 µg/1 IU tekijää IX ja enintään 4 µg Tween 80:tä/1 IU tekijää IX. Käytettäessä Cofactia annossuosituksen mukaan potilaan saamat TNBP- ja Tween 80 -määrät jäävät selvästi alle eläinkokeissa todettujen haitallisten määrien.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: natriumsitraatti, natriumkloridi, antitrombiini ≤ 0,6 IU/ml.

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Cofact on yhteensopiva polypropyleenimateriaalin kanssa. Hyytymistekijän adsorptio joidenkin injektio- ja infuusiövälineiden sisäpintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 3 tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkokotelossa. Herkkä valolle.

Valmistetta voidaan säilyttää ennen käyttöä kestoajan puitteissa enintään 25 °C:ssa enintään 6 kuukauden ajan. Jos valmistetta ei käytetä tänä aikana, se on hävitettävä. Kun valmiste on otettu pois jääkaappisäilytyksestä, sitä ei saa enää palauttaa sinne takaisin. Päivämäärä, jolloin valmiste on otettu huoneenlämpöön, pitää merkitä pakkaukseen.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

250 IU kuiva-ainetta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (bromobutyylä) + 10 ml liuotinta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (bromobutyylä) + siirtokanyyli - yhden kappaleen pakkaus.

500 IU kuiva-ainetta injektiopullossa (lasia, tyyppi II), jossa tulppa (bromobutyylä) + 20 ml liuotinta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), jossa tulppa (FluroTec-pinnoitettua klorobutyylä) + siirtokanyyli - yhden kappaleen pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

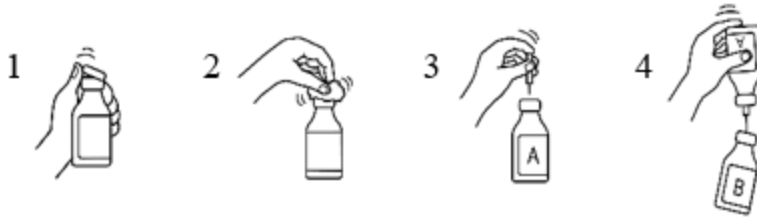
Liuottaminen

Kuivattu proteiinifraktio tulee liuottaa annettuun tilavuuteen injektioneisteisiin käytettävää vettä. Jos Cofact-injektiopullo ja liuotinpullo on säilytetty 2 °C – 8 °C:ssa, ne on hyvä saattaa huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C) ennen liuottamista.

Siirtokanyylin käyttö

1. Poista vesipullon ja kuiva-ainepullon muovisuojukset.
2. Desinfioi pullojen kumitulpat 70-prosenttiseen alkoholiin kostutetulla sideharsolapulla.
3. Poista siirtokanyylin toisen pään suojus. Työnnä neula vesipulloon (A).
4. Poista sitten siirtokanyylin toisen pään suojus, käännä siirtokanyylissa kiinni oleva pullo ylösalaisin ja työnnä välittömästi vapaana oleva neula kuiva-ainepulloon (B).

Kuiva-ainepullossa oleva alipaine imee veden pulloon. Suositus: veden valuessa kuiva-ainepulloa tulee pitää kallistettuna, jolloin vesi valuu pulloa seinää pitkin. Tämä nopeuttaa tuotteen liukenemista. Heti kun koko vesimäärä on valunut pulloon, tyhjä pullo ja siirtokanyyli tulee poistaa samanaikaisesti.



Liukenemistapahtumaa voidaan nopeuttaa pyörittämällä pulloa varovasti ja, mikäli tarpeen, lämmittämällä se 30 °C:een. Pulloa ei koskaan saa ravistaa eikä lämmittää yli 37 °C:seen. Jos pulloa lämmitetään vesihautessa, tulee varmistaa, että vesi ei pääse kosketuksiin suojuksen ja/tai kumitulpan kanssa.

Pääsääntöisesti kuiva-aineen tulisi olla täysin liuennut 10 minuutin kuluessa muodostaen sinisen liuoksen; sininen väri johtuu plasmaproteiini keruloplasmiinista.

