

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender****Cofact 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.****Humaner Prothrombinkomplex**

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cofact und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cofact beachten?
3. Wie ist Cofact anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cofact aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Cofact und wofür wird es angewendet?**

Cofact enthält die Wirkstoffe Faktor II, VII, IX und X, bei denen es sich um Gerinnungsfaktoren des menschlichen Blutes handelt.

Diese Faktoren sind normale Bestandteile des menschlichen Blutes und werden üblicherweise als Prothrombinkomplex bezeichnet. Sie sind Vitamin-K-abhängig. Wenn ein Mangel an einem oder mehreren dieser Faktoren vorliegt, können Blutgerinnungsstörungen auftreten. Infolgedessen besteht eine erhöhte Blutungsneigung. Die Verabreichung von Cofact dient dem Ausgleich dieses Mangels, wodurch Blutungen bekämpft bzw. verhindert werden.

**Cofact ist bestimmt für:**

Die Behandlung oder Prävention von Blutungen infolge

- eines erworbenen Mangels an Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes. Beispielsweise im Falle eines Mangels infolge der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder durch eine Überdosis an Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine akute Korrektur des Mangels erforderlich ist.
- eines angeborenen Mangels an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn keine gereinigten und spezifischen Gerinnungsfaktorprodukte verfügbar sind.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cofact beachten?**

**Cofact darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem auf Gerinnungsstörungen spezialisierten Arzt, bevor Sie Cofact erhalten.

- Wenn Sie einen erworbenen Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren haben (z. B. verursacht durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten), sollte Cofact nur angewendet werden, wenn eine schnelle Korrektur des Prothrombinkomplexspiegels erforderlich ist, wie zum Beispiel bei einer starken Blutung oder bei einer Notoperation. In anderen Fällen ist es in der Regel ausreichend, die Dosis des Vitamin-K-Antagonisten zu senken und/oder Vitamin K zu geben.
- Wenn Sie Vitamin-K-Antagonisten erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln. In diesem Fall kann sich durch die Behandlung mit Cofact dieses Risiko erhöhen.
- Wenn Sie mit einem Mangel an einem Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktor (kongenitaler Mangel) geboren wurden, sollten, sofern verfügbar, spezifische Gerinnungsfaktorpräparate verwendet werden.
- Wenn eine allergische Reaktion oder eine anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte die Infusion von Cofact sofort abgebrochen werden.

Es besteht das Risiko einer Thrombose oder einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (d. h. der Bildung von Blutgerinnseln in Blutgefäßen), wenn Sie Cofact erhalten, insbesondere bei mehrmaliger Gabe.

- Ihr Arzt prüft, ob die Gabe von Cofact ein Thromboserisiko darstellt (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Bei folgenden Personen ist das Risiko der Entwicklung einer Thrombose erhöht:
  - Herzinfarktpatienten oder Patienten mit früheren (oder akuten) sonstigen Erkrankungen der Koronararterien.
  - Patienten mit Lebererkrankungen.
  - Neugeborene.
  - Patienten, bei denen in Kürze eine Operation durchgeführt wird oder kürzlich durchgeführt wurde.
  - Personen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit an Gerinnungskomplikationen leiden (z. B. bekannte thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung).

Ihr Arzt wird den Nutzen einer Behandlung mit Cofact sorgfältig gegen das Risiko dieser Komplikationen abwägen.

#### Virussicherheit

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um die Übertragung von Infektionen auf Patienten zu verhindern. Dazu gehören

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass Personen, bei denen es sich um potentielle Infektionsträger handeln könnte, ausgeschlossen sind,
- die Testung jeder Blutspende und aller Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen
- Maßnahmen bei der Verarbeitung des Blutes bzw. des Plasmas, die Viren inaktivieren oder entfernen können.

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 Virus 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 Anämie (z. B. bei Sichelzellenanämie oder hämolytischer Anämie) schwerwiegend sein.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Cofact der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels protokolliert werden, um die verwendeten Chargen nachverfolgen zu können.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cofact bei Kindern oder Jugendlichen vor.

### **Anwendung von Cofact zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Über die möglichen Wechselwirkungen zwischen Cofact und anderen Arzneimitteln, mit Ausnahme von Gerinnungshemmern, liegen keine Informationen vor.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, erhalten Sie Cofact von Ihrem Arzt nur, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

### **Cofact enthält Natrium**

Cofact enthält bis zu 448 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro 100 ml. Dies entspricht bis zu 22 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Bitte berücksichtigen Sie dies, wenn Sie eine natriumarme Diät einhalten.

## **3. Wie ist Cofact anzuwenden?**

Ihre Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet, durchgeführt und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Gerinnungsstörungen verfügt. Ihr Arzt legt fest, welche Menge an Cofact Sie zur Behandlung oder Vorbeugung von Blutungen infolge der Anwendung von Gerinnungshemmern oder bei einem erblichen Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren benötigen.

Die genaue Dosis richtet sich nach

- der Schwere Ihrer Krankheit
- Ihrem Körpergewicht
- den Gerinnungsfaktoren, die Sie brauchen
- der Menge dieser Faktoren in Ihrem Blut (Ihrem Blutspiegel).

Bei einem erblichen Gerinnungsfaktormangel ist es wichtig, regelmäßig den Blutspiegel der Gerinnungsfaktoren zu bestimmen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal finden Sie am Ende der Packungsbeilage.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Cofact angewendet haben, als Sie sollten:**

Ihr Arzt sollte während der Behandlung regelmäßig Ihren Blutgerinnungsstatus überprüfen. Hohe Dosen von Prothrombinkomplex-Konzentrat wurden mit Fällen von Herzinfarkt, disseminierter intravasaler Gerinnung und einer verstärkten Bildung von Blutgerinnseln in einem Blutgefäß bei Patienten mit einem Risiko für diese Komplikationen in Verbindung gebracht.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

**Häufig** (kann weniger als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Es besteht das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln (siehe Abschnitt 2).

**Gelegentlich** (kann weniger als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Es besteht die Gefahr eines Blutdruckabfalls

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist **nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 2)
- Herzinfarkt
- Übelkeit, Erbrechen
- Rötung an der Infusionsstelle, Reizung an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Unwohlsein
- Vorübergehender Anstieg der Leberwerte
- Schlaganfall, Schwindel
- Lungenembolie, Atembeschwerden
- Übermäßiges Schwitzen, juckende Haut, Nesselsucht, Hautausschlag

Patienten mit einem Mangel an einem der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX oder X können als Ergebnis der Anwendung von Cofact Antikörper gegen diese Faktoren entwickeln. In diesem Fall ist die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht optimal.

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Cofact aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton / Etikett der Durchstechflasche nach "verwendbar bis" / "verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Cofact kann bis zu 6 Monate bei 25 °C oder darunter aufbewahrt werden. Das Datum des Beginns der Raumtemperaturlagerung (bei maximal 25 °C), muss auf dem Umkarton notiert werden. Nachdem Cofact bei Raumtemperatur gelagert wurde, dürfen Sie es nicht wieder im Kühlschrank lagern. Wenn das Arzneimittel während einer sechsmonatigen Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht verwendet wird, muss es entsorgt werden.

Nachdem das Produkt aus dem Kühlschrank genommen wurde, darf es nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Die Stabilität des gelösten Produkts wurde für bis zu 3 Stunden bei 15 °C – 25 °C belegt. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte das gelöste Produkt jedoch sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Cofact enthält

- Die Wirkstoffe sind die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und Protein S.
- Eine Durchstechflasche Cofact 500 I.E. enthält 500 I.E. Faktor IX; 280 – 700 I.E. Faktor II; 140 – 400 I.E. Faktor VII und 280 – 700 I.E. Faktor X; 222 – 780 I.E. Protein C; 20 – 160 I.E. Protein S.

Nach dem Auflösen in dem mitgelieferten Wasser für Injektionszwecke enthält die gebrauchsfertige Injektionslösung:

- Nicht weniger als 14 I.E. und nicht mehr als 35 I.E. Faktor II je ml;
- Nicht weniger als 7 I.E. und nicht mehr als 20 I.E. Faktor VII je ml;
- 25 I.E. Faktor IX je ml;
- Nicht weniger als 14 I.E. und nicht mehr als 35 I.E. Faktor X je ml;
- Nicht weniger als 11 I.E. und nicht mehr als 39 I.E. Protein C je ml;
- Nicht weniger als 1 I.E. und nicht mehr als 8 I.E. Protein S je ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Trinatriumcitratdihydrat, Natriumchlorid und Antithrombin.

### Wie Cofact aussieht und Inhalt der Packung

Cofact liegt als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung vor.

Cofact Pulver zur Injektion ist ein bläuliches Pulver. Bei dem Lösungsmittel handelt es sich um eine klare, farblose Flüssigkeit ohne sichtbare Partikel. Die gebrauchsfertige Injektionslösung ist eine bläuliche Lösung.

*Inhalt der Packung mit 500 I.E.*

1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Pulver

1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Transfersystem nextaro v

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.

Plesmanlaan 125

NL-1066 CX Amsterdam

Niederlande

### Vertrieb

Biotest Pharma GmbH

D-63303 Dreieich

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Spanien: Cofact.

