1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cofact 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Cofact 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cofact (4 stollingsfactoren-concentraat) wordt gepresenteerd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie dat humaan protrombinecomplex bevat. Het product bevat nominaal de volgende internationale eenheden (IE) aan humane stollingsfactoren:

	Cofact 250 IE (factor IX)	Cofact 500 IE (factor IX)	Na oplossen (IE/ml)
Werkzame bestanddelen			
factor II	140 – 350	280 – 700	14 – 35
factor VII	70 – 200	140 – 400	7 – 20
factor IX	250	500	25
factor X	140 – 350	280 – 700	14 – 35
Andere werkzame bestanddelen			
Proteïne C	111 - 390	222 - 780	11 - 39
Proteïne S	10 - 80	20 - 160	1 - 8

Het totale eiwit gehalte per flacon is 130 – 350 mg (Cofact 250 IE) of 260 – 700 mg (Cofact 500 IE).

De specifieke activiteit van het product is ≥ 0,6 IE/mg, uitgedrukt als factor IX activiteit.

Dit geneesmiddel bevat per dosis 125 – 195 mmol natrium/l. Dat dient in aanmerking te worden genomen bij patiënten met een gecontroleerd dieet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is blauwachtig van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van bloedingen en peri-operatieve profylaxe bij een verworven deficiëntie van de protrombine complex stollingsfactoren, zoals ontstaan door behandeling met vitamine K antagonisten of door overdosering van vitamine K antagonisten, wanneer acute correctie van de deficiëntie nodig is.
- Behandeling van bloedingen en peri-operatieve profylaxe bij een aangeboren deficiënties van één van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer de gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hier worden alleen algemene doseringsrichtlijnen gegeven. De behandeling behoort geïnitieerd te worden onder supervisie van een specialist met ervaring in de behandeling van stollingsstoornissen. De dosering en duur van de substitutie-behandeling is afhankelijk van de ernst van het tekort aan de betrokken stollingsfactor(en), de locatie en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

De hoeveelheid en de frequentie van toedienen behoren op individuele basis te worden berekend. De intervallen tussen de doseringen moeten zijn afgestemd op de verschillende halfwaardetijden van de verschillende stollingsfactoren in het protrombine complex (zie rubriek 5.2). De individuele doseringen kunnen alleen gebaseerd worden op basis van regelmatige bepaling van de stollingsfactor(en) die van specifiek belang zijn of op basis van algemene bepalingen van de protrombine complex gehaltes (protrombine tijd , INR) en continue bewaking van de klinische toestand van de patiënt.

Bij grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige bewaking van de substitutie-behandeling noodzakelijk door middel van stollingsbepalingen (specifieke stollingsbepalingen en/of algemene bepalingen van de protrombine complex gehaltes).

Bloedingen peri-operatieve profylaxe van bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K antagonisten:

De dosering zal afhangen van de INR voor behandeling (initiële INR), de gewenste INR na behandeling en het lichaamsgewicht. In de volgende tabellen worden de doseringen bij benadering gegeven voor twee opties voor gewenste INR waarden na behandeling.

De doseringstabellen geven alleen algemene doseringsadviezen en kunnen niet de individuele vaststelling van de dosering voor een individuele patiënt en nauwkeurige controle van de INR en andere stollingsparameters tijdens de behandeling vervangen.

Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een gewenste INR ≤ 2,1 te bereiken

Initiele INR / **Lichaams gewicht**	**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

Aanbevolen dosering van Cofact in ml om een gewenste INR ≤ 1,5 te bereiken

Initiele INR / Lichaams gewicht	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

De dosering is berekend op basis van de factor IX concentratie in Cofact gezien de relatief korte halfwaardetijd en lage opbrengst na infusie in vergelijking met de andere stollingfactoren in protrombinecomplex. Hierbij wordt aangenomen dat een gemiddeld plasma concentratie van factor IX ≥ 30% voldoende is om een INR ≤ 2,1 te bereiken, en ≥ 60% voldoende is voor een INR ≤ 1,5. De berekende waarden zijn afgerond op een veelvoud van 10 ml en er is een bovengrens gesteld van in totaal 60 of 100 ml (zie bovenstaande tabellen). De gewenste INR waarden worden aanbevolen door de Federatie van Nederlandse Trombose Diensten en komen overeen met Engelse en Duitse aanbevelingen.

De correctie van de door de vitamine K antagonisten geïnduceerde vermindering van de haemostase houdt ongeveer 6 – 8 uur aan. Het effect van vitamine K, bij gelijktijdige toediening, is gewoonlijk binnen 4 – 6 uur bereikt. Derhalve is herhaalde behandeling met humaan protrombine complex gewoonlijk niet nodig na toediening van vitamine K.

Aangezien deze aanbevelingen empirisch zijn en het herstel en de duur van het effect kan variëren, wordt de monitoring van de INR tijdens de behandeling sterk aanbevolen.

Bloedingen en peri-operatieve profylaxe bij een aangeboren deficiëntie van een van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, wanneer de gezuiverde specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is:

De berekende benodigde dosis voor behandeling is gebaseerd op de empirische bevinding dat ongeveer 1 IE factor VII of factor IX per kg lichaamsgewicht een stijging van de plasma factor VII of factor IX activiteit geeft van, respectievelijk 0,01 IE/ml, 1 IE factor II of X per kg lichaamsgewicht geeft een stijging van de plasma factor II of X activiteit van 0,02 en 0,017 IE/ml respectievelijk.

De dosis van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt in International Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO standaard voor elke stollingsfactor. De activiteit in plasma van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt als percentage (ten opzichte van normaal plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van de internationale standaard voor de specifieke stollingsfactor).

Eén Internationale Eenheid (IE) van een stollingsfactor activiteit is gelijk aan de hoeveelheid in één ml normaal plasma.

Bijvoorbeeld, de berekening van de benodigde dosis factor X is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor X per kg lichaamsgewicht de plasma factor X activiteit met 0,017 IE/ml verhoogt. De benodigde dosis wordt als volgt berekend:

Benodigde units= lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor X stijging (IE/ml) x 60

Waarbij 60 (ml/kg) de reciproke is van de geschatte recovery.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Cofact moet intraveneus toegediend worden.

Het is aanbevolen het opgeloste product met een snelheid van ongeveer 2 ml per minuut toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het advies van een specialist met ervaring in de behandeling van stollingsafwijkingen dient te worden gevraagd.

Bij patiënten met verworven deficiëntie van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren (zoals geïnduceerd door behandeling met vitamine K antagonisten) dient Cofact slechts gebruikt te worden wanneer snelle correctie van de protrombinecomplex plasma waarden nodig is, zoals bij ernstige bloedingen of spoedoperaties. In andere gevallen het verlagen van de dosis vitamine K antagonisten en / of toediening van vitamine K meestal voldoende.

Patiënten die vitamine K antagonisten ontvangen kunnen een onderliggende status van verhoogde trombose risico hebben en toediening van humaan protrombinecomplex kan dit verergeren.

Bij een aangeboren tekort van één van de vitamine K afhankelijke factoren dient, indien beschikbaar, een specifiek stollingsfactor product gebruikt te worden.

In geval van een allergische of anafylactoïde reactie dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. In geval van shock moeten de vigerende richtlijnen voor behandeling van shock in acht genomen worden.

Standaard maatregelen ter preventie van infecties door het gebruik van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen omvatten selectie van donors, het testen van individuele donaties en plasma 'pools' voor specifieke markers van infectie en het toepassen van effectieve productie stappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Desondanks, wanneer uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen worden toegediend, kan de mogelijkheid op overdracht van besmettelijke agentia niet volledig worden uitgesloten. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als effectief beschouwd tegen omhulde virussen zoals HIV, HBV, HCV en tegen het niet-omhulde HAV-virus. De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen andere 'non-envelopped' virussen zoals Parvovirus B19. Parvovirus B19 kan ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor individuen met immuundeficiëntie of verhoogde erythropoese (haemolytische anemie).

Geschikte vaccinatie (Hepatitis A en B) dient algemeen te worden overwogen bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk uit humaan plasma bereid protrombine complex producten krijgen toegediend.

Ten sterkste wordt geadviseerd om elke keer dat Cofact aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het chargenummer van het product te registreren om een link te behouden tussen de patiënt en de charge van het product.

Wanneer patiënten met congenitale of aangeboren deficiëntie behandeld worden met humaan protrombine complex bestaat er een risico op trombose of gedissemineerde intravasale stolling, met name bij herhaalde dosering.

Het risico kan groter zijn bij de behandeling van geïsoleerde factor VII deficiëntie aangezien de andere vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, met langere halfwaardetijden, kunnen accumuleren tot waarden die aanzienlijk hoger zijn dan normaal.

Patiënten die behandeld worden met humaan protrombinecomplex dienen nauwkeurig geobserveerd te worden op tekenen of symptomen van intravasale stolling of trombose.

Wegens het risico op trombo-embolische complicaties: nauwkeurige observatie moet plaatsvinden bij toediening van humaan prothrombinecomplex bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese, patiënten met leverziekten, bij patiënten tijdens en na operatie, pasgeborenen en bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolie of gedissemineerde intravasale stolling. In ieder van deze situaties moet het potentiële voordeel van de toediening worden afgewogen tegen voornoemde risico's.

Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot het gebruik van Cofact bij perinatale bloedingen als gevolg van vitamine K deficiëntie bij pasgeborenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Humaan protrombinecomplex producten neutraliseren het effect van behandeling met vitamine K antagonisten. Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van humaan protrombinecomplex voor gebruik bij humane zwangerschap en tijdens borstvoeding is niet vastgesteld.

Dierexperimenteel onderzoek is niet geschikt om de veiligheid met betrekking tot de zwangerschap, ontwikkeling van embryo of foetus en de peri- en postnatale ontwikkeling te kunnen beoordelen. Humaan protrombine complex moet daarom alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap en borstvoeding als de noodzaak duidelijk vaststaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Immuunsysteem aandoeningen:

Substitutietherapie kan in zeldzame gevallen leiden tot de vorming van circulerende antistoffen tegen één of meer van de humaan protrombinecomplex factoren. Als zulke remmers optreden zal dat zich uiten door een slechte klinische response op de behandeling.

Allergische of anaphylactoide reacties zijn zeer zelden waargenomen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Een verhoging van de lichaamstemperatuur is niet waargenomen.

Bloedvataandoeningen:

Bij het gebruik van humaan protrombine complex bestaat een risico op het optreden van trombo-embolische episoden (zie rubriek 4.4).

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoge doseringen van humaan protrombinecomplex producten is in verband gebracht met het optreden van myocard infarct, gedissemineerde intravasale stolling, veneuze trombose en pulmonaire embolieën. In het geval van overdosering is derhalve het risico op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties of gedissemineerde intravasale stolling verhoogd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: haemostatica, bloedstollingsfactoren II, VII, IX en X in combinatie, ATC-code: B02BD01

De stollingsfactoren II, VII, IX en X, die in de lever gesynthetiseerd worden onder invloed van vitamine K, worden gewoonlijk Protrombinecomplex genoemd. Naast die stollingsfactoren bevat Cofact de vitamine K-afhankelijke stollingsremmers proteïne C en proteïne S.

Factor VII is het zymogeen van de actieve serine protease factor VIIa die de extrinsieke stollingscascade initieert. Het tissue-factor VIIa complex activeert de stollingsfactoren X en IX waarbij factor IXa en Xa worden gevormd. Bij verdere activering van de stollingscascade wordt protrombine (factor II) geactiveerd en omgezet tot trombine. Door de werking van trombine wordt fibrinogeen omgezet in fibrine wat resulteert in een stolsel. De normale vorming van trombine is ook van vitaal belang voor de functie van bloedplaatjes als onderdeel van de primaire hemostase.

Ernstige geïsoleerde factor VII deficiëntie leidt tot verminderde trombine-vorming en een bloedingsneiging als gevolg van verminderde fibrine-vorming en verminderde primaire hemostase. Geïsoleerde factor IX deficiëntie is een van de klassieke vormen van hemofilie (hemofilie B). Geïsoleerde factor II of factor X deficiëntie is zeer zeldzaam maar veroorzaakt in ernstige vorm een bloedingneiging gelijkend op klassieke hemofilie.

De andere stoffen, de stollingsremmers proteïne C en proteïne S, worden ook gesynthetiseerd in de lever. De biologische activiteit van proteïne C wordt versterkt door de cofactor proteïne S.

Geactiveerde proteïne C remt de stolling door de stollingsfactoren Va en VIIIa te inactiveren. Proteïne S ondersteunt als cofactor van proteïne C de inactivering van de stolling. Proteïne C-deficiëntie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op trombose.

Verworven deficiëntie van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren komt voor tijdens behandeling met vitamine K antagonisten. Wanneer de deficiëntie ernstig wordt, resulteert dat in een ernstige bloedingneiging die gekenmerkt wordt door retroperitoneale of cerebrale bloedingen in tegenstelling tot de gebruikelijke spier- en gewrichtsbloedingen. Ernstige leverinsufficiëntie resulteert ook in een merkbare daling van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren en klinische bloedingneiging. Deze bloedingneiging is vaak complex als gevolg van de gelijktijdige laag-graadse intravasale stolling, een laag bloedplaatjes aantal, deficiëntie van stollingsinhibitoren en verstoorde fibrinolyse.

De toediening van humaan protrombinecomplex zorgt voor een stijging van de plasmawaarden van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren en kan tijdelijk het stollingsdefect van de patiënten met deficiëntie van een of meer van deze factoren corrigeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cofact is bestemd voor intraveneuze toediening.

