

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

\*20 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna

Kokonaisproteiinimäärä 500 IU:n injektiopulloa kohti on 260–700 mg. 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 89,6 mg natriumia 500 IU:n injektiopulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on väriltään sinertävä. Liuotin on kirkas, väritön neste, 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-vitamiiniantagonistien 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 normalisoimiseksi 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 seurantaa.

#### Cofactin annossuositukset (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 annossuositukset (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

Lähtö-INR	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Potilaan paino												
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 Cofactin muiden 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 arvioidun 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 valmisteen 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.

### **Pediatriset 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 kudus	Liikahikoilu, kutina, urtikaria	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan turpoaminen	Tuntematon
	Huonovointisuus	
Tutkimukset	Poikkeava maksan toiminta	Tuntematon

Korvaushoito saattaa johtaa verenkierron 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 keuhkoveritulppaan. 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 fibriniksi, 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 fibrinin 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 hemofiliassa.

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 VIIIa. 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 (retroperitoneaalisisina) 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 fibrinolyyisistä.

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 Farmakokinetiikka

Cofactin sisältämien neljän hyytymistekijän puoliintumisajoista plasmassa on kuvattu kirjallisuudessa seuraavat vaihteluvälit:

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  $\leq 0,6$  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 infuusiovälineiden sisäpintaan saattaa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

### 6.3 Kesto aika

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 jäätyä.

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

Yksi pakkaus sisältää:

500 IU kuiva-ainetta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), joka on suljettu kumitulpalla (bromobutyyliä, jossa fluorattu polymeeripinnoite) ja alumiinisinetillä, jossa on muovinen irti napsautettava (flip-off) korkki.

20 ml liuotinta injektiopullossa (lasia, tyyppi I), joka on suljettu kumitulpalla (bromobutyyliä, jossa fluorattu polymeeripinnoite) ja alumiinisinetillä, jossa on muovinen irti napsautettava (flip-off) korkki.

1 nextaro v -siirtolaite (suodattimen nimelliskoko 15 µm)

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Yleiset ohjeet nextaro v -siirtolaitteen käyttöön*

- Kuivattu proteiinifraktio liuotetaan 20 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä. Jos kuiva-aine ja liutin (injectionesteisiin käytettävä vesi) on säilytetty 2–8 °C:ssa, avaamattomien injektiopullojen on annettava lämmitä huoneenlämpöön (15–25 °C) ennen valmisteen liuottamista. Tämä lämpötila on säilytettävä käyttökuntoon saattamisen aikana. Jos

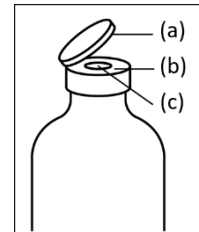


lämmittämiseen käytetään vesihaudetta, on huolehdittava siitä, että vesi ei pääse kosketuksiin injektiopullojen kumitulppien tai irti napsautettavien korkkien kanssa. Vesihautteen lämpötila ei saa ylittää 37 °C.

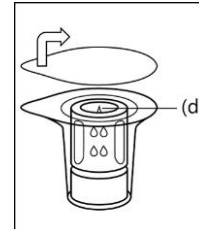
- Jäljempänä kuvatun menettelyn aikana on noudatettava aseptista tekniikkaa. Varmista ennen siirtolaitteen pakkauksen avaamista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat korkit on poistettu, että kaulusrenkaiden reunukset ja kumitulpat on desinfioitu antiseptisellä liuksella ja että niiden on annettu kuivua. Älä koske liuottimen sisältävän injektiopullon tai kuiva-aineen sisältävän injektiopullon kumitulppaan.
- Kuiva-aineen sisältävässä injektiopullossa olevan tyhjiön ansiosta liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.
- Kuiva-aineen tulee pääsääntöisesti liueta täysin 10 minuutin kuluessa, jolloin on muodostunut sininen liuos. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman helmenhohtoista. Liuosta, joka on sameaa tai jossa on sakkaa, ei saa käyttää. Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.
- Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### *nextaro v -siirtolaitteen käyttö*

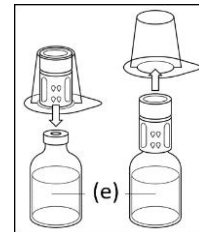
1. Poista irti napsautettava korkki (a) sekä liuottimen sisältävästä injektiopullosta että kuiva-aineen sisältävästä injektiopullosta. Desinfioi sekä liuottimen sisältävän injektiopullon että kuiva-aineen sisältävän injektiopullon kaulusrenkaan reunus (b) ja kumitulppa (c) antiseptisellä liuksella.



