

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COAGADEX 500 IU I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

COAGADEX, her flakonda nominal olarak 500 IU insan koagülasyon faktörü X içeren bir enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü olarak takdim edilir.

COAGADEX, 5 mL sterilize enjeksiyonluk su ile sulandırıldığında yaklaşık 100 IU/mL insan koagülasyon faktörü X içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

COAGADEX bir flakonunda toplam 46 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücüsü

Beyaz veya kırık beyaz toz içeren ürün flakonu

Berrak, renksiz sıvı içeren çözücü flakonu

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Konjenital Faktör X eksikliği olup Plazma Faktör X düzeyinin %10'un altında olduğu gösterilmiş olan ve kanama epizodu gelişen hastalarda kanama kontrolünde ve cerrahi öncesi profilaksisinde uygundur.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedaviye, nadir kanama bozukluklarının tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde başlanmalıdır.

Her COAGADEX flakonu, Uluslararası Birim (IU) olarak faktör X potensi ile işaretlenir.

#### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi dozu ve süresi faktör X eksikliğinin şiddetine (yani hastanın başlangıçtaki faktör X düzeyine), kanama yerine ve boyutuna ve ayrıca hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Yetişkinlerde ve çocuklarda tedavi dozu ve süresi aynıdır.

Majör cerrahi veya hayati risk oluşturan kanama durumunda replasman tedavisinin dikkatli bir kontrolü özellikle önem taşımaktadır.

Günde 60 IU/kg'dan fazla uygulanmaz.

IU/dl (veya normalin %'si) olarak ifade edilmiş faktör X düzeyindeki beklenen in vivo pik artış aşağıdaki formül kullanılarak tahmin edilebilir:

$$\text{Faktör X düzeyindeki artış} = \frac{\text{[toplam doz/vücut ağırlığı]} \times 2}{\text{(IU/dl veya normalin \%si)} \quad \text{(IU)} \quad \text{(kg)}}$$

**VEYA**

$$\text{Doz} = \frac{\text{vücut ağırlığı} \times \text{istenen faktör X artışı} \times 0.5}{\text{(IU)} \quad \text{(kg)} \quad \text{(IU/dl veya normalin \%si)}}$$

Örnek olarak aşağıdakiler verilebilir (hastanın başlangıçtaki faktör X düzeyi <1 IU/dl olarak farz edilir):

1. 70 kg ağırlığındaki bir hastaya uygulanan 2.000 IU COAGADEX dozunun, infüzyon sonrası pik faktör X artışının  $2.000 \times \{[2 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ IU/dl}$  (yani normalin %57'si) olması beklenmelidir.
2. 40 kg'lık bir çocuk için normalin %90'ı şeklinde bir pik faktör X düzeyi gereklidir. Bu durumda uygun doz şu şekilde olacaktır:

$$40 \text{ kg} \times 90 \text{ IU/dl} / \{[2 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\} = 1.800 \text{ IU}$$

**Doz ve sıklık, her hastanın verdiği klinik yanıtı göre değişir. Hastaların COAGADEX'e verdikleri farmakokinetik (örn. yarılanma ömrü, *in vivo* geri kazanım) ve klinik yanıtlar değişiklik gösterebilir. Doz, yukarıdaki hesaplamalar kullanılarak tahmin edilebilse de, doz ayarlamalarını yönlendirmek için mümkün oldukça seri faktör X tayınları gibi uygun laboratuvar testleri gerçekleştirilir.**

#### *Kanamamanın kontrolü ve önlenmesi*

Kanamamanın tedavisi için: ilk kanama belirtisi meydana geldiğinde veya menstrüel kanama başlangıcından hemen önce 25 IU/kg COAGADEX enjekte edilir. Kanama durana kadar 24 saat arayla enjeksiyon tekrarlanır. Her kanama şiddetine göre değerlendirilir.

Tekrar kanama meydana gelmesine karşı sekonder profilaksi için veya öngörülen fiziksel aktiviteden veya dış randevusundan önce kısa dönem profilaksi için: 25 IU/kg COAGADEX enjekte edilir ve gerekirse tekrarlanır.