Liuksen tulee olla kirkas tai hieman opalisoiva. Älä käytä sameaa tai sakkaista liuosta. Käyttövalmiiksi liotettu tuote tulee tarkastaa visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten osalta ennen antamista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.01.2007/24.09.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cofact 250 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Cofact 500 IU pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cofact (koncentrat av fyra koagulationsfaktorer) tillhandahålls som ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning och innehåller humant protrombinkomplexkoncentrat. Läkemedlet innehåller nominellt följande mängd IU av humana koagulationsfaktorer:

	Cofact 250 IU (faktor IX)	Cofact 500 IU (faktor IX)	Efter beredning* (IU/ml)
Aktiva substanser			
Koagulationsfaktor II	140–350	280–700	14–35
Koagulationsfaktor VII	70–200	140–400	7–20
Koagulationsfaktor IX	250	500	25
Koagulationsfaktor X	140–350	280–700	14–35
Övriga aktiva substanser			
Protein C	111–390	222–780	11–39
Protein S	10–80	20–160	1–8

*Efter beredning med 10 ml (för Cofact 250 IU) eller 20 ml (för Cofact 500 IU) vatten för injektionsvätskor.

Det totala proteininnehållet per injektionsflaska är 130–350 mg (Cofact 250 IU) eller 260–700 mg (Cofact 500 IU). Produktens specifika aktivitet är $\geq 0,6$ IU/mg, uttryckt som faktor IX-aktivitet.

Aktiviteterna hos samtliga koagulationsfaktorer såväl som hos protein C och S (antigen) har testats enligt gällande standarder för WHO eller Europafarmakopén.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Efter beredning innehåller detta läkemedel 125–195 mmol natrium/l, upp till 44,8 mg natrium per 10 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret har en blåaktig färg. Vätskan är en klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av blödning och perioperativ blödningsprofylax vid förvärvad brist på koagulationsfaktorer i protrombinkomplexet, såsom brist till följd av behandling med vitamin K-antagonister, eller vid överdosering av vitamin K-antagonister, när snabb korrigerande av bristen krävs.

- Behandling av blödning och perioperativ profylax vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna, när renade och specifika koagulationsfaktorprodukter inte finns att tillgå.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast allmänna riktlinjer för dosering ges nedan. Behandling bör sättas in under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar. Substitutionsbehandlingens dosering och duration avgörs av rubbningens svårighetsgrad, blödningens lokalisering och omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Dos och doseringsintervall ska beräknas individuellt för varje patient. Doseringsintervallet måste anpassas till att olika koagulationsfaktorer i protrombinkomplexet har olika halveringstid i plasma (se avsnitt 5.2). Individuella doseringsbehov kan bara bestämmas utifrån regelbundna mätningar av individuella plasmanivåer för koagulationsfaktorn i fråga, eller genom globala test på protrombinkomplexnivåerna (PK, INR) och kontinuerlig övervakning av patientens kliniska tillstånd.

Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalyser nödvändig (specifika koagulationsfaktoranalyser och/eller globala test på protrombinkomplexnivåerna).

Blödning och perioperativ blödningsprofylax under behandling med vitamin K-antagonist:

Dosen avgörs av INR före behandling, målvärdet för INR och kroppsvikten. I nedanstående tabell anges de ungefärliga doser som krävs för korrigerande av INR vid olika initiala INR-nivåer.

Doseringstabellerna ska endast användas som allmänna riktlinjer och de kan inte ersätta den individuella doseringsberäkningen för varje enskild patient samt en noggrann övervakning av INR och andra koagulationsparametrar vid behandling.

Rekommenderade doser av Cofact i ml för att uppnå målvärdet för INR på $\leq 2,1$

Initialt INR-värde \ Kroppsvikt	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
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

Rekommenderade doser av Cofact i ml för att uppnå målvärdet för INR på $\leq 1,5$

Initialt INR-värde \ Kroppsvikt	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
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

Doserna beräknas baserat på koncentrationen av faktor IX i Cofact, eftersom den har relativt kort halveringstid och lågt utbyte efter infusion jämfört med övriga koagulationsfaktorer i protrombinkomplexet. Det antas att en genomsnittlig plasmakoncentration av faktor IX på $\geq 30\%$ är tillräcklig för att uppnå ett INR-värde på $\leq 2,1$ och $\geq 60\%$ för att uppnå ett INR-värde på $\leq 1,5$.

Beräknade mängder avrundas till multiplar om 10 ml och en övre gräns på totalt 60 eller 100 ml har fastställts (se tabellerna ovan). Målvärdena för INR rekommenderas av Federation of Dutch Thrombosis Services och de är liknande som rekommendationerna i England och Tyskland.

Justeringen av en vitamin K-antagonistinducerad rubbning av hemostasen kvarstår i ungefär 6–8 timmar. Dock inträder effekterna av vitamin K, om detta givits samtidigt, vanligtvis inom 4–6 timmar. Därför krävs vanligen inte upprepad behandling med humant protrombinkomplexkoncentrat när vitamin K har givits.