Schweden: Thyaplex

**Herkunftsländer des Blutplasmas**

Deutschland, Niederlande, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2024**

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Cofact 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 Tabelle unten genannten humanen Gerinnungsfaktoren:

	Cofact 500 I.E.	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

Der Gesamtproteingehalt je Durchstechflasche mit 500 I.E. 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.

Nach Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 125 – 195 mmol Natrium/l, bis zu 89,6 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 500 I.E..

**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. Dosisintervalle sind den unterschiedlichen Halbwertszeiten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren im Prothrombinkomplex im Blutkreislauf anzupassen. 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 Dosismengen aufgeführt, die für eine Normalisierung 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.

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

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

<b>INR-Ausgangswert</b>	<b>3,0</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,2</b>
<b>Körpergewicht</b>						
<b>50 kg</b>	20	20	X	X	X	X
<b>60 kg</b>	30	20	X	X	X	X

<b>70 kg</b>	30	30	X	X	X	X
<b>80 kg</b>	40	30	X	X	X	X
<b>90 kg</b>	40	30	X	X	X	X
<b>100 kg</b>	40	40	X	X	X	X

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

<b>INR- Ausgangswert Körpergewicht</b>	<b>7,5</b>	<b>5,9</b>	<b>4,8</b>	<b>4,2</b>	<b>3,6</b>	<b>3,3</b>
<b>50 kg</b>	60	60	60	50	50	50
<b>60 kg</b>	80	70	70	60	60	60
<b>70 kg</b>	90	80	80	70	70	70
<b>80 kg</b>	100	100	90	90	90	80
<b>90 kg</b>	100	100	100	90	90	90
<b>100 kg</b>	100	100	100	100	100	90

<b>INR- Ausgangswert Körpergewicht</b>	<b>3,0</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,2</b>
<b>50 kg</b>	40	40	30	30	30	30
<b>60 kg</b>	50	50	40	40	40	30
<b>70 kg</b>	60	60	50	40	40	40

<b>80 kg</b>	80	70	60	50	50	40
<b>90 kg</b>	80	80	70	60	50	40
<b>100 kg</b>	90	80	70	70	60	50

Die Dosierungen werden, aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit und der niedrigen Ausbeute nach der Infusion im Vergleich zu den anderen Gerinnungsfaktoren in Cofact, 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 oben). Die INR-Zielwerte entsprechen den Empfehlungen 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 Dosierung 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 Dosierung 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) x gewünschter Anstieg von Faktor X (I.E./ml) x 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**

Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“. Cofact ist intravenös zu verabreichen.

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

### 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.

### 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.

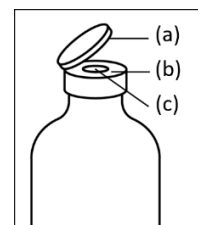
### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Allgemeine Hinweise bei Verwendung eines nextaro v Transfersystems

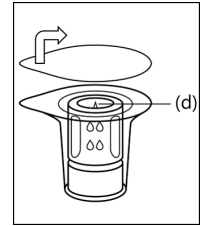
- Der getrocknete Proteinanteil wird in 20 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Wenn das Arzneimittel bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird, müssen die verschlossenen Durchstechflaschen mit dem Pulver bzw. dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) vor dem Auflösen des Präparates auf Raumtemperatur (15 °C - 25 °C) gebracht werden. Diese Temperatur ist während der Rekonstitution beizubehalten. Wird zum Erwärmen ein Wasserbad verwendet, muss darauf geachtet werden, dass das Wasser nicht mit den Gummistopfen oder den Flip-Off-Schutzkappen der Durchstechflaschen in Berührung kommt. Die Temperatur des Wasserbads darf 37 °C nicht überschreiten.
- Während des unten beschriebenen Verfahrens ist eine aseptische Arbeitstechnik erforderlich. Stellen Sie sicher, dass die Flip-Off-Schutzkappen der Durchstechflaschen mit Pulver bzw. Lösungsmittel entfernt wurden und dass der Bördelrand und der Gummistopfen mit einer antiseptischen Lösung desinfiziert wurden und vor dem Öffnen der Verpackung des Transfersystems getrocknet sind. Berühren Sie nicht die Gummistopfen der Durchstechflaschen mit dem Lösungsmittel bzw. dem Pulver.
- Durch das Vakuum in der Durchstechflasche mit dem Pulver wird das Lösungsmittel automatisch in die Durchstechflasche mit dem Pulver überführt.
- In der Regel sollte sich das Pulver innerhalb von 10 Minuten vollständig gelöst haben und eine blau gefärbte Lösung bilden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen. Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### Verfahren unter Verwendung einer nextaro v Transfersystems

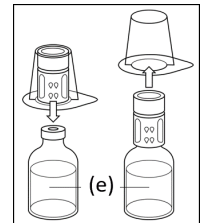
1. Entfernen Sie die Flip-Off-Schutzkappen (a) sowohl von der Durchstechflasche mit Lösungsmittel als auch von der Durchstechflasche mit Pulver. Desinfizieren Sie den Bördelrand (b) einschließlich des Gummistopfens (c) sowohl der Durchstechflasche mit Lösungsmittel als auch der Durchstechflasche mit Pulver mit einer antiseptischen Lösung.