#### *Perioperatif Tedavi*

Cerrahi öncesi: plazma faktör X düzeyini 70-90 IU/dl'ye çıkaracak COAGADEX dozu hesaplanır. Majör cerrahi durumlarında tedavi dozunun ve süresinin dikkatli kontrolü özellikle önem taşır.

**Gerekli doz (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör X artışı (IU/dl) x 0.5**

İstenen faktör X artışı, hastanın plazma faktör X düzeyi ve istenen düzey arasında farklıdır ve IU/kg başına 2 IU/dl şeklinde gözlenen geri kazanıma dayanır.

Örnek: 70 kg'lık bir hastada plazma faktör X düzeyini 15 IU/dl'den 90 IU/dl'ye çıkarmak için uygun doz şu şekildedir:

$$70 \times (90-15) \times 0.5 = 2.625 \text{ IU}$$

Cerrahi sonrası: hastada, cerrahiye bağlı kanama riski ortadan kalkana kadar faktör X düzeyini minimum 50 IU/dl'de koruyabilmek için gerekli doz uygulanır.

Hemostatik düzeylerin elde edilmesini ve korunmasını sağlamak için cerrahiden önce ve sonra her hasta için infüzyon sonrası plazma faktör X düzeylerinin ölçülmesi tavsiye edilir.

#### **Uygulama şekli:**

İlacın çözülmesinin ardından ürün en çok 20 mL/dakika olmak üzere öngörülen 10 mL/dakikalık bir hızda intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok düşük konsantrasyonlarda ve pratik olarak mümkün olabilecek en yavaş infüzyon hızında verilir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki çocuklarda COAGADEX'in etkililiği ve güvenliliği henüz saptanmamıştır.

Çocuklarda uygulanacak miktar, yaşına göre farklılık gösterecektir. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaş üzeri yaşlılarda doz ayarlaması ve minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Virüs güvenliği**

**COAGADEX, 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. COAGADEX'te 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 hücresi üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).**

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

Ayrıca;

COAGADEX kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından COAGADEX her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

##### Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Herhangi bir intravenöz protein ürünü ile olduğu gibi anafilaksi dahil alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. COAGADEX, faktör X dışında eser düzeyde insan proteinleri içerir. Hastalar anjiyoödem, infüzyon yeri enflamasyonu (örn. yanma, kaşınma, eritem), üşüme, öksürük, baş dönmesi, ateş, kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, kas-iskelet ağrısı, bulantı, prurit, döküntü, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalara, bu semptomlar meydana gelirse ürün kullanımını derhal bırakmaları ve doktorlarına haber vermeleri tavsiye edilmelidir.

Aşırı duyarlılık semptomları oluşursa COAGADEX kesilir ve uygun acil tedavi uygulanır.

### İnhibitör gelişimi

Faktör X'a karşı nötralize edici antikor (inhibitör) oluşumu, faktör X eksikliği olan bireylerin tedavisinde olası bir komplikasyondur.

Genelde COAGADEX uygulanan tüm hastalar, inhibitör gelişimi açısından uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleri yoluyla dikkatlice izlenmelidir. Beklenen faktör X aktivitesi düzeyine ulaşamazsa veya kanama beklenen doz ile kontrol altına alınamazsa faktör X inhibitör konsantrasyonunu ölçen bir tayin gerçekleştirilir.

### Sodyum içeriği

COAGADEX, bir flakonunda toplam 46 mg sodyum içermektedir (hesaplanmış değer). Bu durum, kontrollü sodyum diyeti olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

COAGADEX'in faktör Xa inhibitörleri tarafından doğrudan veya dolaylı olarak etkisiz hale getirilmesi muhtemeldir. Bu antitrombotik ajanlar, faktör X eksikliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. COAGADEX, faktör X eksikliğine sahip olmayan hastalarda doğrudan oral antikoagülanların (DOAC'lar) etkilerine karşı bir antidot olarak kullanılmamalıdır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

COAGADEX ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Kalıtsal faktör X eksikliği nadir bir hastalık olduğundan, COAGADEX kullanımı ile edinilmiş deneyimler bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir bilgi söz konusu değildir.

### **Gebelik dönemi:**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/embriyonal/ fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kalıtsal faktör X eksikliği nadir bir hastalık olduğundan, gebelik döneminde COAGADEX kullanımı ile edinilmiş deneyimler bulunmamaktadır. Bu yüzden COAGADEX, gebelik döneminde sadece kesinlikle endike olduğunda kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi:**

Emziren kadınlarda COAGADEX'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Kalıtsal faktör X eksikliği nadir bir hastalık olduğundan, emzirme döneminde COAGADEX kullanımı ile edinilmiş deneyimler bulunmamaktadır. Bu yüzden COAGADEX, emzirme döneminde sadece kesinlikle endike olduğunda kullanılmalıdır.

### **Üreme Yeteneği/ Fertilite:**

COAGADEX ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. COAGADEX'in insanlarda üretme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COAGADEX'in, araç ve makine kullanımı üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar, infüzyon yeri eritemi, infüzyon yeri ağrısı, yorgunluk ve sırt ağrısıdır.

Aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon yerinde yanma, kaşınma, üşüme, kızarma, baş ağrısı, yaygın ürtiker, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum olabilir) diğer hemofili tedavileri ile seyrek gözlenmiştir ve bazı vakalarda ciddi anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil). COAGADEX ile yapılan klinik çalışmalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi bildirilmemiştir.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlilik bilgisi için bkz. Bölüm 4.4

##### Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

COAGADEX uygulanan 18 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Sıklıklar, aşağıdaki düzene göre değerlendirilmiştir: çok yaygın ( $\geq 1/10$  hasta); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ) veya çok seyrek ( $< 1/10000$ ) şeklindeki sıklıklar mevcut verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

##### **COAGADEX uygulanan 18 hastadaki advers reaksiyonların (ADR'ler) listesi**

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık (Çok yaygın, yaygın, yaygın olmayan, seyrek, çok seyrek)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon yerinde eritem, yorgunluk, infüzyon yeri ağrısı	Yaygın

##### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinlerdeki ile aynı olması beklenir.

##### 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bir kişinin klinik çalışmalarda kanamayı tedavi etmek için kaza sonucu yaklaşık 80 IU/kg aşırı doz COAGADEX aldığı bildirilmiştir. Bu aşırı doz ile ilgili herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Doz aşımı, tromboembolizm için bir potansiyel oluşturmaktadır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Vitamin K ve diğer hemostatikler, koagülasyon faktörü X

ATC Kodu: B02BD13

#### Etki mekanizması

Faktör X, faktör IXa (intrinsik yolak aracılığıyla) veya faktör VIIa (ekstrinsik yolak aracılığıyla) ile aktive olabilen inaktif bir zimojendir. Faktör X, 52-kalıntılı peptidin ağır zincirden ayrılmasıyla inaktif formdan aktif forma (faktör Xa) dönüşür.

Faktör Xa, kalsiyum iyonları varlığında protrombini trombine aktive eden protrombinaz kompleksi oluşturmak için fosfolipid yüzeydeki faktör Va ile birleşir. Daha sonra trombin, çapraz bağlı bir pıhtı oluşturmak üzere çözünür fibrinojen ve faktör XIII'e etki eder.

#### Farmakodinamik etkiler

COAGADEX, insan plazmasından elde edilir ve kalıtsal faktör X eksikliği olan hastalarda doğal olarak mevcut koagülasyon faktör X için bir replasman olarak kullanılır.

#### Klinik etkinlik ve güvenlilik

COAGADEX'in farmakokinetiğini, güvenilirliğini ve etkililiğini değerlendirmek için yapılan çok merkezli, açık etiketli randomize olmayan bir klinik araştırmada, spontani travmatik ve menorajik kanama ataklarını tedavi etmek için orta ila ağır derecede kalıtsal faktör X eksikliği (FX:C <5 IU/dL) olan 16 gönüllü (12 yaş ve üstü) 25 IU/kg dozunda COAGADEX almıştır.

