

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cofact 250 I.E., humaner Prothrombinkomplex, 250 I.E. Faktor IX je Fläschchen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Cofact 500 I.E., humaner Prothrombinkomplex, 500 I.E. Faktor IX je Fläschchen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cofact (Konzentrat mit 4 Gerinnungsfaktoren) liegt als Pulver für Injektionslösungen vor und enthält humanen Prothrombinkomplex. Das Produkt enthält nominal folgende Internationale Einheiten (I.E.) der in der Tabelle unten genannten humanen Gerinnungsfaktoren:

Siehe Tabelle oben

Der Gesamtproteingehalt je Fläschchen ist 130–350 mg (Cofact 250 I.E.) bzw. 260–700 mg (Cofact 500 I.E.). Die spezifische Produktaktivität ist $\geq 0,6$ I.E./mg, ausgedrückt als Aktivität von Faktor IX.

Der Istwert für jeden der 4 in dem Fläschchen enthaltenen Gerinnungsfaktoren ist auf der äußeren Umhüllung und dem Etikett des Fläschchens vermerkt.

Dieses Arzneimittel enthält 125 – 195 mmol/l Natrium je Dosis. Dies ist bei Patienten unter kontrollierter Ernährung zu berücksichtigen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist von bläulicher Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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

Bestandteil	Cofact 250 I.E. (Faktor IX)	Cofact 500 I.E. (Faktor IX)	Nach dem Auflösen (I.E./ml)
Gerinnungsfaktor II	140–350	280–700	14–35
Gerinnungsfaktor VII	70–200	140–400	7–20
Gerinnungsfaktor IX	250	500	25
Gerinnungsfaktor X	140–350	280–700	14–35

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

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

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

Die Dosis richtet sich nach dem INR-Ausgangswert vor der Behandlung, dem INR-Zielwert und dem Körpergewicht. In den folgenden Tabellen sind ungefähre Dosismengen aufgeführt, die für eine Korrektur

des INR-Wertes bei verschiedenen INR-Ausgangswerten erforderlich sind.

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

Siehe Tabellen unten

Die Dosierungen werden, aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit und der niedrigen Ausbeute nach der Infusion im Vergleich zu den anderen Gerinnungsfaktoren in PCC, auf Basis der Faktor-IX-Konzentration in Cofact berechnet. Man geht davon aus, dass eine mittlere Plasmakonzentration von Faktor IX von ≥ 30 % für einen INR-Wert von $\leq 2,1$ bzw. ≥ 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dabei ist 60 (ml/kg) der Kehrwert der geschätzten Recovery.

Art und Dauer der Anwendung

Das Produkt wie unter 6.6 beschrieben auflösen. Cofact ist intravenös zu verabreichen. Es wird empfohlen, das aufgelöste Produkt mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 ml pro Minute zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten mit erworbenem Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren

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

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

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

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

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

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam erachtet für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV. Die getroffenen Maßnahmen sind unter Umständen von eingeschränkter Wirksamkeit bei nicht umhüllten Viren wie HAV und Parvovirus B19. Eine Infektion mit Parvovirus B19 kann bei Schwangeren (Infektion des Fetus) und bei Personen mit Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) schwerwiegend sein.

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

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Cofact an einen Patienten der Name und die Chargenbezeichnung des Produktes protokolliert werden, um gegebenenfalls die Produktcharge in Verbindung mit der Behandlung des Patienten nachverfolgen zu können.

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

mit längerer Halbwertszeit auf wesentlich höhere Mengen als im Normalzustand akkumulieren können.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von humanem Prothrombinkomplex für die Verwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen wurde nicht untersucht.

Tierexperimentelle Studien sind nicht geeignet, um die Sicherheit im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung zu beurteilen. Humaner Prothrombinkomplex sollte daher während der Schwangerschaft und Stillzeit nur verwendet werden, wenn eine eindeutige Indikation vorliegt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Allergische oder anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Es wurde kein Anstieg der Körpertemperatur beobachtet.

Gefäßkrankungen:

Es besteht ein Risiko für thromboembolische Ereignisse nach Gabe von humanem Prothrombinkomplex (vgl. Abschnitt 4.4).

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die in der Leber unter Beteiligung von Vitamin K synthetisierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden allgemein als Prothrombinkomplex bezeichnet.