Då dessa rekommendationer är empiriskt grundade, och recovery och effektduration kan variera, krävs övervakning av behandlingen med INR-bestämningar.

Blödning och perioperativ profylax vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna, när specifika koagulationsfaktorprodukter inte finns att tillgå:

Den beräknade dosering som krävs för behandling baseras på det empiriska fyndet att ungefär 1 IU av faktor VII eller faktor IX per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten för faktor VII respektive IX med 0,01 IU/ml, medan 1 IU av faktor II eller X per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten för faktor II eller X med 0,02 respektive 0,017 IU/ml.

Dosen för en specifik faktor uttrycks i internationella enheter (IU), vilka relateras till den aktuella WHO-standarden för varje faktor. Aktiviteten i plasma för en specifik koagulationsfaktor uttrycks antingen som en procentandel (i förhållande till normal plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till den internationella standarden för den specifika koagulationsfaktorn).

En internationell enhet (IU) av koagulationsfaktoraktivitet motsvarar mängden i 1 ml normal humanplasma.

Exempelvis baseras beräkningen av den erforderliga doseringen av faktor X på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet (IU) av faktor X per kg kroppsvikt höjer aktiviteten av faktor X i plasma med 0,017 IU/ml. Den erforderliga dosen beräknas med hjälp av följande formel:

Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor X (IU/ml) x 60

Där 60 (ml/kg) är det reciproka värdet för uppskattad recovery.

Om individuell recovery är känd ska detta värde användas vid beräkning.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Cofact för pediatrika patienter har inte fastställts.

Administreringsätt

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6. Cofact ska administreras intravenöst.

Det rekommenderas att den färdigberedda produkten administreras med en hastighet av ungefär 2 ml/minut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Råd bör inhämtas från specialist med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar.

Hos patienter med förvärvad brist på vitamin K-beroende koagulationsfaktorer (t.ex. inducerad av behandling med vitamin K-antagonister) ska Cofact endast användas när snabb korrigerig av protrombinkomplexnivåerna är nödvändig, exempelvis vid större blödning eller akutkirurgi. I andra fall är i regel dosreduktion av vitamin K-antagonisten och/eller administrering av vitamin K tillräcklig.

Patienter som får vitamin K-antagonist kan ha ett bakomliggande tillstånd av hyperkoagulabilitet vilket kan förvärras av infusion av ett humant protrombinkomplex.

Vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende faktorerna ska specifik koagulationsfaktorprodukt användas, om sådan finns att tillgå.

Om allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ skulle inträffa ska injektionen/infusionen avbrytas omedelbart. Vid chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer och samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även okända eller nya virus eller andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för det icke höljeförsedda viruset hepatit A (HAV). De åtgärder som vidtagits kan ha begränsad effekt mot andra, icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19. Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller förkortad livslängd produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) ska övervägas för patienter som fått regelbunden/upprepad behandling med protrombinkomplexprodukter framställda ur human plasma.

Det finns risk för trombos eller disseminerad intravasal koagulation när patienter, med antingen medfödd eller förvärvad brist, behandlas med humant protrombinkomplex, i synnerhet vid upprepad dosering. Risken kan vara högre vid behandling av isolerad brist på faktor VII eftersom övriga vitamin K-beroende koagulationsfaktorer, med längre halveringstid, kan nå nivåer som är betydligt högre än normalt.

Patienter som ges humant protrombinkomplex ska observeras noga med avseende på tecken eller symptom på intravasal koagulation eller trombos. På grund av risken för tromboemboliska komplikationer ska noggrann övervakning ske när man administrerar humant protrombinkomplex till patienter med anamnes på kranskärslsjukdom, till patienter med leversjukdom, till peri- eller postoperativa patienter, till nyfödda eller till patienter med risk för tromboemboliska händelser eller disseminerad intravasal koagulation. I var och en av dessa situationer ska de potentiella fördelarna av behandlingen vägas mot risken för dessa komplikationer.

Data saknas vad gäller användning av Cofact vid perinatal blödning orsakad av vitamin K-brist hos nyfödda.

Hjälpämnen

Cofact innehåller upp till 448 mg natrium per 100 ml, motsvarande 22 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera användning av Cofact till barn och ungdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Humana protrombinkomplexpreparat neutraliserar effekten av behandling med vitamin K-antagonist, men det finns inte några kända interaktioner med andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten vid användning av humant protrombinkomplex under graviditet och amning hos människa har inte fastställts.