2. Öffnen Sie die Verpackung des Transfersystems, indem Sie den Deckel öffnen und vollständig abziehen. Um die Sterilität aufrechtzuerhalten, nehmen Sie das Einweg-Transfersystem nicht aus der Verpackung und berühren Sie nicht den Dorn (d) des Transfersystems.



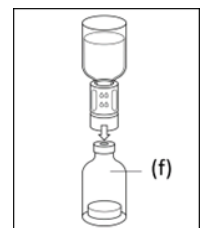
3. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel auf eine ebene und saubere Fläche und halten Sie diese mit einer Hand fest. Ohne die Verpackung des Transfersystems zu entfernen, setzen Sie den blauen Teil des Transfersystems oben auf die Lösungsmittelflasche (e) und drücken Sie das Verbindungsstück gerade und fest nach unten, bis es einrastet. Die Umverpackung beim Anbringen nicht drehen.



4. Halten Sie die Lösungsmittelflasche fest und entfernen Sie vorsichtig die Umverpackung vom Transfersystem. Die Umverpackung nicht drehen. Achten Sie darauf, dass das Transfersystem weiterhin fest mit der Lösungsmittelflasche verbunden bleibt.

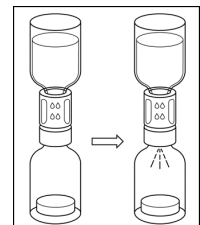
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver (f) auf eine ebene Fläche und halten Sie diese fest. Nehmen Sie die Lösungsmittelflasche samt aufgesetztem Transfersystem und drehen Sie diese auf den Kopf. Setzen Sie den weißen Teil des Transfersystems oben auf die Durchstechflasche mit dem Pulver und drücken Sie das Verbindungsstück fest nach unten, bis es einrastet. Beim Anbringen nicht drehen.

Hinweis: Das Transfersystem muss zuerst auf die Durchstechflasche mit Lösungsmittel und dann auf die Durchstechflasche mit Pulver aufgesetzt werden. Andernfalls kommt es zu einem Vakuumverlust und das Lösungsmittel kann nicht überführt werden.

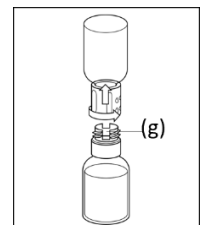


6. Das Lösungsmittel fließt automatisch in die Durchstechflasche mit dem Pulver. Warten Sie, bis das Lösungsmittels vollständig überführt ist. Halten Sie die gesamte Einheit aus Lösungsmittelflasche, Transfersystem und Durchstechflasche mit dem Pulver fest und achten Sie darauf, dass diese während des gesamten Transfervorgangs auf einer ebenen Fläche steht.

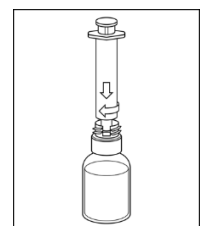
Sobald das Lösungsmittel überführt wurde, halten Sie beide Durchstechflaschen fest und schwenken die Durchstechflasche mit Pulver vorsichtig, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Um Schaumbildung zu vermeiden, darf die Durchstechflasche nicht geschüttelt werden.



7. Nach Abschluss des Transfervorgangs und der vollständigen Auflösung des Präparats, halten Sie den weißen Teil fest und drehen den damit verbundenen blauen Teil gegen den Uhrzeigersinn, um das Transfersystem in zwei Teile zu trennen. Entfernen und entsorgen Sie den blauen Teil zusammen mit der leeren Durchstechflasche. Den Luer-Lock-Adapter (g) nicht berühren.



8. Halten Sie die Durchstechflasche mit der rekonstituierten Lösung fest und schrauben Sie eine Spritze (mindestens 20 ml) in den Luer-Lock-Adapter (g) am weißen Teil des Transfersystems.



9. Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die Lösung in die Spritze auf.

10. Sobald die Lösung aufgezogen wurde, halten Sie den Spritzenzylinder fest (wobei der Spritzenkolben nach unten zeigt) und entfernen Sie die Spritze vom weißen Teil des Transfersystems. Entsorgen Sie den weißen Teil zusammen mit der leeren Durchstechflasche.

