

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COFACT 500 IU/20 mL IV Enjeksiyon için Toz İçeren Flakon
Steril
Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

COFACT (4 koagülasyon faktör konsantresi), insan protrombin kompleksi içeren enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü şeklinde sunulmaktadır. Bu ürün IU cinsinden nominal olarak aşağıdaki tabloda belirtilen insan koagülasyon faktörlerini içerir:

Bileşen	COFACT 500 IU (faktör IX)	Sulandırılarak hazırlama sonrası (IU/ml)
Koagülasyon faktörü II	280 – 700	14 – 35
Koagülasyon faktörü VII	140 – 400	7 – 20
Koagülasyon faktörü IX	500	25
Koagülasyon faktörü X	280 – 700	14 – 35
Diğer Bileşenler		
Protein C	222 - 780	11 - 39
Protein S	20 - 160	1 - 8

Her bir flakonun toplam protein içeriği 260 – 700 mg'dır (COFACT 500 IU). Ürünün spesifik aktivitesi ≥ 0.6 IU/mg'dır ve faktör IX aktivitesi olarak ifade edilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum 125 - 195 mmol/L

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücüsü
Toz, mavimtrak renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER:

4.1. Terapötik endikasyonlar

COFACT aşağıdaki durumlar için kullanılmaktadır:

-Edinsel (Kazanılmış) protrombin kompleks koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve perioperatif profilaksisinde (Örnek olarak K vitamini antagonistleri ile tedavi veya doz aşımına bağlı oluşan eksikliğin hızla düzeltilmesi gereken durumlar)

-K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve perioperatif profilaksisinde (safılaştırılmış spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Aşağıda sadece genel dozaj kılavuzları verilmiştir. Tedavi koagülasyon hastalıklarının tedavisinde uzman bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır. Yerine koyma tedavisinin dozajı ve süresi, hastalığın şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulamanın miktarı ve sıklığı, her hasta bazında bireysel olarak hesaplanmalıdır. Doz aralıkları, protrombin kompleksindeki farklı koagülasyon faktörlerinin farklı yarılanma-ömürlerine göre adapte edilmelidir (Bknz. Bölüm 5.2). Bireysel doz gereklilikleri sadece ilgili koagülasyon faktörlerinin tek tek plazma değerlerinin düzenli olarak saptanması temel alınarak ya da protrombin kompleks seviyesinin yaygın testleri (protrombin zamanı, INR) ve hastanın klinik durumunun sürekli izlenmesi ile tanımlanabilir.

Majör cerrahi girişim durumunda uygulanacak yerine koyma tedavisi kesinlikle koagülasyon testleri ile izlenmelidir (spesifik koagülasyon faktör testleri ve/veya protrombin kompleks seviyeleri için yaygın testler).

K vitamini antagonist tedavisi sırasında oluşan kanama ve kanamanın perioperatif profilaksisi:

Doz, tedavi öncesindeki INR, hedeflenen INR ve vücut ağırlığına bağlı olarak ayarlanır. Aşağıdaki tablolarda farklı başlangıç INR değerlerine yönelik olarak, INR'nin düzeltilmesi için gerekli olan yaklaşık dozlar verilmiştir.

Bu doz tabloları genel doz kılavuzlarını temsil etmektedir, her bir hasta için bireysel doz değerlendirmesi ve tedavi sırasında INR ve diğer koagülasyon parametrelerinin yakın takibinin yerine geçemez.

Hedef INR ≤ 2.1 'e ulaşmak için ml cinsinden önerilen Cofact dozları

Başlangıçtaki INR \ Vücut ağırlığı	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

X : COFACT infüzyonu önerilmez.

Hedef INR ≤ 1.5 'e ulaşmak için ml cinsinden önerilen Cofact dozları

Başlangıçtaki INR Vücut Ağırlığı	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

Dozlar COFACT'taki faktör IX konsantrasyonuna bağlı olarak hesaplanır, bunun nedeni faktör IX'un PCC içindeki diğer koagülasyon faktörlerine kıyasla infüzyon sonrası nispeten kısa yarılanma ömrü ve düşük verimidir. Faktör IX'un $\geq \%30$ ortalama plazma konsantrasyonunun ≤ 2.1 INR ve $\geq \%60$ konsantrasyonunun ise ≤ 1.5 INR elde etmek için yeterli olduğu kabul edilir. Hesaplanan değerler 10 ml'nin katlarına yuvarlanır ve toplamda 60 ml ya da 100 ml'lik üst limitte sabitlenir (yukarıdaki tabloya bakınız). Hollanda Tromboz Servisi tarafından önerilen hedef INR değerleri, İngiliz ve Alman önerileri ile aynı düzendedir.

K vitamini antagonisti kaynaklı hemostaz bozulmasının düzeltilmesi yaklaşık 6-8 saat sürer. Ancak COFACT ile eşzamanlı olarak K vitamini uygulanırsa, K vitamini etkisi genellikle 4 - 6 saat içerisinde gözlenir. Bu nedenle, insan protrombin kompleksinin tekrar tedavileri K vitamini uygulamasına bağlı olarak genellikle gerekli olmamaktadır. Tüm bu öneriler, deneyime bağlı olduğundan ve iyileşme ile etki süresi değişkenlik gösterebildiğinden, tedavi süresince INR değerlerinin izlenmesi zorunludur.

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliği ve spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda, kanamanın tedavisi ve perioperatif profilaksisi:

Tedavi için hesaplanan gerekli doz aşağıda belirtilen ampirik bulgulara dayanmaktadır; Vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör VII ya da faktör IX, plazmadaki faktör VII ya da faktör IX aktivitesini sırasıyla 0.01 IU/mL artırırken;

Vücut ağırlığı kg'ı başına yaklaşık olarak 1 IU faktör II ya da faktör X, plazmadaki faktör II ya da faktör X aktivitesini sırasıyla 0.02 ve 0.017 IU/mL artırır.

Uygulanan spesifik faktör dozu, Uluslararası Birim (IU) olarak ifade edilir, bu birimler her faktör için güncel DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) standardı ile ilgilidir. Spesifik koagülasyon faktörünün plazmadaki aktivitesi ya yüzde olarak (normal plazma ile ilişkili) ya da Uluslararası Birim (Spesifik koagülasyon faktörü için uluslararası standart ile ilişkili) olarak ifade edilir.

Koagülasyon faktör aktivitesinin bir İnternasyonal Birimi (IU), normal insan plazmasının bir ml'deki miktarına eşdeğerdir.

Örneğin, faktör X için gerekli doz hesaplamasına göre, her vücut ağırlığı kg'ı için 1 IU faktör X, plazmadaki faktör X aktivitesini 0.017 IU/mL arttırır.

Gerekli olan doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

Gerekli olan birim = vücut ağırlığı (kg) x gerekli olan faktör X artışı (IU/ml) x 60
Buradaki 60 (mL/kg), tahmini geri kazanım miktarıdır.

Uygulama yöntemi:

Ürün aşağıda belirtildiği gibi çözündürülür. COFACT intravenöz olarak uygulanmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan ürünün dakikada yaklaşık 2 mL hızında uygulanması tavsiye edilmektedir.

Çözündürme

Kurutulmuş protein fraksiyonu belirtilen hacimde enjeksiyonluk suyla sulandırılmalıdır. Ürün 2-8°C'de saklandı ise, COFACT ve enjeksiyonluk su flakonlarının çözündürülmeden önce oda sıcaklığına (15-25°C) getirilmesi gereklidir.

Transfer iğnesinin kullanma prosedürü

1. Hem ürünü içeren flakonun hem de enjeksiyonluk su içeren flakonun plastik koruyucu kapakları kaldırılır.
2. Her iki flakonun kauçuk tıpalari, dezenfeksiyon mendili ya da alkolle (%70) ıslatılan gazlı bezle dezenfekte edilir.
3. Transfer iğnesinin bir ucundaki koruyucu kapak çıkarılır ve enjeksiyonluk su içeren flakonun kapağına batırılır. Daha sonra transfer iğnesinin diğer ucundaki koruyucu çıkartılır. Transfer iğnesini içeren flakon baş aşağı çevrilir ve ucu halen boş olan iğne hemen toz ürünü içeren flakona batırılır.
4. Ürünün bulunduğu flakondaki düşük basınç, enjeksiyonluk suyun flakona geçişini sağlayacaktır. Öneri: Enjeksiyonluk su transfer edilirken toz ürünü içeren flakon yana doğru eğilerek, çözücünün ürün flakonunun yanlarını yıkaması sağlanır. Bu ürünün daha hızlı çözünmesine yardımcı olmaktadır. Tüm su transferi tamamlandıktan sonra boş flakon ve transfer iğnesi tek bir hareketle çıkartılmalıdır.

Çözünmeyi hızlandırmak için flakon hafifçe kendi etrafında döndürülebilir ve eğer gerekirse, 30°C'ye kadar ısıtılabilir. Flakon asla çalkalanmamalı veya flakonun sıcaklığının 37°C'yi aşmasına müsaade edilmemelidir. Eğer flakon su banyosunda ısıtılırsa, koruyucu kapağın ve/veya kauçuk tıpanın suyla temas etmemesine dikkat edilmelidir.

Kural olarak, mavi renkli bir çözelti oluşması için kurutulmuş madde 10 dk. içerisinde tam olarak çözündürülmelidir; mavi renk plazma proteini seruloplazminin varlığı ile meydana gelmektedir.

Çözelti berrak ya da çok hafif opak olmalıdır. Bulanık ya da çökelti içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Sulandırılarak hazırlanan ürün uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda minimum konsantrasyonda ve pratik olarak mümkün en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda, doz vücut ağırlığına göre ayarlanılarak kullanılabilir. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır. 6 yaşından küçük çocuklarda COFACT kullanımına dair yeterli veriler bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65'inden yaşlılarda doz ayarlaması ve minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

COFACT insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. COFACT'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur. HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Pıhtılaşma hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir uzmanın tavsiyesi alınmalıdır.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

K vitamini antagonistleri alan hastalarda altta yatan bir hiperkoagülabilite durumu olabilmektedir ve insan protrombin kompleksinin infüzyonu bu durumu şiddetlendirebilir.

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin edinilmiş eksikliği olan hastalarda (örneğin K vitamini antagonistleri tedavisi nedeniyle), COFACT sadece protrombin kompleks değerlerinin, hızla düzeltilmesinin gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır, örneğin majör

kanama ya da acil cerrahi müdahale gibi. Diğer durumlarda K vitamini antagonisti dozunun azaltılması ve/veya K vitamini uygulanması genellikle yeterli olmaktadır.

K vitaminine bağımlı faktörlerden herhangi birinin konjenital eksikliğinde, eğer mevcutsa spesifik koagülasyon faktörü uygulanmalıdır.

Alerjik ya da anafilaktik-tip reaksiyon oluşması durumunda, enjeksiyon / infüzyon uygulaması derhal durdurulmalıdır. Şok durumunda, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

İnsan plazma-türevli protrombin kompleks ürünlerini düzenli/tekrarlı olarak kullanan hastalar için uygun aşılama (hepatit A ve B) göz önüne alınmalıdır.

Hasta ve ürünün serisi arasındaki bağlantıyı koruyabilmek için COFACT'ın bir hastaya her uygulamasında, kullanılan ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.

Konjenital ya da edinilmiş eksiklik nedeniyle insan protrombin kompleksi ile tedavi edilen hastalarda, özellikle tekrarlı doz uygulananlarda, tromboz ya da yaygın damar içi pıhtılaşma riski bulunmaktadır. Daha uzun yarı-ömürleri olan diğer K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri normal değerlerden daha fazla birikebildiğinden bu risk izole faktör VII eksikliği tedavisinde daha yüksek olabilir.

İnsan protrombin kompleksi verilen hastalar yaygın damar içi pıhtılaşma ya da tromboz bulgu ve belirtileri açısından yakın olarak izlenmelidir. Trombo-embolik komplikasyon riskinden ötürü, koroner kalp hastaları, karaciğer hastalığı olan hastalar, perioperatif ya da ameliyat sonrası hastalar, yeni doğanlar ve yüksek tromboz veya yaygın damar içi pıhtılaşma riski taşıyan hastalar yakın olarak takip edilmelidir. Bu hastalarda uygulamanın potansiyel yararı, yukarıda belirtilen risklere göre hesaplanmalıdır.

Eğer daha önce kan ürünü kullanımlarınız sırasında aşırı duyarlı olduğunuz ortaya çıkmış ise dikkatli olmalısınız. COFACT ancak başka bir seçenek olmadığı durumlarda kullanılmalıdır (hayati tehlike gibi durumlarda). Tedavi mutlaka hastanede veya bir doktorun kontrolü altında yapılmalıdır.

Yenidoğanlarda K vitamini eksikliğine bağlı olarak görülen perinatal kanama durumunda COFACT kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

COFACT her dozunda 125-195 mmol/L sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan protrombin kompleks ürünleri, K vitamini antagonist tedavisinin etkisini nötralize eder. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi bilinmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

İnsan protrombin kompleksinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin özel bir öneri veya, tedavi sırasında veya sonrasında doğum kontrolünün gerekli olduğuna dair herhangi bir bilgi söz konusu değildir.

Gebelik dönemi

İnsan protrombin kompleksinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsan protrombin kompleksi çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan protrombin kompleksinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İnsan protrombin kompleksi süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine ya da insan protrombin kompleksi tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine dair bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen Etkiler

İnsan protrombin kompleksi içeren ürünlerin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenlik bilgileri için 4.4'e bakınız.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Replasman tedavisi bir ya da daha fazla insan protrombin kompleks faktörünü inhibe eden antikor oluşumuna neden olabilir. Böyle bir inhibisyon kendini zayıf klinik yanıt şeklinde gösterecektir. Alerjik ya da anafilaktik-tipte reaksiyonlar.

Vasküler hastalıkları:

Trombo-embolik epizot riski bulunmaktadır. (Bakınız bölüm 4.4).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Vücut sıcaklıklarında artış gözlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsan protrombin kompleksi ürünlerinin aşırı dozda kullanımı, miyokard infarktüsü, yaygın damar içi koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle doz aşımı durumunda, trombo-embolik komplikasyonlar ya da yaygın damar içi koagülasyon riski artmaktadır. Bu durumda hastanın mutlaka hastane şartlarında ve ilgili uzman doktorun kontrolünde bulunması, tedavisinin düzenlenmesi ve takibinin yapılması gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hemostatik, kan pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X
ATC-kodu: B02BD01

K vitamini yardımıyla karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X olup genel olarak Protrombin Kompleksi olarak adlandırılırlar. Koagülasyon faktörlerine ilave olarak COFACT, K vitaminine bağımlı koagülasyon inhibitörleri Protein C ve Protein S içermektedir.

Faktör VII, kan koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolağının başlangıcındaki aktif serin proteaz faktör VIIa'nın zimojenidir. Doku faktörü-faktör VIIa kompleksi faktör X ve faktör IX'u aktive eder, bu aktivasyonla faktör IXa ve faktör Xa oluşur. Koagülasyon kaskadının farklı bir aktivasyonu ile protrombin (faktör II) aktive olur ve trombine dönüşür. Trombinin oluşması ile fibrinojen fibrine dönüşür ve sonuç olarak pıhtı oluşur. Trombinin normal oluşumu, primer hemostazın bir parçası olarak trombosit fonksiyonu açısından hayati önem taşır.

İzole ciddi faktör VII eksikliği, az miktarda trombin oluşumuna ve fibrin oluşum bozukluğu ile primer hemostaz bozukluğuna bağlı kanama eğilimine neden olur. İzole faktör IX eksikliği, klasik hemofili hastalıklarından biridir (hemofili B). İzole faktör II ya da faktör X vakaları çok seyrek fakat ciddidir, klasik hemofilide görülen klinik duruma benzer bir kanama eğilimine neden olurlar.

Koagülasyon inhibitörleri Protein C ve Protein S karaciğerde sentez edilir. Protein C'nin biyolojik aktivitesi, kofaktör Protein S tarafından tetiklenir.

Aktive edilmiş Protein C, koagülasyon faktörleri Va ve VIIla'yı inaktive ederek koagülasyonu inhibe eder. Protein S, Protein C'nin kofaktörü olarak, koagülasyonun inaktivasyonunu destekler. Protein C eksikliği, artan tromboz riskiyle ilişkilidir.

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinde edinilmiş eksiklik, K vitamini antagonistleri ile tedavi sırasında meydana gelir. Eğer eksiklik ciddileşirse, ciddi bir kanama eğilimi ile sonuçlanır, kas ve eklem hemorajısından daha çok retroperitonel ya da serebral kanama ile

karakterizedir. Ciddi hepatik yetmezlik ayrıca K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri değerlerinde önemli bir düşüşe ve eşzamanlı olarak devam eden düşük-düzy intravasküler koagülasyon, düşük trombosit değerleri, koagülasyon inhibitörleri eksikliği ve düzensiz fibrinolizise bağı klinik olarak kanama eğilimine neden olur.

İnsan protrombin kompleksi uygulaması, K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin plazma değerlerinde artışa neden olur ve bir ya da birden fazla faktör yetmezliği olan hastalarda koagülasyon bozukluğunu geçici olarak düzeltebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

COFACT intravenöz uygulama için hazırlanmıştır.

Aşağıdaki seviyeler COFACT içinde bulunan dört koagülasyon faktörünün yarı ömrüdür:

Faktör II	: 40 - 60 saat
Faktör VII	: 4 - 6 saat
Faktör IX	: 18 - 25 saat
Faktör X	: 30 - 60 saat

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası absorpsiyon tam ve hızlıdır.

Dağılım:

In vivo iyileşme (faktör IX için belirtilmiş) seviyeleri literatürde %25-50 olarak açıklanmıştır.

Eliminasyon:

Eliminasyon esas olarak, pıhtılaşma sisteminin aktivitesi sırasında kullanım yoluyla gerçekleşir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

Uygulanan birim sayısı ile ayrı ayrı her bir faktörlerin kan seviyesindeki artışı arasındaki ilişki için “Pozoloji ve uygulama yöntemi”ne bakınız

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar üzerinde olası hipotansiyon etkisinin (ki olmadığı kanıtlanmıştır) ölçüldüğü çalışma dışında COFACT ile ilgili hayvanlar üzerinde herhangi bir deneysel çalışma yapılmamıştır.

TNBP ve Tween 80 ile deney hayvanları üzerinde toksikolojik çalışmalar yürütülmüştür. COFACT, herbir IU faktör IX başına en fazla 0.4 µg TNBP ve en fazla 4 µg Tween 80 içerir. COFACT önerilen dozda kullanıldığında, hastaya verilen TNBP ve Tween 80 miktarları, hayvan deneylerinde zararlı olduğu kanıtlanan seviyelerin oldukça altında kalır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz: Trisodyumsitrat-dihidrat

Sodyum klorür

Antitrombin III ≤ 0.6 IU/ml.

Çözücü: Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

COFACT polipropilen materyal ile uyumludur. Koagülasyon faktörünün diğer enjeksiyon / infüzyon ekipmanlarının iç yüzeyine adsorbsiyonu sonucu tedavi başarısızlığı meydana gelebilir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Rekonstitüsyon sonrasında ürünün 15-25°C’de 3 saat boyunca fiziksel ve kimyasal olarak stabil olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik güvenlik için, sulandırılmış ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, sulandırılmış ürünün uygulama öncesinde saklanma koşulları ve süresi, kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

COFACT’ı 2°C-8°C’de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış kartonu içinde saklayınız.

Raf ömrü dahilinde, 25°C veya altındaki sıcaklıkta 6 aya kadar saklanabilir. Ürünün buzdolabından oda sıcaklığına alındığı tarih kutunun üzerine yazılmalıdır. Oda sıcaklığında muhafaza edilen ürün tekrar buzdolabına konulmamalıdır. Eğer ürün 6 aylık süre içinde kullanılmazsa imha edilmelidir.

Sulandırılarak hazırlanan COFACT, kullanılmadan önce 3 saate kadar oda sıcaklığında (15-25°C) saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml hacminde: 500 IU bir flakon (cam tip II) toz + bir flakon (cam tip I) 20 ml çözücü ile kapaklar (bromobutil) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendili

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Preparat, direkt olarak intravenöz yolla uygulanır.

Ürün kullanılmadan önce oda sıcaklığına veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Bulanık olan veya tortulu çözeltileri kullanmayınız. Böyle bir durum, proteinin stabil olmadığını veya çözeltinin kontamine olduğunu belirtisi olabilir.

Şişe açıldıktan sonra ilaç derhal kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Preparat, ambalaj üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/284

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 14.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi : 28.01.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