Djurstudier är inte lämpliga för bedömning av säkerheten med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Därför bör humant protrombinkomplex användas under graviditet och amning, endast om klar indikation föreligger. Se avsnitt 4.4 för information om risken för parvovirus B19-infektion hos gravida kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar av Cofact

De biverkningar som presenteras har rapporterats under kliniska prövningar och vid användning av Cofact efter marknadsintroduktion. Tabellen nedan anger biverkningar enligt MedDRA-organklassificering (SOC and Preferred Term Level). Frekvensen av biverkningarna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenser

Organklass enligt MedDRA (SOC)	Biverkning	Frekvens
Immunsystemsjukdomar	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, yrsel	Ingen känd frekvens
Hjärtsjukdomar	Akut hjärtinfarkt	Ingen känd frekvens
Vaskulära sjukdomar	Tromboemboliska händelser (emboli, djup ventrombos); se avsnitt 4.4	Vanliga
	Hypotension	Mindre vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Lungemboli, andningssvikt	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, klåda, urtikaria	Ingen känd frekvens
Allmänna sjukdomar och	Rodnad vid infusionsstället, irritation vid	Ingen känd fre-

tillstånd på administreringsställe	infusionsstället, svullnad vid infusionsstället	kvens
	Sjukdomskänsla	
Utredningar	Onormal leverfunktion	Ingen känd frekvens

Substitutionsbehandling kan leda till bildning av cirkulerande antikroppar som hämmar en eller flera av de humana protrombinkomplexfaktorerna. Om sådan hämning uppträder kommer tillståndet att manifesteras sig som dålig klinisk respons, t.ex. pågående blödning.

För information om smittsamma ämnen, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Användning av höga doser av humana protrombinkomplexpreparat har kunnat sättas i samband med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravasal koagulation, ventrombos och lungemboli. Vid överdosering ökar därför risken för utveckling av tromboemboliska komplikationer eller disseminerad intravasculär koagulation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor IX, II, VII och X i kombination, ATC-kod: B02BD01

Koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, vilka syntetiseras i levern med hjälp av vitamin K, brukar kallas protrombinkomplexet. Förutom koagulationsfaktorerna innehåller Cofact vitamin K-beroende koagulationshämmande protein C och protein S.

Faktor VII är zymogen till det aktiva serinproteaset faktor VIIa, med vilket den externa koagulationsvägen initieras. Vävnadsfaktor-faktor VIIa-komplexet aktiverar koagulationsfaktorerna X och IX, varigenom faktor IXa och Xa bildas. I takt med att koagulationskaskaden fortgår, aktiveras protrombin (faktor II) och omvandlas till trombin. Genom trombinets verkan konverteras fibrinogen till fibrin vilket resulterar i att ett koagel bildas. Den normala produktionen av trombin är också av avgörande betydelse för trombocytfunktionen, som ett led i den primära hemostasen.

Isolerad svår brist på faktor VII leder till minskad trombinbildning och blödningsbenägenhet beroende på försämrad fibrinbildning och försämrad primär hemostas. Isolerad brist på faktor IX är en av de klassiska hemofilisjukdomarna (hemofili B). Isolerad brist på faktor II eller faktor X är mycket sällsynt men i svår form orsakar detta en blödningsbenägenhet som liknar den som ses vid klassisk hemofili.

Övriga aktiva substanser, det koagulationshämmande protein C och protein S, syntetiseras också i levern. Den biologiska aktiviteten för protein C förstärks av kofaktorn; protein S.

Aktiverat protein C hämmar koagulationen genom att inaktivera koagulationsfaktorerna Va och VIIa. Protein S som kofaktor till protein C stödjer inaktiveringen av koagulationen. Brist på protein C innebär en ökad risk för trombos.

Förvärvad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna kan uppstå under behandling med vitamin K-antagonister. Om bristen blir allvarlig resulterar det i svår blödningsbenägenhet, som karakteriseras av retroperitoneala och cerebrala blödningar, snarare än muskel- och ledblödningar. Svår leversvikt resulterar också i markant sänkta nivåer av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och en klinisk blödningsbenägenhet, vilken emellertid ofta är komplex, till följd av en samtidigt pågående låggradig intravasal koagulation, låga trombocytvärden, brist på koagulationshämmare och störd fibrinolys.