2. Avaa siirtolaitteen pakkaus vetämällä kansi irti ja poista kansi kokonaan. Steriiliyden säilyttämiseksi kertakäyttöistä siirtolaitetta ei saa poistaa pakkauksesta eikä siirtolaitteen piikkiin (d) saa koskea.

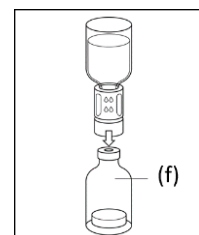


3. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle ja puhtaalle alustalle ja pidä siitä toisella kädellä tukevasti kiinni. Aseta siirtolaitteen liittimen sininen osa (älä poista ulkopakkausta siirtolaitteesta) liuottimen sisältävän injektiopullon päälle (e) ja paina suoraan ja voimakkaasti alaspäin, kunnes liittin napsahtaa paikalleen. Älä kierrä ulkopakkausta kiinnittämisen aikana.



4. Pidä liuottimen sisältävästä injektiopullosta kiinni ja poista ulkopakkaus varovasti siirtolaitteesta. Älä kierrä ulkopakkausta. Varmista, että siirtolaite jää tukevasti kiinni liuottimen sisältävään injektiopulloon.

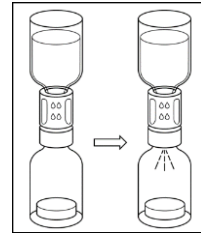
5. Aseta kuiva-aineen sisältävä injektiopullo (f) tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Ota liuottimen sisältävä injektiopullo, johon on siirtolaite kiinnitetty, ja käännä se ylösalaisin. Aseta siirtolaitteen liittimen valkoinen osa kuiva-aineen sisältävän injektiopullon päälle ja paina sitä voimakkaasti alaspäin, kunnes se napsahtaa paikalleen. Älä kierrä kiinnittämisen aikana.



Huom.: Siirtolaite on kiinnitettävä ensin liuottimen sisältävään injektiopulloon ja sitten kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon. Muussa tapauksessa tyhjiö häviää eikä liuotin siirry.

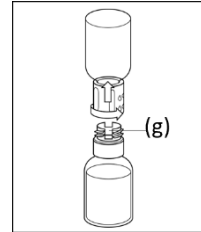
6. Liuotin virtaa automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.

Odota, kunnes liuotin on siirtynyt kokonaan. Pidä edelleen kiinni koko yksiköstä, joka koostuu liuottimen sisältävästä injektiopullostä, siirtolaitteesta ja kuiva-aineen sisältävästä injektiopullostä, ja varmista, että se pysyy tasaisella alustalla koko siirtoprosessin ajan.

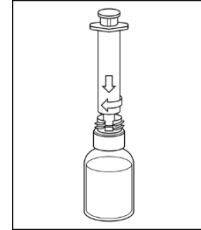


Kun liuotin on siirretty ja molemmat injektiopullot ovat edelleen toisiinsa kiinnitettyinä, pyörittele kuiva-aineen sisältävää injektiopulloa varovasti, kunnes valmiste on täysin liuennut. Injektiopulloa ei saa ravistaa, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

7. Kun valmiste on siirretty ja liuotettu, pidä kiinni valkoisesta osasta ja kierrä liitettyä sinistä osaa vastapäivään, jotta osat irtoavat toisistaan. Poista sininen osa ja hävitä se yhdessä tyhjän injektiopullon kanssa. Älä koske Luer lock -liittimeen (g).

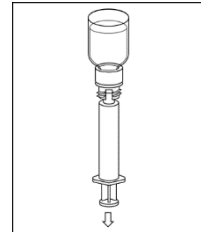


8. Pidä käyttökuntoon saatetusta injektiopullostä tukevasti kiinni ja kiinnitä ruisku (vähintään 20 ml) siirtolaitteen valkoisessa osassa olevaan Luer lock -liittimeen (g).



9. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun.

10. Kun liuos on siirretty, pidä tukevasti kiinni ruiskun säiliöstä (ruiskun mäntää alaspäin pitäen) ja irrota ruisku siirtolaitteen valkoisesta osasta. Hävitä valkoinen osa sekä tyhjä injektiopullo.



## 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

07.08.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

**Cofact 500 IU** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

\*Efter beredning med 20 ml vatten för injektionsvätskor.

Det totala proteininnehållet per 500 IU injektionsflaska är 260–700 mg. 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 89,6 mg natrium per 500 IU injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret har en blåaktig färg. Vätskan är en klar, färglös vätska, 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 normalisering 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	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Kroppsvikt												
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	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Kroppsvikt												
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 Cofact. 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 upprepade behandlingar 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.

### **Administreringssätt**

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 korrigerande 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 symtom 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 kranskärlssjukdom, 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
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, yrsel	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Akut hjärtinfarkt	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Tromboemboliska händelser (emboli, djup ventrombos); se avsnitt 4.4	Vanliga
	Hypotension	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, andningssvikt	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, klåda, urtikaria	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller	Rodnad vid infusionsstället, irritation vid	Ingen känd

Organklass enligt MedDRA (SOC)	Biverkning	Frekvens
symtom vid administreringsstället	infusionsstället, svullnad vid infusionsstället Sjukdomskänsla	frekvens
Undersökningar och provtagningar	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](http://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 intravaskulär 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 VIIIa. 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 korrigera koagulationsrubningen hos patienter med brist på en eller flera av dessa faktorer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Halveringstiden i plasma 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

500 IU pulver i en injektionsflaska (typ I glas) försluten med en gummipropp (bromobutyl med fluorerad polymerbeläggning) och en aluminiumförsegling med ett snäpplock av plast.

20 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas) försluten med en gummipropp (bromobutyl med fluorerad polymerbeläggning) och en aluminiumförsegling med ett snäpplock av plast.

1 överföringsanordning, nextaro v (nominell filterstorlek 15 µm)

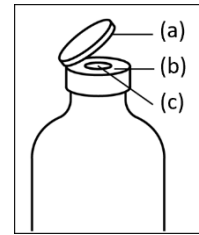
### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

*Allmänna instruktioner för användning av nextaro v-överföringsanordning*

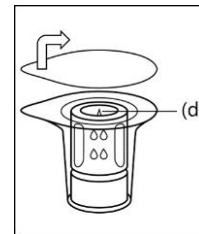
- Den torkade proteinfraktionen ska lösas i 20 ml vatten för injektionsvätskor. Vid förvaring vid 2 °C–8 °C måste de slutna injektionsflaskorna med pulver och vätska (vatten för injektionsvätskor) ha nått rumstemperatur (15 °C–25 °C) innan upplösningen genomförs. Denna temperatur bör bibehållas under beredning. Om ett vattenbad används för uppvärmning, måste försiktighet iaktas för att undvika att vatten kommer i kontakt med injektionsflaskornas gummiproppar eller snäpplock. Vattenbadets temperatur bör inte överstiga 37 °C.
- Vid förfarandet som beskrivs nedan måste aseptisk teknik tillämpas. Ta bort snäpplocket från injektionsflaskorna som innehåller vätska och pulver och desinficera ringens kant och gummiproppen med en antiseptisk lösning. Låt torka innan överföringsanordningens förpackning öppnas. Rör inte vid gummipropparna på injektionsflaskorna som innehåller vätska eller pulver.
- Undertrycket i den injektionsflaska som innehåller pulver kommer att göra att vätskan överförs automatiskt till injektionsflaskan med pulver.
- Pulvret ska i regel ha löst upp sig fullständigt inom 10 minuter och bildat en blåfärgad lösning. Lösningen ska vara klar eller något opaliserande. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller fällning. Lösningen ska granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

*Användning av nextaro v-överföringsanordning*

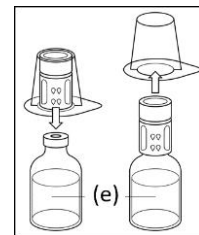
1. Ta bort snäpplocket (a) från både injektionsflaskan som innehåller vätska och injektionsflaskan som innehåller pulver. Desinficera ringens kant (b) och gummiproppen (c) med en antiseptisk lösning.