Voor de halfwaardetijden van de vier stollingsfactoren die voorkomen in Cofact zijn de volgende waarden beschreven in de literatuur:

Stollingsfactor	Halfwaardetijd
Factor II	40 - 60 uur
Factor VII	4 - 6 uur
Factor IX	18 - 25 uur
Factor X	30 - 60 uur

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Dierexperimentele studies zijn, afgezien van een studie bij de rat naar een eventueel bloeddrukverlagend effect (hetgeen afwezig bleek), niet uitgevoerd met Cofact.

Toxicologische studies in proefdieren zijn uitgevoerd met TNBP en Tween 80. Cofact bevat maximaal 0,4 µg TNBP per IE factor IX en maximaal 4 µg Tween 80 per IE factor IX. Bij gebruik van Cofact in de aanbevolen dosering zullen de hoeveelheden TNBP en Tween 80 die de patiënt toegediend krijgt, ruim onder de niveaus die schadelijk zijn gebleken in dierproeven blijven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder: trinatriumcitraat-dihydraat, natriumchloride, antitrombine ≤ 0,6 IE/ml.

Oplosmiddel: water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aan dit geneesmiddel dient geen andere medicatie aan te worden toegevoegd.

Cofact is compatibel met materiaal van polypropyleen. De behandeling kan mislukken als gevolg van adsorptie van de stollingsfactoren aan het inwendige oppervlak van andere injectie/infusie apparatuur.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na oplossen is een fysisch-chemische stabiliteit aangetoond van 3 uur bij kamertemperatuur (15°C - 25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na oplossen gebruikt te worden. Als het middel niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaarduur en de bewaarcondities voor gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 – 8 °C). Niet invriezen.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn kan het product 6 maanden voor gebruik worden bewaard bij maximaal 25 °C. Als het in die periode niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden. Nadat het product uit de koelkast is gehaald, mag het niet meer terug in de koelkast worden geplaatst. De datum waarop het product op kamertemperatuur werd gebracht, moet op de verpakking genoteerd worden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 IE poeder in een flacon (glastype I) met een stop (bromobutyl) + 10 ml oplosmiddel in een flacon (glastype I) met een stop (bromobutyl) + een overloopnaald – verpakkingsgrootte 1

500 IE poeder in een flacon (glastype I) met een stop (bromobutyl) + 20 ml oplosmiddel in een flacon (glastype I) met een stop (chlorobutyl met Fluro Tec coating) + een overloopnaald – verpakkingsgrootte 1

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het oplossen

De gedroogde eiwitfractie dient te worden opgelost in het voorgeschreven volume water voor injecties. Indien bij 2 – 8 °C bewaard is het noodzakelijk de flacons Cofact en water voor injecties op kamertemperatuur (15 – 25 °C) te brengen alvorens het product op te lossen.

Handelwijze met een overloopnaald

1. Verwijder de plastic beschermkap van zowel de flacon met water voor injecties als de flacon met product.

2. Ontsmet van beide flacons de rubberstoppen met een in alcohol (70 %) gedrenkt gaasje.

3. Verwijder de beschermhuls van één zijde van de overloopnaald en steek de naald in de flacon met water voor injecties. Verwijder nu de beschermhuls van de andere zijde van de overloopnaald, keer de flacon met de ingestoken overloopnaald om en steek direct de nog vrije naald in de flacon met product.

4. Door de onderdruk in de flacon met product zal het water voor injecties in de flacon worden gezogen. Het verdient aanbeveling om tijdens het overlopen van het water voor injecties de flacon met product schuin te houden en het water langs de wand van de flacon te laten lopen. Dit bevordert de oplossnelheid. Zodra het water geheel is overgelopen, dient de geledigde flacon samen met de overloopnaald in één keer te worden verwijderd.

Om het oplossingsproces te bespoedigen mag de flacon licht worden gezwenkt en eventueel verwarmd tot 30 °C. In géén geval mag deze worden geschud of de temperatuur hoger worden dan 37 °C. Indien voor het verwarmen gebruik wordt gemaakt van een waterbad, moet men ervoor zorgen, dat het water niet met de beschermkap en/of rubberstop in aanraking komt.

In de regel zal de gedroogde stof binnen 10 minuten volledig zijn opgelost tot een blauwgekleurde oplossing; de blauwe kleur wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van het plasma-eiwit ceruloplasmine.

De oplossing moet helder of licht opalescent zijn. Gebruik geen oplossingen die niet volledig zijn opgelost of neerslag bevatten. Opgelost product dient visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring voor toediening.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig met locale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.

Plesmanlaan 125

1066 CX Amsterdam

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 17060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 1997

Datum van laatste verlenging: 29 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 14 september 2021