Administrering av humant protrombinkomplex ger en ökning av plasmanivåerna för de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och kan temporärt korrigerar koagulationsrubningen hos patienter med brist på en eller flera av dessa faktorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande information om halveringstid för de fyra koagulationsfaktorerna som Cofact innehåller beskrivs i litteraturen:

Koagulationsfaktor	Halveringstid
Faktor II	40–60 timmar
Faktor VII	4–6 timmar
Faktor IX	18–25 timmar
Faktor X	30–60 timmar

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier på djur har genomförts med Cofact förutom en studie med råttor på en eventuell hypotensiv effekt (det fastställdes att detta inte förekommer).

Toxikologiska studier har genomförts på försöksdjur med TNBP och Tween 80. Cofact innehåller högst 0,4 mikrog TNBP per IU av faktor IX och högst 4 mikrog Tween 80 per IU av faktor IX. När Cofact används vid den rekommenderade doseringen är mängden TNBP och Tween 80 som patienten får långt under de nivåer som visat sig skadliga i djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: natriumcitrat, natriumklorid, antitrombin $\leq 0,6$ IU/ml.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Cofact är kompatibelt med polypropenmaterial. Behandlingsfel kan inträffa till följd av adsorption av koagulationsfaktorn till de inre ytorna av annan injektions-/infusionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats i 3 timmar vid 15 °C–25 °C. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid eller under 25 °C i upp till 6 månader före användning. Om den inte används under den här tidsperioden måste den kasseras. När produkten har tagits ut ur kylskåp får den inte ställas tillbaka i kylskåp. Det datum då produkten placeras i rumstemperatur ska noteras på förpackningen.

Förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 IU av pulver i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (brombutyl) + 10 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (brombutyl) + en överföringskanyl – i enkelförpackning.

500 IU av pulver i en injektionsflaska (typ II glas) med en propp (brombutyl) + 20 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (klorbutyl med Fluro Tec-beläggning) + en överföringskanyl – i enkelförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

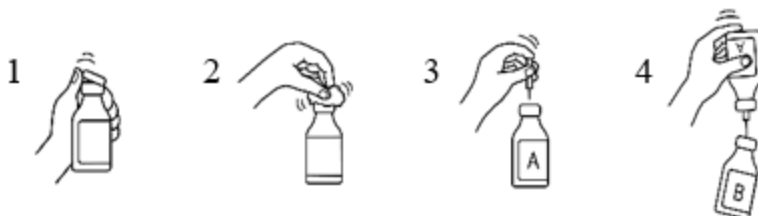
Upplösning

Den torkade proteinfractionen ska lösas i den föreskrivna volymen vatten för injektionsvätskor. Vid förvaring vid 2 °C–8 °C måste injektionsflaskorna med Cofact och vatten för injektionsvätskor ha nått rumstemperatur (15 °C–25 °C) innan upplösningen genomförs.

Procedur med hjälp av en överföringskanyl

1. Ta bort det skyddande plastlocket från flaskan som innehåller vatten för injektionsvätskor och flaskan som innehåller produkten.
2. Desinficera flaskornas gummiproppar med en kompress fuktad med alkohol (70 %).
3. Ta bort det skyddande locket från den ena änden av överföringskanylen och stick in kanylen i flaskan som innehåller vatten för injektionsvätskor (A).
4. Ta sedan bort det skyddande locket från den andra änden av överföringskanylen, vänd flaskan med överföringskanylen upp och ned och stick omedelbart in den fria kanylen i flaskan som innehåller produkten (B).

Undertrycket i den flaska som innehåller produkten kommer att göra att vattnet för injektionsvätskor sugs in i flaskan. Rekommendation: när vattnet för injektionsvätskor rinner mellan flaskorna, ska den flaska som innehåller produkten hållas lutad så att vattnet rinner utmed flaskans vägg. Det gör att produkten löser upp sig snabbare. Så snart vattnet har runnit över i den andra flaskan ska den tomma flaskan och överföringskanylen tas bort i en enda rörelse.



För att påskynda upplösningen kan man snurra flaskan försiktigt och, om det är nödvändigt, värma den till 30 °C. Flaskan får inte skakas och temperaturen får inte överstiga 37 °C. Om flaskan värms i vat-

tenbad, ska försiktighet iaktas så att vattnet inte kommer i kontakt med det skyddande locket och/eller gummiproppen.

Den torkade substansen ska i regel ha löst upp sig fullständigt inom 10 minuter och bildat en blåfärgad lösning. Den blå färgen orsakas av plasmaproteinet ceruloplasmin. Lösningen ska vara klar eller något opaliserande. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller fällning. Färdigberedd produkt ska granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22397

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.01.2007/24.09.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2022