2. Öppna överföringsanordningens förpackning genom att dra av locket och ta bort locket helt. För att bibehålla steriliteten, ta inte bort överföringsanordningen för engångsbruk ur förpackningen och rör inte vid spetsen (d) på överföringsanordningen.

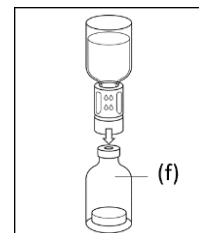


3. Placera injektionsflaskan med vätska på en jämn och ren yta och håll den stadigt med ena handen. Utan att ta bort den yttre förpackningen från överföringsanordningen, placera den blå delen av överföringsanordningens anslutning ovanpå injektionsflaskan med vätska (e) och tryck rakt och bestämt nedåt tills den snäpper på plats. Roter inte den yttre förpackningen medan du ansluter.



4. Håll i injektionsflaskan med vätska och ta försiktigt bort den yttre förpackningen från överföringsanordningen. Vrid inte den yttre förpackningen och se till att överföringsanordningen sitter stadigt fast på injektionsflaskan med vätska.

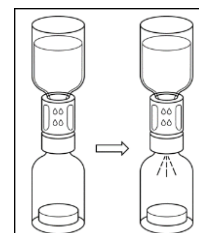
5. Placera injektionsflaskan med pulver (f) på en jämn yta och håll den stadigt. Vänd injektionsflaskan med vätska med den anslutna överföringsanordningen upp och ned. Placera den vita delen av överföringsanordningens anslutning ovanpå injektionsflaskan med pulver och tryck ned ordentligt tills den snäpper på plats. Roter inte medan du ansluter den.



Obs: Överföringsanordningen måste först anslutas till injektionsflaskan med vätska och sedan till injektionsflaskan med pulver. Annars uppstår vakuumförlust och överföring av vätska uteblir.

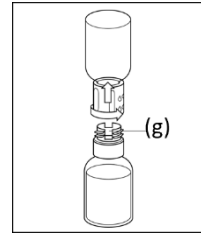
6. Vätskan rinner automatiskt in i injektionsflaskan med pulver.

Vänta tills vätskan helt överförs. Håll hela enheten bestående av injektionsflaska med vätska, överföringsanordning och injektionsflaska med pulver och se till att den är placerad på en jämn yta under hela överföringsprocessen.

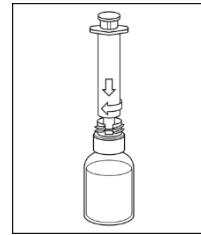


När vätskan har överförts, snurra försiktigt injektionsflaskan med pulver tills produkten är helt upplöst med båda injektionsflaskorna fortfarande anslutna. För att undvika skumbildning, skaka inte injektionsflaskan.

7. Efter slutförd överföring och upplösning av produkten, håll i den vita delen och vrid den anslutna blå delen moturs för att skruva loss i två delar. Ta bort och kassera den blå delen tillsammans med den tomma injektionsflaskan. Rör inte Luer lock-adaptern (g).

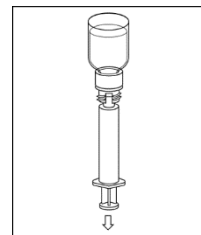


8. Håll injektionsflaskan med färdigberedd lösning stadigt och anslut en spruta (minst 20 ml) till Luer lock-adaptern (g) på den vita delen av överföringsanordningen.



9. Vänd injektionsflaskan upp och ned och dra upp lösningen i sprutan.

10. När lösningen har överförts, håll sprutans cylinder med ett stadigt grepp (håll sprutkolven vänd nedåt) och ta bort sprutan från den vita delen av överföringsanordningen. Kassera den vita delen tillsammans med den tomma injektionsflaskan.



## 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

07.08.2024