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

Ein isolierter schwerer Mangel an Faktor VII bewirkt eine reduzierte Thrombinbildung und eine Neigung zu Blutungen infolge einer beeinträchtigten Fibrinbildung und einer verschlechterten primären Hämostase. Ein isolierter Mangel an Faktor IX ist eine der klassischen Hämophilien (Hämophilie B). Ein isolierter Mangel an Faktor II oder Faktor X ist sehr selten, verursacht aber in schwerer Ausprägung eine Blutungsneigung ähnlich der bei klassischen Hämophilien.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cofact ist für die intravenöse Verabreichung bestimmt.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Trinitratdihydrat, Natriumchlorid, Antithrombin ≤0,6 I.E./ml.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es darf nur das mitgelieferte Injektionsbesteck verwendet werden, da die Behandlung sonst infolge einer Adsorption von Gerinnungsfaktor an die Innenfläche mancher Injektions-/Infusionsbestecke versagen könnte.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution kann Cofact vor dem Gebrauch 3 Stunden bei 15–25 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Fläschchen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 I.E. eines Pulvers in einem Fläschchen (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl) + 10 ml Lösungsmittel in einem Fläschchen (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl),

mit einer Transferkanüle und einem Desinfektionstopfer – Stückzahl je Packung: 1.

500 I.E. eines Pulvers in einem Fläschchen (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl) + 20 ml Lösungsmittel in einem Fläschchen (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl), mit einer Transferkanüle und einem Desinfektionstopfer – Stückzahl je Packung: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Auflösen

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

Vorgehensweise bei der Verwendung einer Transferkanüle

1. Die Schutzkappen aus Kunststoff von dem Fläschchen mit dem Wasser für Injektionszwecke und dem Fläschchen mit dem Arzneimittel entfernen.
2. Die Gummistopfen der beiden Fläschchen mit dem Desinfektionstopfer oder einem Stück Gaze, getränkt in 70%igem Alkohol, desinfizieren.
3. Die Schutzhülle von einem Ende der Transferkanüle abnehmen und die Kanüle in das Fläschchen mit dem Wasser für Injektionszwecke einführen. Anschließend die Schutzhülle vom anderen Ende der Transferkanüle abnehmen, das Fläschchen mit der eingeführten Transferkanüle umdrehen und das noch frei liegende Ende der Kanüle in das Fläschchen mit dem Arzneimittel einführen.
4. Der Unterdruck in dem Fläschchen mit Arzneimittel bewirkt, dass das Wasser für Injektionszwecke in das Fläschchen gesaugt wird. Empfehlung: Während das Wasser für Injektionszwecke in das andere Fläschchen strömt, sollte das Fläschchen mit Arzneimittel in einem Neigungswinkel gehalten werden, so dass das Wasser entlang der Fläschchenwand strömen kann. Dies trägt dazu bei, dass sich das Produkt schneller löst. Sobald das Wasser vollständig in das andere Fläschchen gelangt ist, werden das leere Fläschchen und die Transferkanüle gemeinsam entfernt.

Zur Beschleunigung des Auflösungs Vorgangs kann das Fläschchen vorsichtig geschwenkt und gegebenenfalls auf 30 °C erwärmt werden. Das Fläschchen darf auf keinen Fall geschüttelt werden, und die Temperatur darf 37 °C nicht übersteigen. Wird das Fläschchen in einem Wasserbad erwärmt, ist darauf zu achten, dass das Wasser nicht in Kontakt mit der Schutzkappe und/oder dem Gummistopfen kommt. In der Regel sollte sich die getrocknete Substanz innerhalb von 10 Minuten vollständig gelöst haben, um eine blau gefärbte Lösung zu bilden; die blaue Farbe wird durch Vorhandensein des Plasmaproteins Ceruloplasmin verursacht. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablage-

rungen aufweisen, sind nicht zu verwenden. Das aufgelöste Produkt ist vor der Verabreichung einer visuellen Prüfung auf Teilchenmaterial und Verfärbungen zu unterziehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG



Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cofact 250 I.E.: PEI.H.03453.01.1
Cofact 500 I.E.: PEI.H.03453.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Niederlande: 1. Oktober 1997

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2008

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUT-PLASMAS

Niederlande, Finnland, Belgien

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin