

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL



15
dakikada
hedef
INR

ÜRÜN MONOGRAFI

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL

Edinsel ve konjenital protrombin kompleks konsantre faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların;

- Tedavisinde ve
- Perioperatif profilaksisinde

- ✓ *Bireysel doz rejimine sahip*
- ✓ *Protein C ve S içeren*
- ✓ *Heparinsiz*
- ✓ *20 nm nanofiltrasyona sahip*

TEK PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ



 centurion



B2CF10215

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL

ÜRÜN MONOGRAFI

İÇERİK

Protrombin Kompleks Konsantresi'ne Giriş	3
Sanquin Kan Temin Etme Vakfı	4
PCC ile K Vitamini Antagonisti Tedavisi	8
Cofact	16
Cofact'ın Güvenilirliği	21
Cofact'ın Terapötik Etkinliği	29
Cofact'ın Dozu	34
Cofact Kullanım Alanları	39
Cofact Kısa Ürün Bilgileri	41

1. Protrombin Kompleks Konsantresi'ne Giriş

Protrombin kompleks konsantreleri (PCCs) insan plazmasından üretilen farmasötik ürünlerdir. Faktör II, VII, IX ve X gibi K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri ve ticari markaya göre değişmekle birlikte protein C ve S'yi içermektedir. PCC'ler primer olarak hemostazın edinsel bozukluklarında yerine koyma tedavisinde kullanılmaktadır. K vitamini eksikliği veya K vitamini antagonistlerinin (VKA) doz aşımından kaynaklanan edinsel eksiklikler, hastanın kanamasının olması veya majör cerrahinin amaçlanması gibi durumlarda PCC'ler ile tedavi edilmelidir. PCC'ler ayrıca K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birisinin konjenital eksikliğinde, pürifiye spesifik koagülasyon ürünlerine ulaşamadığı durumlarda profilaksi, kanama tedavisi ve perioperatif profilakside endikedir.

Literatürde, PCC'nin uygulanması ile ilişkili bir takım yan etkiler gözlemlendiği bilinmektedir: tromboembolizm, disemine intravasküler koagülasyon (DIC), allerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyonlar, heparine bağlı trombositopeni tip II (HIT tip II), pıhtılaşma faktör antikorlarının oluşumu ve enfeksiyöz hastalıkların transmisyonu.^{1, 2, 3}

PCC'ler iyon değiştirme kromatografisi ile insan kanı plazma havuzlarından üretilir. PCC'lerden kan kaynaklı virüsler, uygun tekniklerle uzaklaştırılır veya inaktif hale getirilir. Üretim sürecinde pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu azaltmak veya önlemek için veya koagülasyonun intravasküler aktivasyonunun önüne geçebilmek için, heparin ve/veya antitrombin ilave edilir.⁴

Literatürler

1. Bhagirath VC, O'Malley L, and Crowther MA. Management of Bleeding Complications in the Anticoagulated Patient. *Semin Hematol* 2011;48:285–94
2. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012;87(9):898-902
3. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin k antagonists: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106(3):429-38
4. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999;95:S3-6

2. Sanquin Kan Temin Etme Vakfı

Kan temini, sağlık hizmetlerinde özel bir yere sahiptir. Kan, yaşam için vazgeçilmez olan komponentler yönünden zengin bir kaynaktır. Kan hücreleri ve kanda bulunan pek çok esansiyel protein, hayatı tehdit eden birçok hastalığın tedavisinde ve yüksek riskli, kompleks ameliyatlarda kullanılmaktadır. Kandan tedaviye kadar uzanan yol tek bir donörün sergileyeceği cömertlikle başlar. Kan ürünü ihtiyacı, bağışta bulunan donörlerin kazançsız, tamamen gönüllülük esasına dayanan istekli halleri sayesinde karşılanabilmektedir.

Donörler defalarca kan bağışında bulunurlar. Hollanda'da yaklaşık 400.000 donör bulunmakta olup, yılda toplam olarak yaklaşık 900.000 bağış gerçekleşmektedir. Bu donörler olmadan Hollanda'da kan ürünlerinin temin edilmesi mümkün değildir.

Hollanda Kan Temini Yasası'nda belirtildiği üzere kan ve kan ürünlerinin toplanması ve sunulması ile ilgili aktiviteler kâr amacı güdülmeden gerçekleştirilmeli ve kan, yalnızca kazanç peşinde olmayan, gönüllü donörlerden toplanmalıdır. Dolayısıyla Sanquin, Uluslararası Kızıl Haç tarafından temeli atılmış prensipleri benimsemektedir.



Sanquin amaç bildirimi

Sanquin bilim odaklı, kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur. Hayat kurtarıcı ürünler tedarik eder ve sağlık sektörünün ihtiyaçlarına odaklanır. Sanquin, bilimsel araştırmalar ile transfüzyon tıbbi, hematoloji ve immünoloji alanlarında baş gösteren tıbbi problemler için yeni çözümler arayıp bulmaktadır.

Sanquin'in logosu olan ve göğsünde bir damla kan bulunan stilize pelikan, Dalmaçyalı pelikan efsanesine atıfta bulunmaktadır. Bu pelikanın açlıktan ölmek üzere olan yavrularını kendi kanıyla beslediği söylenir. Tıpkı anne pelikanın hiç düşünmeden yavrularının hayatlarını kurtarması gibi, cömert kan bağışları da hastaların hayatlarını kurtarmaktadır.

Kandan tedavi edici ürünlerin elde edilmesi sürecindeki ilk ve belki de en anlamlı bağlantı yıllar içerisinde geçerliliğini korumuştur; kanın gönüllü olarak, kazanç peşinde olmaksızın bağışlanması. Organ ve doku bağışlarında da olduğu üzere, özverili bir şekilde kan bağışında bulunulması bir kişiden bir başkasına verilen değerli bir armağandır. Sanquin Kan Temin Etme Vakfı, büyük bir değere sahip olan kan bağışlarının, hastaların iyileştirilmesi sürecinde optimal kullanımını sağlama görevi görür.

Kanın çeşitli ilaç türevlerine dönüştürülmesi narin ve sofistike bir işlemdir ve bu süreçte, kanın değişken biyolojik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Ek olarak, enfeksiyöz hastalıkların transmisyonu da önlenmelidir. Bu durum, kan ürünlerinin hazırlanması işlemleri sırasında optimal güvenlik prosedürlerinin yürütülmesi ihtiyacını doğurur.

Hollanda Kan Transfüzyon Hizmetleri yıllardır sağlıklı dönerlerden aldığı kanları kullanarak ilaç hazırlamıştır. İlk Hollanda Kan Transfüzyonu 1930'da kurulmuştur. 1947'de plazmadan çeşitli proteinlerin izole edilmesi ile kan plazmasından ilaç üretimine başlanmıştır.

Sonuç olarak, Sanquin Kan Temin Etme Vakfı kan ve kan ürünleri alanında uzman olarak kabul edilebilir.

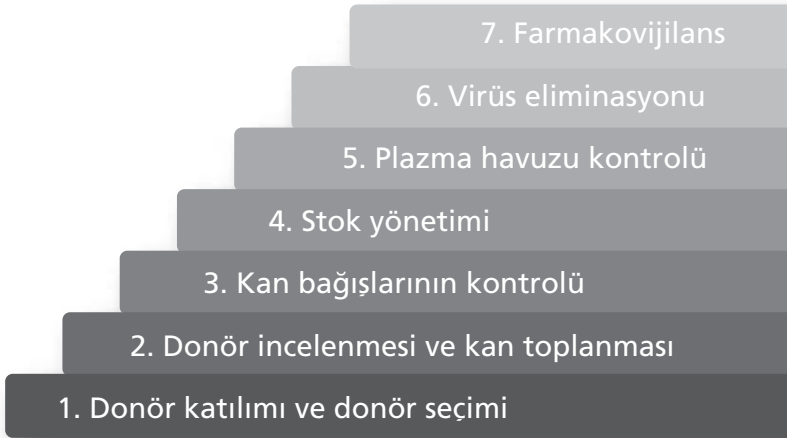
Donörler, Avrupa Konseyi tarafından kabul edildiği üzere, kazanç peşinde olmayan donör kriterlerini karşılamalıdır. İfade edilen: "Bağış, bir kişinin ancak kendi hür iradesi ile kendisine nakit para ya da para yerine geçen başka şekillerde herhangi bir maddi ödeme yapılmaksızın kan, plazma veya hücresel komponentler vermesi durumunda gönüllü ve karşılıksız yapılan bir işlem olarak kabul edilebilir. Bu durum, bağış için harcanan seyahat süresi ile birlikte iş gücünden uzak kalmayı gerektirir. Küçük hediyeler, ikramlar ve direkt seyahat masraflarına destek yapılması gönüllü, karşılık beklenmeksizin yapılan bağış kavramı ile uyumludur."

Ticari faaliyetlerde bulunmayan kan bankaları plazmaferез ile elde edilen kanı ve plazmayı toplar. Bu toplama işlemi direkt tıbbi gözetim altında gerçekleştirilir ve EMA/CHMP/BWP/706271/2010 plazma-kaynaklı tıbbi ürünler kılavuzu ile uyumludur.

Kanın toplanması ve plazmaferез işlemleri kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilir ve Ulusal Sağlık Otoriteleri tarafından belirlenen gereksinimler uluslararası öneriler ile uyum göstermektedir (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uzman Komitesi'nin Biyolojik Standardizasyon hakkındaki raporu, DSÖ Teknik Rapor Serisi 840 ve Avrupa Konseyi'nin yayını olan "Kan komponentlerinin hazırlanması, kullanımı ve kalite garantisi rehberi" ve İyi Üretim Uygulamaları'na ait ek 14).

Güvenilirliğe giden yedi basamak

Kan ürünleri alıcısı için, uygulanan ürünün optimal güvenilirliğe sahip olması çok büyük önem taşır. Çünkü biyolojik reaksiyonlar oluşturabilecek virüslerin, diğer patojenlerin ve ajanların transmisyonu alıcı için oldukça ciddi sonuçlara neden olabilir.



Tablo 1. Güvenilirliğe giden yedi basamak

Sanquin tarafından uygulanan 7 basamaklı güvenilirlik sistemi maksimum güvenlik sağlamaktadır. Dolayısıyla her basamağın yerine getirilmesi ve her basamakta ulaşılabilir maksimum önlemlerin dikkate alınması çok önemlidir.

Plazma ürünlerinin hazırlanması, İyi Üretim Uygulamaları prensipleri ile uyumludur. Bu prensiplere göre ilaçların süreklilik halinde üretilmeleri ve önemli bir koşul olarak kabul edilen kalite gereksinimleri dikkate alınarak kontrolü gerekmektedir. Ürünle ilgili biyolojik aktivite, saflık, sterilite ve spesifik özelliklerin ürünün hem hazırlanma sürecinde hem de sonrasında kontroller ile her bir plazma ürününün kalitesi garanti edilmiş olur.

Plazma ürünleri, yüzlerce ve binlerce kan bağışından meydana getirilen plazma havuzlarından üretilmektedir. Bu, etkili bir üretim için gereklidir. Sanquin, üretimden klinik kullanıma kadar uzanan tüm işlemlerde, optimal güvenliğe sahip ürünlerin elde edilmesi için belirli koşullar belirlemiştir. Söz konusu işlemler donörün kan vermesi ile başlayıp plazma ürünlerinin hazırlanması, klinik uygulamada kullanılan ürünün tedarik edilmesi, uygulanması ve monitörize edilmesi ile devam eder.

Sanquin'in virüsler ve diğer patojenlerin transmisyonunu önlemede gerçekleştirdiği işlemler ve bunlara bağlı olarak optimal güvenliğe sahip plazma ürünlerinin elde edilmesi yedi basamaktan oluşmaktadır (Tablo 1). Bu basamaklar tek başlarına herhangi bir virüs veya patojenin transmisyonunu yüzde yüz önleyemez.

3. PCC ile K Vitamini Antagonisti Tedavisi

Varfarin, 1954 yılında ABD’de ilk insan antikoagülanı olarak lisans almıştır ve günümüze kadar en çok reçete edilen (yaklaşık 1,5 milyon hasta¹) oral antikoagülan özelliğine ulaşmıştır (oral veya parenteral). Atriyal fibrilasyondaki faydalarının gösterilmesinin bir sonucu olarak, K vitamini antagonisti (VKA) kullanımında belirgin bir artış olmuştur. 40 yaş üzeri nüfusun %2.3’ü ve 65 yaş üzerinin %5.9’unun atriyal fibrilasyondan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlanan popülasyonlara bağlı olarak, atriyal fibrilasyon insidansında meydana gelmesi beklenen artış nedeniyle önümüzdeki yıllarda VKA kullanımında artış olması beklenmektedir.²

Geniş kullanıma sahip üç adet antikoagülan mevcuttur. Bu durum, batı dünyasındaki popülasyonun yaklaşık %1-2’sinin bu ilaçlarla ile tedavi ediliyor olması gerçeği ile en iyi şekilde ifade edilebilir. VKA ilaçları kullanan 6 milyon insan mevcuttur. Varfarin İngiltere ve Kuzey Amerika’da en fazla reçete edilen antikoagülan iken asenokumarol ve fenprokumon başka ülkelerde daha yaygındır. Bu ilaçların yarı ömürleri farklılık göstermektedir (Tablo 2).

Antikoagülan	Yarı ömür (saat)
Varfarin	36
Asenokumarol	14
Fenprokumon	160

Tablo 2. Oral antikoagülanların yarı ömürleri

Etkiler ve yan etkiler arasındaki denge

Oral antikoagölan tedavisi (OAT) alan hastalar için iki risk vardır: trombotik olayın ortaya çıkması veya tekrarlamasına bağılı yetersiz tedavi riski ve VKA tedavisi nedeniyle Uluslararası Normalize Oran'ının (INR) yükselmesine bağılı hemoraji riski.

VKA tedavisi, bireyler arası ve bireysel dozaj gereksinimleri yönünden varyasyonlara sahiptir ve dolayısıyla komplike bir süreçtir. Birlikte kullanılan ilaçlar, diyet, artan yaş, karaciğer hacmi, K vitamini durumu ve okült maligniteler gibi VKA dozlama şemalarını etkileyen pek çok faktör bildirilmiştir. VKA sensitivitesinde farklılıklara yol açan genetik faktörlerin de öneme sahip olduğı gözlenmiştir.^{3,4} Bu komplikasyonlar oral antikoagölan tedavisinin klinik kullanımı ve terapötik monitörizasyonu için spesifik ihtiyaca yönelik çözümler doğurmuştur. Hastane ve toplum kökenli antikoagölan hizmetleri doktorlara, hemşirelere ve laboratuvar çalışanlarına ihtiyaç duyar. Hastaların kendi kendilerinin INR'lerine bakma sıklığı ise giderek artan bir durumdur. Bilgisayar programları kullanılarak doz ayarlamaları yapılabilmektedir.

VKA tedavisinin en sık görülen yan etkisi nedensiz kanamalardır. Bu durum in vivo yöntemlerle oral antikoagölan yoğunluğunun hesaplanması sonucunda elde edilen INR değeriindeki yükselme ile ilişkilidir. INR ile, protrombin zamanı analizinde kullanılan tromboplastin reaktanlarının değışken sensitivitetlerinden kaynaklanan protrombin zamanı sonuçlarındaki farklılık düzeltilir. INR'nin normal durumdaki değeri 1'dir. INR'nin arzu edilen terapötik aralığı çoğı klinik durum için 2.5 – 3.5'tur. Bu durum prostetik kalp kapaklarında farklıdır; 3.0 – 4.0 arasındaki bir değerin daha çok yarar sağladığı düşünülmektedir.

VKA tedavisi ile ilişkili hemorajinin kesin insidansı belirli değildir; ancak pek çok çalışma yıllık fetal hemoraji oranının %1'e ulaştığını bildirmiştir.⁵ Majör ve minör kanama insidansları çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Uzun-dönem varfarin tedavisi alan hastalarda ortalama yıllık majör kanama oranı %1.1-%8.1 olarak bildirilmiştir (prostatik kalp kapaklı hastalarla ilgilenen antikoagölan kliniklerinde %1.1-%2.7, atriyal fibrilasyon takiplerinde %1.3 ve inme veya geçici iskemik atak sonrası %2.8 - %8.1⁶).

Kanama ciddiyetinin sınıflandırmasında standardize bir yaklaşımın olmamasından dolayı çalışmaları karşılaştırmak güçtür. Bununla beraber, varfarin kullanımı sırasında advers kanama görülme insidansı INR>4.5 iken 4 kat artmakta, INR değerindeki her 0.5'lik artışta intrakraniyal kanama görülmesi riski 1.43 kat artmaktadır (SPIRIT çalışma grubu, 1997). Toplam istatistikler varfarine bağlı majör kanama olaylarının gerçekleşme ihtimalinin 75-80 yaşlarına kadar yılda yaklaşık %2 iken, sonrasında %10'a yükseldiğini göstermektedir.⁸

Oral antikoagölan tedavisi alan hastalarda fetal ve hayatı tehdit eden kanama riskinin modern klinik uygulamalarında önemli bir sorun teşkil ettiği açıktır. VKA tedavisi alan ve aktif kanaması olan veya potansiyel kanama riskine sahip olan hastaların primer ve sekonder bakımlarında açık ve net bir stratejinin var olması önemli bir gerekliliktir.

Oral antikoagölan reversiyonuna ihtiyaç duyulması halinde, seçilen metod durumun veya kanamanın klinik ciddiyetini yansıtmalıdır ve antikoagölan yoğunluğunda meydana gelecek azalma ile trombotik risk arasında denge sağlamalıdır. Oral antikoagölan tedavisi endikasyonları dikkate alınmalıdır ve kanamanın ciddiyeti ve reversiyon hızı ve derecesinin bilinmesine gerek vardır. Reversiyon için çeşitli seçenekler vardır. Bunlardan birkaçı basit doz atlanması, antikoagölan doz azaltımı veya K vitamini uygulamasıdır. Ciddi kanamalar veya acil işlemler için pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması gerekir.

PCC ve TDP'nin karşılaştırılması

Oral antikoagülan kullanan ve majör kanaması veya acil müdahale gereksinimi olan hastalar hızlı reversiyona ihtiyaç duyar. Bu durum, ciddi hemoraji durumunda klinik önceliğin antikoagülasyon gerekçesinden bağımsız ve en hızlı biçimde kanamanın durdurulmasına dayanır.⁵ Hızlı reversiyon PCC veya Taze Donmuş Plazma (TDP) ile gerçekleştirilebilir. PCC kullanımı, INR düzeltilmesinde TDP'nin daha az etkili olmasına dair delillere dayanmaktadır.^{9,10,11} Bunun nedeni, TDP infüzyonunun ardından koagülasyon faktörlerinin hemostatik konsantrasyonlarının sağlanmasındaki güçlüktür.

Ek olarak, birçok çalışmada TDP'nin PCC'ye göre daha yavaş uygulandığı ve aşırı volüm yüklemelerinin uygun dozda TDP vermeyi zorlaştıracağı gösterilmiştir.^{12,13,14} Ayrıca TDP'de viral inaktivasyon hiç yapılmazken veya kısmen yapılırken (SD-tedavisi ya da metilen mavisi) ya da karantina periyodu ile güvenlik sağlanırken, PCC, virüs inaktivasyonuna tabidir. Masif kanamalarda K vitaminine bağımlı olmayan pıhtılaşma faktörlerine ihtiyaç olması halinde TDP endikasyonu vardır. Heparin'e bağlı trombositopeni (HIT) tip II öyküsü olan kişilerde heparinsiz PCC'ye ulaşılmadığında da TDP endikedir. Bir PCC'nin heparinli olmaması halinde TDP kullanılmamalıdır. HIT tip II, trombotik olaylar ile ilişkilendirilebilecek trombositopeni ile karakterize immün-aracılı bir sendromdur. İzole HIT'li hastalarda tromboz gelişimi riski >%50'dir. HIT ile ilişkili mortalite oranı %10-30'dur. HIT yönetiminde heparin uygulamalarına son verilmesi önerilmektedir.^{15,16}

PCC ile ilgili trombojenisite, dissemine intravasküler koagülasyonun alevlenmesi ve havuzlanan plazma ürünlerinin yetersiz virüs inaktivasyonu gibi yan etkiler endişeye neden olmaktadır. Trombojenisite ve dissemine intravasküler koagülasyon, doz ve marka ilişkili problemlerdir¹⁷ (bakınız güvenlik hakkındaki paragraf) ve söz konusu hadiselerin VKA reversiyonuna bağlı insidansı PCC'ye bağlı toplam tromboembolik hadiselerin ağırlıklı ortalamasının %1.4 (95% CI 0.8–2.1) olmasından dolayı düşük gözlenmektedir. Bu ortalama, 4-faktörlü PCC tedavisi alan hastalarda %1.8'dir (95% CI 1.0–3.0).¹⁸

PCC standardizasyonuna rağmen bu ilaçların kompozisyonları büyük değişkenlikler göstermektedir ve bu nedenle hemostatik potansiyelleri de değişkendir. Dahası, heparin ve antitrombin gibi katkı maddeleri de bu ilaçların hemostatik potansiyellerini etkileyebilir. Bu nedenle, bu ilaçların klinik etkinliği ve güvenilirliği de farklılık gösterebilir ve her bir ürün kendi güvenilirlik ve etkinlik profili ile farklı birer ilaç olarak değerlendirilmelidir.¹⁹ Tam ve hızlı antikoagülasyon reversiyonu, TDP yerine pıhtılaşma faktör konsantresi ile daha iyi yönetilir. Antikoagülan kullanımı gerekçesinden bağımsız olarak, oral antikoagülan kullanan hastalarda meydana gelen majör hemorajiler PCC ve intravenöz K vitamini ile en hızlı şekilde tam reversiyon ile yönetilir. Bu yaklaşım ile hemorajinin akut etkisi minimize edilir.

Intrakraniyal hemorajisi olan hastaların yönetimi

Intrakraniyal hemoraji (IKH) en yüksek mortaliteye sahip inme tipidir. Mortalite oranı %30-35 arasında olup sağ kalanların büyük bir çoğunluğunda sekel kalmaktadır.²⁰

IKH insidansı VKA kullanan hastalarda %1 kadar yüksek olabilir. 50 yaşın üzerindeki hastaların antikoagülan kullanmayan hastalar ile karşılaştırılmasında IKH yönünden on kat artmış risk olduğu gösterilmiştir.²¹ VKA kullanan hastalarda IKH riskleri ileri yaş (>65), serebrovasküler hastalık, yakın zamanda antikoagülan başlanması ve hipertansiyondan oluşmaktadır.

Artmış INR de IKH riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{22,23} VKA kullanan hastaların, nörocerahi birimlerine IKH ile başvuranların %14'ünü oluşturduğu bildirilmektedir.²⁴ VKA-ilişkili IKH'nin tahmini insidansı yılda 2-9/100,000 şeklindedir.

IKH ile başvuran ve varfarin kullanan 151 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir retrospektif çalışmada hastaneye yatışın ilk 24 saatinde hem başlangıç IKH hacmi hem hematom genişlemesi olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatışın ilk 24 saatinde hematom genişlemesi, tamamlanmamış varfarin reversiyonuyla ilişkilidir.²⁵

VKA-ilişkili IKH yönetiminin esas amacı antikoaglan etkisinin reversiyonu ve böylece devam eden kanama ve hematom genişlemesinin sınırlandırılmasıdır. Frederikson tarafından yürütülen bir çalışmada, altı IKH hastasından beşi $INR < 1,5$ olması durumunda 12 saat içerisinde klinik iyileşme göstermiştir. Retrospektif bir çalışmada PCC, TDP veya K vitamini ile tedavi edilen toplam 55 hasta analiz edilmiştir. PCC ile tedavi edilenlerde TDP ve K vitaminine kıyasla azalmış insidans ve hematom genişleme miktarı gözlenmiştir.²⁶ Bu durum, uygulama hızı ve koagülopati düzenlemesi yönünden daha efektif olan PCC'den kaynaklanan daha hızlı bir INR reversiyonu ile ilişkili görülmektedir.^{12,14}

Literatürler

1. Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:963-6
2. Go AS, Hylek EM et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults; JAMA. 2001; 285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
3. Aithal GP, Day CP et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarine dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353:717-9
4. Tabrizi AR, McGrath SD, Blinder MA et al. Extreme warfarin sensitivity in siblings associated with multiple cytochrome P450 polymorphisms. *Am J Hematol* 2001;67:144-6
5. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;54:1132-9
6. Gallus AS, Baker RI, Beng HC et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Medical Journal of Australia* 2000;172:600-5
7. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant therapy treatment: an inception-cohort, prospective collaborative stud). *Lancet* 1996; 348: 423-8
8. Fihn S.D., McDowell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicentre study. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20
9. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77:477-80
10. Nitu IC, Perry DJ, Lee CA. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. *Clin Lab Haematol* 1998;20:363-7
11. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA et al. Efficacy and Safety of a Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting with Major Bleeding: A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11):1234-43. Epub 2013 Aug 9
12. Fredriksson K, Norving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-7
13. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-9
14. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14:458-61

15. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996 Nov;101(5):502-7
16. Brieger DB, Mak KH et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1449-59. Review
17. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999;95:S13-7
18. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin k antagonists: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106(3):429-38
19. Sadeghi N, Kahn D, Sayed D, et al. Compositional Differences in Commercially Available Prothrombin Complex Concentrates. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Apr;20(3):256-69
20. Rosand J, Eckman MH, et al. The Effect of Warfarin and Intensity of Anticoagulation on Outcome of Intracerebral Hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004;164:880-884
21. Wintzen AR, de Jonge H et al. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol.* 1984 Nov;16(5):553-8
22. Hylek EM, Singer DE. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Outpatients Taking Warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):897-902
23. Berwaerts J, Robb OJ et al. Course, management and outcome of oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *Scott Med J.* 2000 Aug;45(4):105-9
24. Rådberg JA, Olsson JE et al. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke.* 1991 May;22(5):571-6
25. Yasaka M, Minematsu K et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2003 Feb;89(2):278-83
26. Huttner HB, Schwab S et al. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):193-6

4. Cofact

Sanquin Plazma Ürünleri Birimi, kan bankalarından tedarik edilen plazmayı ilaçlara dönüştürür. Bu ilaçlar 'plazma ürünleri' olarak isimlendirilir. Sanquin, hastalar için majör bir plazma ürünü tedarikçisidir. Çeşitli izolasyon teknikleri ile koagülasyon faktörleri, proteaz inhibitörleri, immünoglobulinler ve albumin elde edilir. Bu birim başka ülkelerdeki ortaklarla beraber çalışır. Örneğin Belçika'da Santral Fraksinasyon Departmanı (CAF-DCF) ve Finlandiya'da Sanquin Oy. 1973 yılında Sanquin, geniş çaplı PCC üretimine başlamıştır. Son on yılda PCC'nin birçok versiyonu geliştirilmiştir (Tablo 3). Yeni viral güvenlik önlemlerinin majör teknik modifikasyonları ve takip eden uygulamalar 1997 yılında 5. jenerasyon PCC ürünü Cofact'ın geliştirilmesini sağlamıştır. 2014 yılı boyunca Cofact'ın güvenlik basamaklarında değişiklikler yapılmıştır. 15 nm'lik filtrelerin yerine, 20 nm'lik filtreler kullanılmaya başlanmıştır. 20 nm nanofiltrasyon kalitesi, 15 nm'lik nanofiltrasyon ile uyumludur. Daha fazla bilgi için 5. bölüme bakınız.

Cofact'ın başlangıç materyalleri

Şu anda Sanquin; Hollanda, Belçika Kızıl Haçı, Almanya ve Avusturya'da bulunan kendi kan bankalarından fraksinasyon amaçlı insan plazması toplamaktadır. Üretim işlemleri; donör taraması ve seçimi, plazma toplanması $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 'de dondurma, bireysel bağışların değerlendirilmesi, bağışların minihavuzlarda toplanması, minihavuzların test edilmesi, Sanquin Plazma Ürünleri ve CAF-DCF tesislerine transfer ve son olarak plazmaların üretim havuzlarında toplanması şeklindedir. Bireysel bağışların, minihavuzların ve plazma havuzlarının enfeksiyöz ilaçlar ve viral işaretleyiciler ile test edilmesi Tablo 4'te Hollanda plazması ve Tablo 5'te Belçika plazması için özetlenmiştir.

Yıl	Ürün	Viral Güvenlik
1973	1. jenerasyon PCC	
1983	2. jenerasyon PCC	anti-hepatit B IgG eklenmesi
1986	3. jenerasyon PCC	72 saat 60 °C'de kuru ısıtma uygulaması
1991	4. jenerasyon PCC	solvent deterjan uygulaması
1997	5. jenerasyon = Cofact	15 nm nanofiltrasyon
2014	6. jenerasyon PCC = Cofact	20 nm nanofiltrasyon

Tablo 3. Sanquin PCC'nin tarihçesi

Test	Testin üzerinde gerçekleştirildiği		
	Bireysel bağıs	Mini-havuz boyutu	Plazma havuzu
HbsAg	¹	Hayır	Evet ²
Anti-HBc	Evet ¹	Hayır	Hayır
Anti-HCV	Evet ¹	Hayır	Hayır
Anti-HIV 1/2	Evet ¹	Hayır	Evet ²
Anti-HTLV III*	Evet ¹	Hayır	Hayır
Lues	Evet ¹	Hayır	Hayır
HIV-1 RNA	Hayır	Evet(6) ¹	Evet ²
HIV-2 RNA	Hayır	Evet(6) ¹	Evet ²
HBV RNA	Hayır	Evet(480) ²	Hayır
HBV DNA	Hayır	Evet(6) ¹	Evet ²
HCV RNA	Hayır	Evet(6) ¹	Evet ²
Parvo B19 DNA	Hayır	Evet (≤ 480) ²	Evet ²

Tablo 4. Hollanda plazması

Bu testler aşağıdakiler ile gerçekleştirilir:

1. The National Screening Laboratory Sanquin of Sanquin Diagnostic Services
2. Sanquin's fractionation plant by Virus Diagnostic Services of Sanquin Diagnostic Services

* HTLV III virüs taraması, sadece yeni donörlerde uygulanır.

Test	Kurumlar tarafından gerçekleştirilen		Üretici tarafından gerçekleştirilen ²		OMCL ³ tarafından gerçekleştirilen
	Bireysel bağış	Mini-havuz (967/8/6/1)	Maxi/Midi Mini-havuz (576/96/8)	Plazma havuzu	Plazma havuzu
HbsAg	✓			✓	✓
HBV DNA		✓		✓	
Anti-HIV 1/2	✓			✓	✓
HIV-1 RNA		✓		✓	
HIV-2 RNA		✓		✓	
Anti-HCV	✓				
HCV RNA		✓		✓	✓
B19 DNA		✓	✓	✓	
HAV RNA	✓		✓		
Anti-HBc	✓				
Sifiliz	✓				

Tablo 5. Belçika plazması

Bu testler aşağıdakiler ile gerçekleştirilir:

1. The laboratory of each Blood Establishment
2. Sanquin Diagnostics
3. IPH (Belgian OMCL Institute of Public Health)
4. Blood Establishment SdS
5. Blood Establishments DvB, Brugge, Charleroi, Mont-Godinne
6. For Belgian Blood Establishments only, not applicable for Luxembourg
7. Laboratory of the German Red Cross at Frankfurt (for the Luxemburgian Blood Establishment only)

Cofact'ın üretim süreci

Kriyopresipitat üretim havuzlarından hazırlanır ve sıvı fazından ayrıştırılır. Elde edilen kriyofakir plazma daha ileri işlemlere tabi tutulur.

Protrombin kompleksinin elde edilmesi için anyon-değiştirme kromatografisi kullanılır. Elde edilen orta düzey '4F eluat' solvent deterjan (SD) uygulamasından geçirilir. İkinci bir anyon-değiştirme kromatografisinin uygulanması ile SD-komponentleri uzaklaştırılır. 25 IU başına 0,2 IU'lık konsantrasyondaki Faktör IX'e antitrombin ilave edilir. Bu konsantre virüs uzaklaştırılması amacıyla çift nanofiltrasyon (20 nm) işleminden geçirilir. Elde edilen nanofiltrat 0.2 µm'lik filtre ile steril filtrasyona uğratılır. Doldurma işleminden sonra PCC-ürünü anında lipofilize edilir.

Ardından doldurulmuş ürün görsel olarak incelenir; kalite kontrolü, etiketleme ve ambalajlama uygun bir şekilde, tamamlanmış ürün spesifikasyonuna göre gerçekleştirilir.

Şekil 1. Cofact'ın üretim sürecine ait akış şeması



Cofact'ın kompozisyonu

Cofact, insan protrombin kompleksi içeren bir enjeksiyonluk solüsyondur. Ürün, Tablo 6'da gösterilen IU birimlerinde insan koagülasyon faktörleri içermektedir.

Komponent	Cofact 250 IU (faktör IX)	Cofact 500 IU (faktör IX)	Sulandırma sonrası (IU/ml)
Koagülasyon faktörü II	140 - 350	280 - 700	14- 35
Koagülasyon faktörü VII	70 - 200	140 - 400	7 - 20
Koagülasyon faktörü IX	250	500	25
Koagülasyon faktörü X	140 - 350	140 - 700	14- 35
Protein C	111 - 390	222 - 780	11- 39
Protein S	10 - 80	20 - 160	1- 8

Tablo 6. Oral antikoagülanların yarı ömürleri

Flakon başına toplam protein içeriği 130 - 350 mg (Cofact 250 IU) veya 260 - 700 mg'dır (Cofact 500 IU).

Ürünün Faktör IX aktivitesi yönünden ifade edilen spesifik aktivitesi ≥ 0.6 IU/mg'dır.

Cofact, doz başına 125-195 mmol/l sodyum içermektedir.

5. Cofact'ın Güvenilirliği

Beklenmedik viral ajanlar

Cofact, insan plazmasından hazırlanıp, insan antitrombini (AT) içermektedir. Potansiyel viral maruziyeti mümkün olduğunca azaltmanın basamakları şu şekildedir:

- İleri işlemlere geçmeden örnekleri test ederek başlangıç materyallerinde (kan başlıkları) ve ara ürünlerde (plazma (mini) havuzları) viral yük bulunmadığından emin olunması
- İşlem sırasında viral uzaklaştırma veya inaktivasyon basamaklarının uygulanması
- Pazarlama sonrası güvenlik monitörizasyonu, rutin farmakovijilans aktiviteler ile yan etkilerin takip edilmesi şeklinde gerçekleştirilir. Aşağıdaki (model) virüsler Cofact validasyon çalışmalarında kullanılmıştır (Tablo 7).

Virüs	Modeli olduğu	Suş	Boyut (nm)	Lipid zarf	DNA/RNA	Fiziko-kimyasal direnç
İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)	İlgili virüs	HTLV-III B	80-120	Evet	RNA	Düşük
Pseudorabies Virüsü (PSR)	HBV	Aujeszki Barta K61	120-200	Evet	DNA	Orta
Bovine Viral İshal Virüsü (BVDV)	HCV	NADL	37-50	Evet	RNA	Orta
Kanin Parvo Virüsü (CPV)	Parvovirüs B19	780916	18-26	Hayır	DNA	Yüksek
Hepatit A Virüsü (HAV)	İlgili virüs	HM175/18F	22-30	Hayır	RNA	Yüksek
İnsan Parvo Virüsü B19	İlgili virüs	Saha izolatu (insan)	18-26	Hayır	DNA	Yüksek

Tablo 7. Cofact validasyon çalışmalarında kullanılan model virüsler

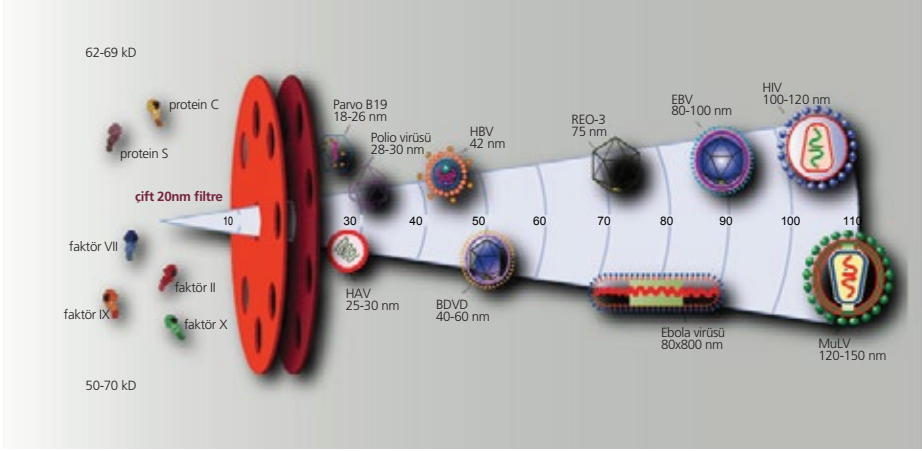
Genel olarak bu virüsler farklı genetik, yapısal, boyutsal ve fiziksel-kimyasal direnç özellikleri taşımaktadır. SD (solvent/deterjan)-tedavisi zarflı virüslerde (HIV, hepatit B ve C gibi) etkili olan spesifik bir viral inaktivasyon basamağıdır. Spesifik deterjana bağlı olarak virüslerin lipid zarfları parçalara ayrıлып solventte çözünmektedir. Solventin uzaklaştırılmasıyla lipid zarflı virüs riski azaltılmış olunur.

SD-uygulaması ve nanofiltrasyonun Cofact'ın üretiminde toplam viral azaltım/uzaklaştırmaya etkili bir şekilde katkı sağladığı düşünülmektedir. Cofact 1997 yılında Hollanda'da lisans almıştır. Öncesinde varolan Protrombin kompleksi-SD (nanofiltre edilmemiş), 1991 yılından beri Hollanda piyasasında bulunmaktadır. Sanquin, Protrombin kompleks-SD ile tedavi sonrasında veya ilerleyen zamanlarda Cofact ile tedavi sonrasında serokonversiyon gelişimine dair tek bir bildirim bile almamıştır.

15 nm'lik filtrelerin kullanımı, filtrelerin protein kapasitesi ve işlem akışı yönünden sınırlamalara sahiptir. Bu durum, üretim basamağının pahalılaşmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla, 15 nm'lik filtrelere kıyasla farklı özellikleri bulunan 20 nm'lik filtrelerin (Planova20N) 15 nm'lik filtrelere alternatif olarak kullanılıp kullanılamayacaklarını test eden çalışmalar yürütülmüştür. Koenderman'n yürüttüğü çalışmada¹ ikinci filtre sırasında çift 20 nm nanofiltrasyon ile hem protein içeriğinin hem de transmembran basıncının (TMP) etkili viral uzaklaştırmada önemli faktörler olduğu gösterilmiştir.

İkinci filtre sırasında basınç ayarlaması yapılması ile herhangi bir viral varlığa rastlanmamıştır ve etkili viral uzaklaştırma gerçekleştirilmiştir. 15 nm'lik filtrasyonun 20 nm'lik filtrasyon ile değiştirilmesi her bir PCC partisi için 24 m²'de 15 nm filtre alanı yerine 6 m²'de 20 nm filtre alanı ile daha optimize üretim gerçekleşmesi ile sonuçlanmıştır.

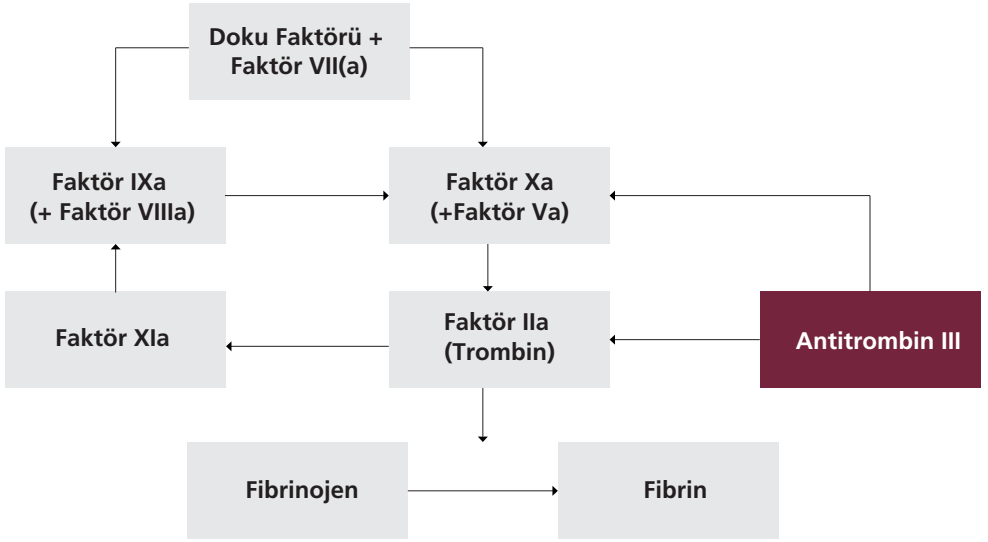
Bu sebeple 15 nm'lik filtre yerine 20 nm'lik filtreler kullanılacaktır (bakınız şekil 2, sayfa 23).



Şekil 2. Cofact'ın 20 nm nanofiltrasyon basamağı

Sıradışı viral ajanların güvenlik değerlendirmesi

Tween 80 (SD-tedavisinde deterjan olarak kullanılır), bitkisel materyallerden elde edilmiştir ve hayvan kökenli materyaller içermez. Cofact, hayvan kökenli katkı maddeleri içermez; ancak insan kökenli bir katkı maddesi olan antitrombin III'ü içerir. Antitrombin III, trombinin doğal inhibitörüdür. Cofact, hiçbir şekilde heparin içermez.



Şekil 3. Antitrombin III aktive edilmiş koagülasyonu inhibe eder

Genel anlamda PCC güvenilirliği

Geçmişte PCC'ler miyokardiyal infarktüs, venöz tromboembolizm ve dissemine intra-vasküler koagülasyon gibi ciddi, bazen fetal trombotik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.^{2,3,4,5} Bu gibi durumlar, daha çok majör (ortopedik) ameliyatların postoperatif periyotlarındaki hemofili B hastalarında, uzamış sürelerde yüksek doz PCC uygulamalarının ardından bildirilmiştir. Günümüzde hemofili B hastaları artık protrombin kompleks konsantratları ile değil, pürifiye Faktör IX ürünleri ile tedavi edilmektedirler.⁶

Artan tromboz riskinden, protrombin kompleksi konsantrasi infüzyonunu takip eden normalin üzerindeki Faktör II ve X plazma seviyeleri ile beraber eser miktarda aktif pıhtılaşma faktörleri veya prokoagülan fosfolipidler sorumlu tutulmuşlardır.

1990'larda, spesifik bir PCC markası 5 fatalite ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu hastalardan sadece birinde PCC, VKA reversiyonu amacıyla kullanılmıştır.⁷ İn vitro bir çalışmada varfarin ile tedavi edilen hastalardan elde edilen plazma ile birçok PCC trombojenisite yönünden karşılaştırılmıştır (trombin jenerasyon assay).⁸

Söz konusu PCC'nin göreceli yüksek Faktör II ve X seviyeleri ve artmış miktarda aktive koagülasyon faktörü bulunmaktaydı. Protrombinin (pıhtılaşma faktörü II) trombojenisiteyi tetiklediği gözlenmiştir. Çalışmada antitrombin III ilavesinin trombin oluşumunda azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Dolayısıyla trombojenisite riskinin belirlenmesinde üç majör değişken tanımlanmıştır, (a) predispozan faktörler, (örneğin hastaların altta yatan hastalıkları) (b) tedavi faktörleri, (örneğin birlikte alınan tedaviler) ve (c) uygulanan PCC'nin kalitesi.⁷

PCC standardizasyonuna rağmen, PCC kompozisyonları büyük değişkenler göstermektedir ve bu nedenle hemostatik potansiyelleri de değişkendir. Dahası, heparin ve antitrombin gibi katkı maddelerinin varlığı da bu ilaçların hemostatik potansiyelini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla, bu ilaçların klinik etkinliği ve güvenliği de değişebilir ve her bir ürün kendi güvenlik ve etkinlik profili ile farklı birer ilaç olarak değerlendirilmelidir.⁹

Cofact güvenilirliğine genel bakış

Cofact'ın Kısa Ürün Bilgisi'nde şu yan etkiler listelenmiştir: azalmış klinik yanıt ile sonuçlanan, insan protrombin komplekslerinden birine karşı inhibitörlerin gelişimi. Allerjik veya anafilaktoid reaksiyonlar, tromboembolik olaylar, enfeksiyöz etkenlerin transmisyonu riski, doz aşımına bağlı potansiyel zarar veya medikasyon hatasına bağlı tromboembolik olay riski.

Anafilaktik potansiyel

Bir in vivo rat modelinde Cofact'ın birçok öncelinin kan basıncı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ile anafilaktik potansiyel incelenmiştir. Herhangi bir hipotansif etki saptanamamıştır.

İnsan antitrombini, Cofact'ın potansiyel trombo-embolik komplikasyonların azaltılması amacıyla ≤ 0.6 IU/ml'lik bir konsantrasyonla Cofact'ta ekşiyan olarak bulunmaktadır. Ekşiyan olan antitrombin, Hollanda ve birçok farklı AB ülkesinde kayıtlıdır. Cofact'ta ilave heparin yoktur. Cofact, heparine bağlı trombositopeni tip II öyküsü bulunup VKA terapisi almakta olan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Yakın zamandaki çalışmalarda^{10,11,12} heparin içeren PCC'ler ile koagülasyon testi arasında negatif etkileşimler olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, günlük uygulamada heparine duyarlı koagülasyon testlerinin kullanıldığı durumlarda önem arz edebilir.

Protrombin kompleks konsantresinin trombojenisitesini değerlendirebilmek için iki farklı hayvan modeli kullanılmıştır; örneğin, Wessler staz modeli ve bir non-staz modeli. Her iki model de literatürde kendilerine sağlam yer edinmişlerdir.¹³ Wessler staz modelinde tavşanlar kullanılmıştır ve görsel son noktalar ile tromboz değerlendirmesi yapılmıştır. Non-staz modelinde kobay fareleri kullanılmıştır. Bu çalışmada, koagülasyon kaskadı aktivasyon işaretleyicisi olarak Fibrinopeptid A'nın (FPA, trombin etkisi ile fibrinojenden salınan bir klevaj ürünüdür) kullanımı ile trombin oluşumu monitörize edilmiştir. Her iki testte, Cofact dozları, vücut ağırlığında her bir kilograma düşen koagülasyon faktörü IX miktarı (IU) olarak ifade edilmiştir. Her iki çalışmada da trombojenisite yönünden hiçbir anlamlı farklılık ortaya konulamamıştır. Wessler staz modelindeki Cofact sonuçları, konvansiyonel protrombin kompleks konsantreleri ile tutarlılık göstermiştir.

Entegre değerlendirme

Cofact'ın aktif içeriği, (koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X) koagülasyon sisteminde esansiyel bir rol oynayan plazma proteinleridir. Koagülasyon sürecindeki fizyolojik rolleri iyi bilinmektedir. Protrombin kompleks konsantreleri on yıldır FII, VII, IX ve X'un düşük seviyelerinin normal seviyelere yükseltilmesinde kullanılmıştır. Bu klinik uygulama, faktör eksiklikleri olan hastaların tedavisinde söz konusu ürünlerin kullanımının etkinliği ve güvenliğine dair delil oluşturmaktadır. Dolayısıyla, hayvan modellerinde bu plazma ürününün primer veya sekonder farmakolojik etkilerinin araştırılması uygun değildir. Hayvan modellerinde potansiyel trombojenik etkiler incelenmiş ve herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Bu insan plazma proteinlerinin risk-yarar değerlendirmesine katkıda bulunmaları beklenemeyeceğinden dolayı hayvanlarda standart toksikolojik incelemeler gerçekleştirilmemiştir. İnsan plazma proteinleri, insanlarda mutajenik, karsinojenik veya teratojenik etkiler ile ilişkili değildir ve söz konusu ürünleri hayvan modellerinde test etmeye gerek yoktur.

Uzun yıllar süren klinik kullanım süresince yan etki gözlenmemesi ile koagülasyon faktörlerinde herhangi bir toksikolojik özellik bulunmadığı doğrulanmıştır. SD viral inaktivasyon basamağında kullanılan rezidüel TNBP vepolisorbat 80'in olası yan etkileri değerlendirilmiştir.

Güvenlik faktörleri endişeye mahal vermeyecek şekildeydi. Pazarlama sonrası Güvenlik Bilgileri Cofact'ın genel risk-yarar profilini değiştirmemiştir.

Cofact'ın tanımlanmış ve potansiyel riskleri Risk Yönetim Planı'nda tanımlanmıştır:

- Tanımlanmış riskler şu şekildedir:
 - Allerjik veya hipersensitivite reaksiyonları,
 - Medikasyon hataları sonrası aşırı doza bağlı tromboembolik olaylar ve dissemine intravasküler koagülasyon.
- Potansiyel riskler şu şekildedir:
 - Enfektif etken transmisyon riski,
 - K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden birine karşı inhibitor gelişimi.

Literatürler

1. Koenderman AHL et al. Virus safety of plasma products using 20 nm instead of 15 nm filtration as virus removing step. *Biologicals* 2012;07:010
2. Chandra S, Brummelhuis HG. Prothrombin complex concentrates for clinical use. *Vox Sang* 1981;41(5-6):257-73
3. Lusher JM. Prediction and management of adverse events associated with the use of factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1993;30(2 Suppl 1):36-40
4. Bhagirath VC, O'Malley L and Crowther MA. Management of Bleeding Complications in the Anticoagulated Patient. *Semin Hematol* 2011;48:285-94
5. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol* 2012;87(9):898-902
6. Mannucci PM. (1993). Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang.* 64,197
7. Köhler M, Hellstern P, Lechler E et al. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998;80:399-402
8. Dusel C.H, Grundmann C, Eich S et al. Identification of prothombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2004; 15: 405 -11
9. Sadeghi N, Kahn D, Sayed D, et al. Compositional Differences in Commercially Available Prothrombin Complex Concentrates. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Apr;20(3):256-69
10. Grottke O, Rossaint R, et al. (2013). Thrombin Generation Capacity of Prothrombin Complex Concentrate in an In Vitro Dilutional Model. *PLoS ONE* 8(5):e64100.-doi:10.1371/journal. Phone.0064100
11. Scharbert G, Thaler U et al. Heparin-induced effects of prothrombin complex concentrates in thromboelastometry. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 May;124(9-10):320-5
12. Takeyama M, Sakuraia Y et al. Heparin-induced inhibitory effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2007, 18:1-7
13. MacGregor et al (1995). In vivo models of thrombogenic potential: usefulness and limitations. *Acta Haematol.* 94(Suppl 1),18

6. Cofact'ın Terapötik Etkinliği

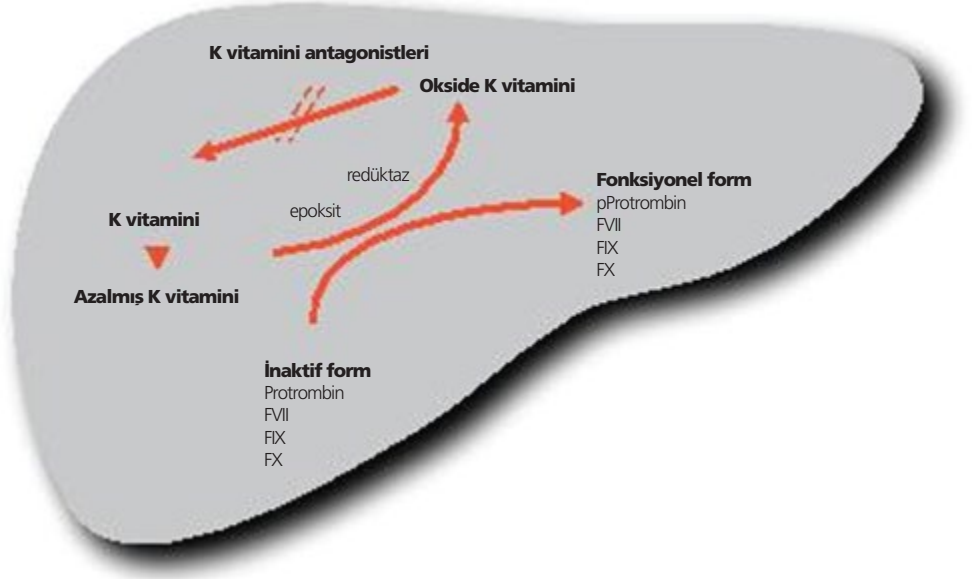
Cofact, bir koagölasyon faktör konsantresidir (insan protrombin kompleksi konsantresi veya PCC) ve insan taze donmuş plazmasından elde edilen K vitaminine bağımlı dört pıhtılaşma faktörünü içerir. Bu dört pıhtılaşma faktörü şu şekildedir: Faktör II (Protrombin), VII (Prokonvertin), X (Stuart-Prower faktörü) ve IX (anti-hemofili faktörü B). PPSB olarak bilinmektedirler. Cofact, bir anti-hemorajik olarak sınıflandırılmıştır (ATC kodu: B02BD01).

Cofact'ın kullanım alanı;

- Protrombin kompleks koagölasyon faktörlerinin edinsel eksikliğinde (K vitamini antagonistlerinin kullanımı gibi) kanama tedavisi ve kanamanın perioperatif profilaksisi veya eksikliğin hızla düzeltilmesi gereken durumlar (K vitamini antagonistlerinin doz aşımında olduğu gibi) ve
- K vitaminine bağımlı koagölasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliğinde kanama tedavisi ve perioperatif profilakside pürifiye spesifik koagölasyon ürününe ulaşımın olmadığı durumlardır.

Cofact'ta bulunan dört pıhtılaşma faktörü, insan kanı proteinleridir ve endojen pıhtılaşma faktörleri gibi davranırlar. Bu dört pıhtılaşma faktörü karaciğerde K vitamini varlığında sentezlenir. Birlikte, protrombin kompleksi olarak isimlendirilirler.

K vitamininin eksikliği, PIVKA (K Vitaminin Yokluğunda Tetiklenen Proteinler) olarak adlandırılan proteinlerin karaciğerde depolanması ile sonuçlanır. PIVKA'nın pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X'un prekürsörü olduğu kabul edilmektedir. PIVKA proteinlerinin pıhtılaşma faktörlerine dönüşümü K vitaminine bağımlı karboksilazlar tarafından katalizlenir. Etiyolojiden bağımsız olarak, herhangi bir ciddi K vitamini eksikliği, K vitaminine bağımlı faktörlerde eksikliğe ve dolayısıyla hemoraji riskine neden olur.



Şekil 4. K vitamini eksikliği ve karaciğer

Karaciğerde azalmış K vitamini, karboksilasyonu katalizler ve böylece inaktif formdaki protrombin, faktör VII, IX ve X aktif forma dönüşür. Bu işlemlerde azalmış K vitamini oksidize K vitaminine dönüştürülür. Oksidize K vitamini epoksit redüktaz enzimi ile tekrar K vitaminine dönüştürülür. K vitamini antagonistleri epoksit redüktaz enzimini inhibe etmektedir; böylece oksidize K vitamini tekrar K vitaminine dönüştürülemez. Bu durum, azalmış K vitamininde daha fazla azalmaya neden olur.

Hastalarda, kumarin türevleri gibi oral K vitamini antagonistlerinin (VKA) kullanımı K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin kan seviyelerinde düşüşe ve koagülasyonda azalmaya yol açar. Faktör II, VII, IX ve X'un plazma seviyeleri VKA tedavisi ile başka bir boyutta baskılanır. Bu etkiye, Cofact uygulaması ile direkt olarak müdahale edilebilir. Farmakodinamik bir perspektiften bakıldığında, Cofact, oral antikoagülan uygulamalarının neden olduğu düşük faktör II, VII, IX ve X seviyelerini derhal makul seviyelere yükseltmektedir ve INR normal seviyelere yaklaşmaktadır. Klinik etki, kanamaların sonlanması ve ameliyatlarda ve diğer girişimlerde uygun hemostazın sağlanması şeklindedir.

Intrakraniyal hemorajilerde Cofact

Huhtakangas¹ tarafından yürütülen çalışmada, varfarin ile tedavisi alan hastalardan Cofact ile tedavi edilen ve edilmeyenler karşılaştırılmıştır. Bir yıllık sağkalım, Cofact ile tedavi edilen hastalarda edilmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Çoklu değişkenli analizde, PCC tedavisi, INR>2 olan ve 48 saat içerisinde hastaneye yatırılan hastalar arasında bir yıllık vaka fatalitesinde azalmayı sağlamıştır. Tromboembolik komplikasyonlara Cofact ile tedavi edilen hastalarda daha sık rastlanmamıştır.

İzole FII eksikliğinde Cofact

Herediter protrombin (PT, Faktör II) eksikliği, nadir görülen bir kanama bozukluğu olup otozomal resesif kalıtıma sahiptir ve tahmini prevalansı 2,000,000 kişide 1'dir. Kuijper² tarafından yürütülen bir vaka çalışmasında PCC'nin bu hastalıktaki kullanımına değinilmektedir.

İzole FX eksikliğinde Cofact

Konjenital faktör X eksikliği, nadir görülen otozomal resesif bir kanama bozukluğudur ve genel nüfustaki sıklığı 1/1.000.000'dir. Faktör X için spesifik bir saflaştırılmış replasman ürünü henüz bulunmamaktadır ve bu faktörün eksikliğine bağlı kanama belirtilerinin tedavisinde ve cerrahiye hazırlık amacıyla protrombin kompleks konsantreleri (PCC) kullanılmaktadır.¹ Kouides ve arkadaşları tarafından yürütülmüş bir vaka çalışmasında, PCC'nin bu hastalıktaki kullanımı tarif edilmiştir.² Tablo I'de bazı kalıtsal koagülasyon bozukluklarının temel özellikleri ve tedavi seçenekleri yer almaktadır.³

Tablo I;

Eksik Faktör	Temel klinik belirtiler	Hemostatik seviyeler	Kullanılan konsantre	Plazma yarı ömrü
Protrombin (Faktör II)	Umbilikal kord, eklem ve mukozal kanama	%20-%30	Protrombin kompleks konsantresi	3-4 gün
Faktör VII	Mukozal, eklem ve kas kanaması, nadiren neonatal intrakraniyal kanama	%15-%20	Mevcut	Yaklaşık 4 saat
Faktör X	Umbilikal kord, eklem ve kas kanaması, intrakraniyal kanama	%15-%20	Protrombin kompleks konsantresi	40-60 saat
K vitaminine bağımlı çoklu eksiklik	Umbilikal kord ve intrakraniyal kanama	%15-%20	Protrombin kompleks konsantresi	Faktöre göre değişir.

Literatürler

1. Brown DL, et al. *Diagnosis and treatment of inherited Factor X deficiency. Haemophilia* 2008; 14: 1176-82
2. Kouides PA, et al. *Prophylactic treatment of severe Factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. Haemophilia* 2001; 7(2): 220-223
3. Castaman G. *Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. Blood Transfus* 2008; 6(Suppl2): s39-s44

Karaciğer yetmezliğinde Cofact

TDP ile karşılaştırıldığında PCC kullanımında çok daha az volüm gerektiğinden, PCC sirozlu ve kanamalı hastalarda veya majör cerrahi profilaksisinde cazip bir seçenektir. Şiddetli karaciğer hastalığı nedeniyle koagülopatisi olan, kanama veya acil cerrahi nedeniyle hızlı hemostaza ihtiyacı olan 22 hastada, PCC tedavisi tek doz ile koagülasyon faktörlerini hızlıca düzeltmiş ve hastaların %76'sında çok iyi klinik etkinlik (kanamanın önlenmesi ya da durdurulması) sağlamıştır.¹

Fuentes-Garcia ve ark.'nın vaka raporunda, K vitamini ile birlikte 4 faktörlü PCC tedavisinin karaciğer yetmezliği ve multipl transfüzyon sonrası dilüsyonel koagülopatiyi sekonder şiddetli kanaması olan bir bebekte iyi tolere edilen hızlı bir hemostaz sağladığı bildirilmiştir.²

Ciddi karaciğer yetmezliği olan ve kardiyak cerrahi geçiren 2 hastada postoperatif kanamanın kontrolünde PCC'nin hızlı, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.³

Karaciğer transplantasyonu sırasında PCC'yi plaseboyla karşılaştıran çok merkezli PROTON çalışmasında, PCC tedavisinin plasebo infüzyonuna göre kan kaybı ve transfüzyon gereksinimini azaltacağı hipotez edilmiştir.⁴

Literatürler

1. Lorenz R, et al. *Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:15-20
2. Fuentes-Garcia D, et al. *Prothrombin complex concentrate in the treatment of multitransfusion dilutional coagulopathy in a paediatric patient. Br J Anaesth* 2011;106:912-3

3. Situklis RG, et al. Novel approach to bleeding in patients undergoing cardiac surgery with liver dysfunction. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;19:219-20
4. Arshad, F, et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013;13, 22

NOAC-kanamalarının off-label tedavisi

2012 yılından beri dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi yeni oral antikoagülanlar piyasaya çıkmıştır. Bu yeni ilaçlar direkt FII inhibitörleri (dabigatran) ve direkt FXa inhibitörleri (rivaroksaban ve apiksaban) olup, diz veya kalça replasmanı ameliyatı geçiren hastalarda pulmoner emboliye (PE) yol açabilecek derin ven tromboembolisinin (DVT) önlenmesinde endikedirler. Diğer endikasyonlar ise, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizm riskinin azaltılması ve DVT ve PE tedavisidir. Beklenti, gelecek yıllarda non-VKA oral antikoagülanların (NOAC'lar), VKA tedavisinin yerini kısmen alacağı yönündedir.

NOAC'ların, VKA'ların üzerinde PCC'nin sahip olduğu gibi spesifik bir geri döndürücü ilaç tedavisi yoktur. Geliştirilmekte olan spesifik antidotlar bulunmaktadır; ancak bu süreçte NOAC reversiyonu soru işareti olmaya devam etmektedir. Sağlıklı katılımcılarda Cofact ile gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda, Cofact, dabigatran ve apiksabanın üzerinde, özellikle 50 IU/kg'lık dozlarda efektif reversiyon sağlamıştır. Cofact, NOAC kanamalarının reversiyonunda endikasyonu bulunmaktadır. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürler

1. Huhtakangas J, Tetri S, et al. Improved survival of patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage: a retrospective longitudinal population-based study. *Stroke*.2011; 42: 2431-5
2. Kuijper PHM, Schellings MWM. Two novel mutations in the prothrombin gene identified in a patient with compound heterozygous type 1/2 protheombin defciency. *Hemophilia* (2013)1-2
3. Eerenberg E. *Circulation*.2011;124:1573-9
4. Cheung W, poster ACC 2014

7. Cofact'ın Dozu

Tarihsel olarak, PCC'lerin dozajı üründeki Faktör IX konsantrasyonu ve kandaki koagülasyon aktivitesinin normalizasyonu ile elde edilecek Faktör IX seviyesine bağlıdır.¹ Faktör IX'un temel alındığı dozun seçilme nedeni hemofili B hastalarındaki deneyimden ve koagülasyonun normalizasyonu için gereken Faktör IX'un seviyesinin bilinmesinden kaynaklanmaktadır.

Daha yakın bir zamanda, INR'ye göre (mevcut ve hedef) bireyselleştirilmiş dozaj ve hastanın vücut ağırlığının oral antikoagülasyon tedavisinin reversiyonunda üstün sonuçları gösterilmiştir.

INR, PCC'lerin etkilerinin belirlenmesinde bir etkinlik parametresi olarak kabul edilebilir. Cofact ile yapılan çalışmalarda, bu temsili parametrenin uygun bir şekilde etkinliğini gösterdiği ortaya konulmuştur.

Cofact için belirlenen hedef INR seviyesi minör kanamalar için $\leq 2,1$ ve majör kanamalar için ≤ 1.5 olarak belirlenmiştir. Bu, uluslararası tavsiyeler ile uyumludur (İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi, 1998). Diğer çalışmalarda, ciddi kanama veya kanama riski durumlarında benzer bir INR (1.3) hedef alınmıştır.^{1,5}

Çeşitli yazarlar gerçekleştirilen göreceli küçük kohortlarda antikoagülan tedavisi alan hastalarda PCC tedavisinin sonuçlarına dair yayınlar yapmışlardır.^{2,4,6,14} Bu çalışmaların hepsi oldukça pozitif etkiler göstermiştir.

Optimal doz şeması

PCC'nin varfarin tedavisine ters etki yapması için kullanılan orijinal doz şemaları ampirik olarak elde edilmişlerdir. 1998'de, VKA terapi reversiyonuna ihtiyaç duyan hastalarda Cofact rejiminin optimal dozunu araştırmak amacıyla bir klinik çalışma yürütülmüştür.¹⁵

Hollanda'da, bu endikasyon için Cofact'ın optimal dozajı hakkında bir konsensus oluşturulamamıştır (örneğin Faktör IX'a dayanan sabit bir doz veya hastanın vücut ağırlığı, başlangıç INR ve hedef INR değerini temel alan bir doz rejimi). Çalışmaya oral antikoagülan kullanan ve hızlı bir şekilde reversiyona ihtiyaç duyan (örneğin kanama veya acil cerrahi) 93 hasta dahil edilmiştir. Hastalar grup A'ya (standart 20 ml = PCC'de 500 IU Faktör IX) veya grup B'ye (vücut ağırlığı, başlangıç INR ve hedef INR'ye göre dozajlama) ayrılmışlardır.

Çalışmanın temel amacı, 2 şemanın etkinliğini karşılaştırmak ve primer sonlanma noktası olan hedef INR'ye ulaşmaktır.

93 hastanın tamamına en az bir Cofact infüzyonu yapılmıştır; ancak 4 hasta katılım kriterlerini karşılamamaları nedeniyle Per Protokol analizinden çıkarılmaları gerekmiştir. 47 hasta grup A'ya ve 46 hasta grup B'ye randomize edilmiştir. 28 hastanın (%30) hedef INR'si ≤ 2.1 'di ve kalan %70'inin ≤ 1.5 'di. Tedavi grupları arasındaki dağılım karşılaştırılabilir özellikteydi.

Sonuçlar

15 dakikalık Cofact uygulamasının ardından tedavi grubu B’de hastaların %89’u (41/46) hedef INR’ye ulaşırken grup A’daki hastaların ancak %43’ü (20/47) hedef INR’ye ulaşmıştır. 1. 3. ve 5. saatler sonunda B grubunda hedef INR’ye ulaşan hasta oranları sırasıyla %89, %85 ve %87’ydi. Grup A ‘da ise bu yüzdeler sırasıyla %36, %38 ve %43’tü. Bütün zamanlarda, hem “Intention To Treat” (ITT) hem “Per Protocol” (PP) popülasyonlarında, her iki tedavi arasında hedef INR’ye ulaşan hastaların yüzdesi arasındaki fark anlamlıydı. B tedavisinin daha iyi bir tedavi seçeneği olduğuna karar verilmiştir ($p < 0.001$, Ki-kare testi).

Hepsi grup A’da bulunan ve ciddi kanaması olan hastaların %8.1’inde (3/37) kanama durdurulmamıştır. Grup A’da 20 hastaya ikinci ve 3 hastaya da üçüncü bir infüzyon yapılmıştır. Grup B’de 3 hastaya ikinci bir infüzyon yapılmıştır ve hiçbirinde üçüncü bir infüzyona gerek duyulmamıştır.

Acil ameliyatlar nedeniyle çalışmaya dahil edilen bütün hastalar kanama komplikasyonları gelişmeksizin opere edilmiştir. Ek olarak, tedavi grubu B’de ulaşılan INR seviyesi grup A’dakinden anlamlı derecede düşüktü ve başlangıca göre değişim (örneğin azalma) grup B’de grup A’ya göre daha yüksekti.

Hedef INR temel alınarak gerçekleştirilen daha yakın zamanlı bir analizde, Cofact uygulamasını takip eden 15 dakika içerisinde ulaşılan ve grup A’da hedef INR’si ≤ 2.1 olan 3/15 hastanın INR’sinin 3.0 - 4.9 arasında olmaya devam ettiğini ortaya çıkarmıştır. Grup B’de bütün hastalar hedef INR olan 2.1’in altındaydı, hatta INR’leri ≤ 1.8 ’di. Hedef INR’nin ≤ 1.5 olarak kabul edilmesi durumunda grup A’daki hastaların 9/32’sinin INR değeri 2.0’dan yüksek olmaya devam etmiştir. Grup B’de, 32 hastanın yalnızca birinin INR’si 2.0’dı ve 3 tanesinin 1.7’ydi; 28/32’sinin INR’si 1.0-1.4 aralığındaydı. Başlangıç INR’si >4.5 olduğunda hedef INR değerine ulaşma başarısızlığı grup A’da 10/13 (%77) ve grup B’de 3/16’ydi (%18.8).

Çalışmada hastanın vücut ağırlığı, başlangıç INR'si ve hedef INR'sini temel alan doz rejiminin 20mL'lik standart doza göre daha güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Cofact kullanımı ile klinisyene hedef INR'ye göre antikoagülasyon reversiyonunu optimize ve standardize etme imkanı tanınmaktadır. Cofact'ın hastanın ağırlığı ve tedavi öncesi INR seviyesine göre uygulandığı randomize çalışma antikoagülasyonun daha etkin ve hızlı reversiyonu ile sonuçlanmıştır. VKA reversiyonunun geciktiği durumlar ölüme veya sakatlığa yol açabilir, örneğin intraserebral kanamada hiçbir risk alınmaksızın bireyselleştirilmiş dozaj uygulaması gerçekleştirilmelidir: hastaların neredeyse %90'ı Cofact uygulamasını takip eden 15 dakikada güvenli bir INR seviyesine ulaşmıştır.

Literatürler

1. Boulis NM, Bobek MP. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999 Nov;45(5):1113-8; discussion 1118-9
2. Evans G, Luddington R et al. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding, *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(4):998-1001
3. Nitu IC, Perry DJ et al. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. *Clin Lab Haematol*. 1998 Dec;20(6):363-7
4. Preston FE, Laidlaw ST et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients *Br J Haematol*. 2002 Mar;116(3):619-24
5. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA et al. Efficacy and Safety of a Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting with Major Bleeding: A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study. *Circulation*. 2013 Sept.
6. Cartmill M, Dolan G et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*. 2000 Oct;14(5):458-61
7. Fredriksson K, Norrving B et al. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage, *Stroke*. 1992 Jul;23(7):972-7
8. Makris M, Greaves M et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):477-80
9. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br J Haematol*. 2001 Aug;114(2):271-80
10. Hellstern P, Halbmayer WM. Prothrombin complex concentrates: indications, contra-indications, and risks: a task force summary. *Thromb Res*. 1999 Aug 15;95(4 Suppl 1):S3-6
11. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res*. 1999 Aug 15;95(4 Suppl 1):S57-61
12. Pindur G, Mörsdorf S et al. The overdosed patient and bleedings with oral anticoagulation. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(1):85-8
13. Huhtakangas J, Tetri S, et al. Improved survival of patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage: a retrospective longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011; 42:2431-5
14. Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med*. 2014 Feb 24. pii: S0735-6757(14)00107-7. [Epub ahead of print]
15. Aart L van, Eijkhout HW, Kamphuis JS et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thrombosis Research* 2006;118:313-20

8. Cofact Kullanım Alanları

Oral antikoagülanların klinik etkinlikleri birçok hastalıkta gerçekleştirilen klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Çoğu endikasyon için orta dereceli bir antikoagülasyon yoğunluk değeri olan INR 2.5-3.5 aralığı uygundur. Bazıları içinse daha yüksek yoğunluktaki değer olan INR 3.0-4.0 aralığı uygundur. VKA reversiyonunun nasıl gerçekleştirileceği klinik durumun ciddiyetine bağlıdır. Tedaviye koagülasyon bozuklukları tedavisi konusunda deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlanmalıdır. Literatürde, VKA reversiyonu ile ilgili birçok kılavuz yayınlanmıştır.^{1,2,3,4} Aşağıdaki özet İngiltere, ABD ve Avustralya'da kullanılan kılavuzlardan adapte edilmiştir.^{1,2,3,4}

1. Kanama yoksa:

INR < 5: VKA dozunun azaltılması veya sonraki dozun uygulanmaması

INR 5 - 9: VKA dozunun azaltılması veya sonraki dozun uygulanmaması, K1 vitamini (1 - 2,5 mg oral)

INR > 9: K1 vitamini (3 - 5 mg oral)

2. Kanama varsa:

Majör kanama veya hayati tehdit oluşturan organ kanamaları (İntrakraniyal kanama, abdominal kanama vb.) varsa, klinisyenin kararı doğrultusunda VKA tedavisinin kesilmesi, INR'nin ölçülmesi ve 5-10 mg K-vitamini ile birlikte PCC uygulanması

3. Cerrahi girişim öncesi:

VKA tedavisinin kesilmesi, INR'nin ölçülmesi ve 5-10 mg K vitamini ile birlikte PCC uygulanması

Literatürler

- 1.** Tran HA, et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013; 198 (4): 198-199
- 2.** Mathew E. et al, Reversal of anticoagulation, *American College of Emergency Physicians, Acep news*, june 2010
- 3.** Jack Hirsh J, et al. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) *Chest* 2008;133;71-109
- 4.** Keeling D, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology* 2011;154(3):311-324

COFACT KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COFACT 250 IU/10 mL IV Enjeksiyon için Toz İçeren Flakon
Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

COFACT 500 IU/20 mL IV Enjeksiyon için Toz İçeren Flakon
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 aşağıdaki tabloda belirtilen insan koagülasyon faktörlerini içerir.

COFACT 250 IU/10 mL

Bileşen	COFACT 250 IU (faktör IX)	Sulandırılarak hazırlama sonrası (IU/mL)
Koagülasyon faktörü II	140 – 350	14 – 35
Koagülasyon faktörü VII	70 – 200	7 – 20
Koagülasyon faktörü IX	250	25
Koagülasyon faktörü X	140 – 350	14 – 35
Diğer Bileşenler		
Protein C	111 - 390	11 - 39
Protein S	10 - 80	1 - 8
Antitrombin III		≤0.6 IU/mL

Her bir flakonun toplam protein içeriği 130 – 350 mg’dır (COFACT 250 IU). Ürünün spesifik aktivitesi ≥ 0.6 IU/mg’dır ve faktör IX aktivitesi olarak ifade edilir.

COFACT 500 IU/mL

Bileşen	COFACT 500 IU (faktör IX)	Sulandırılarak hazırlama sonrası (IU/ml)
Koagülasyon faktörü II	280 – 700	28 – 70
Koagülasyon faktörü VII	70 – 200	14 – 40
Koagülasyon faktörü IX	500	50
Koagülasyon faktörü X	280 – 700	28 – 70
Diğer Bileşenler		
Protein C	222 - 780	22 - 78
Protein S	20 - 160	2 - 16
Antitrombin III		≤ 0.6 IU/mL

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 (saflaştırılmış 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.

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 ≤ 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	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

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

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, İnternasyonal 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 İnternasyonal Birim (Spesifik koagülasyon faktörü için internasyonal 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 artırır.

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.

Hazırlama

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

Transfer iğnesinin kullanma prosedürü

1. Hem ürünü içeren flakonunun hem de enjeksiyonluk su içeren flakonun plastik koruyucu kapakları kaldırılır.
2. Her iki flakonun kauçuk tıparları, 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 olan en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından büyük hastalarda 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

İnsan kanından ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımı nedeniyle oluşacak enfeksiyonların önlenmesi için alınacak standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağış ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon işaretleri açısından kontrolü ve virüslerin inaktive edilmesi / uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının eklenmesidir. Buna rağmen, insan kanından ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulanacağı zaman, enfeksiyon ajanlarının bulaşmasıyla ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalık olasılığı tam olarak önlenemez. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni görülen virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV, HCV gibi zarflı ve HAV gibi zarfsız virüsler üzerinde etkili olduğu kabul edilmektedir.

Alınan bu önlemler Parvovirüs B19 gibi diğer zarfsız virüslere karşı kısıtlı etkili olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu hamile kadınlar (fötal enfeksiyon) ve immün yetersizliği ya da artmış eritropoez görülen (örn. hemolitik anemi) hastalar için riskli olabilir.

Bu ürün insan kanından elde edildiğinden, virüsler gibi enfeksiyöz ajanların ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob (CJD) hastalığı ajanlarının bulaşma riskini taşıyabilir. Hekim bu ürünün riskleri ve yararları hakkında hastaya bilgi vermelidir.

Pıhtılaşma hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir uzmanın tavsiyesi alınmalıdır.

K vitamini antagonistleri alan hastalarda altta yatan bir hiperkoagülabilité 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.

Allerjik 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 vitamini 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.

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 / fertilitite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilitayı 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).

İmmün sistem bozuklukları:

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.

Allerjik ya da anafilaktik-tipte reaksiyonlar.

Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları: Vücut sıcaklıklarında artış gözlenmemiştir.

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

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

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.

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.

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 hemorajisinden daha çok retroperitoneal 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-düzyet intravasküler koagülasyon, düşük trombosit değerleri, koagülasyon inhibitörleri eksikliği ve düzensiz fibrinolizise bağlı 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:

Intravenöz 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 faktörün kan seviyesindeki artışı arasındaki ilişki için "Pozoloji ve uygulama yöntemi"ne bakınız

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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, her bir 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

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

COFACT'ı 2°C - 8°C'de (buzdolabında) saklayınız.
Işıktan korumak için flakonun dış kartonu içinde saklayınız.
Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ml hacminde: 250 IU ve 500 IU'luk bir flakon (cam tip I) toz + bir flakon (cam tip I) 10 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 olmadığının veya çözeltinin kontamine olduğunun 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 Pharma İlaç ve San. Tic. Ltd. Şti.
Hoşsohbet sok. No:6
Balmumcu – Beşiktaş
İSTANBUL
Tel: 212 275 07 08
Faks: 212 274 61 49 - 272 61 28

8. RUHSAT NUMARASI (LARI):

53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03.02.2012

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL



15
dakikada
hedef
INR

ÜRÜN MONOGRAFI

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL

Edinsel ve konjenital protrombin kompleks konsantre faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların;

- Tedavisinde ve
- Perioperatif profilaksisinde

- ✓ *Bireysel doz rejimine sahip*
- ✓ *Protein C ve S içeren*
- ✓ *Heparinsiz*
- ✓ *20 nm nanofiltrasyona sahip*

TEK PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ



centurion



B2CFT0215