Kanamanın tedavisinde COAGADEX'in etkililiği, önceden belirlenmiş kanamaya spesifik sıralı derecelendirme skalası (iyi, kötü ve değerlendirilemeyen) kullanılarak her yeni kanamada gönüllü ve/veya araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. COAGADEX ile tedavi edilen 208 kanamanın 15 gönüllüde görülen 187 kanama etkinlik açısından değerlendirilmiştir. 98'i (%53) majör kanama ve 88'i (%47) minör kanamadır (bir kanama değerlendirilmemiştir). COAGADEX, kanamaların %98'ini tedavi etmede iyi (%7) veya mükemmel (%91) olarak kabul edilmiştir. Etkinlik analizindeki 187 kanamanın 155'i (%83) bir infüzyonla, 28'i (15) iki infüzyonla, 3'ü (%2) üç infüzyonla ve 1'i (%0.5) dört infüzyonla tedavi edilmiştir. İnfüzyon başına ortalama doz ve toplam COAGADEX dozu sırasıyla 25.4 IU/kg ve 30.4 IU/kg'dır. İki olgudaki dört kanama, tedavi başarısızlığı olarak düşünülmüştür. Bir kanamayı tedavi etmek için önerilen 25 IU/kg'lık COAGADEX dozu, 16 gönüllüden 14'ünde çalışma sırasında idame ettirilmiştir. Diğer iki gönüllü, 30 IU/kg ve 33 IU/kg'a kadar doz kullanmıştır.

Koruyucu bir önlem olarak COAGADEX toplam 184 infüzyon olarak verilmiştir. İki kişide rutin profilaksi uygulanmıştır. Bir gönüllü 8 hafta boyunca haftada bir kez 28 IU/kg ve daha

sonra 5 aydan daha fazla bir süre iki haftada bir 25 IU/kg kullanmıştır. Diğer hasta 8.5 ay boyunca haftada bir 24.6 IU/kg kullanmıştır. Bu dönemde gönüllülerde kanama görülmemiştir.

Perioperatif tedavi için COAGADEX'in güvenilirliği ve etkililiği, hafif (n=2), orta (n=1) ve şiddetli (n=2) hastalığı olan toplam yedi cerrahi işlem geçiren 14-59 yaşlarındaki beş kişide değerlendirilmiştir.

Tüm cerrahi prosedürler için, cerrahi işlem sırasında ve sonrasında kan kaybının kontrolünde COAGADEX mükemmel olarak değerlendirilmiştir (cerrahi sonrası kanama yok, kan transfüzyonu gerekmemiştir ve kan kaybı 'beklenenden' fazla değildir). Büyük cerrahide hemostazı korumak için ortalama 13 infüzyon (2 ila 15 infüzyon arasında) ve 181 IU/kg ortalama kümülatif doz (45 ila 210 IU/kg arasında) gerekmiştir. Küçük cerrahide hemostazı korumak için ortalama 2.5 infüzyon (1 ila 4 arası infüzyon) ve 89 IU/kg (51 ila 127 IU/kg arasında) ortalama kümülatif doz kullanılmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Şiddetli veya orta düzeyde faktör X eksikliği (bazal FX:C <5 IU/dL) olan 16 gönüllü ile yapılan COAGADEX'in bir klinik çalışmasında, 25 IU/kg şeklindeki nominal bir dozun uygulanmasının ardından COAGADEX'in farmakokinetikleri değerlendirilmiştir. Farmakokinetik (PK) parametreleri, doz öncesi değerlerin çıkartılmasından sonra plazma faktör X:C aktivitesinden hesaplanmıştır.

### Emilim

Ortalama (%CV) maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) 0.504 (17.2) IU/mL'dir.

### Dağılım

İnsan koagülasyon faktörü X, büyük oranda vasküler kompartımanda tutulmaktadır: ortalama görünen dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) 56.3 (24.0) mL/kg'dır.

### Biyotransformasyon

Başlangıç vizitinde 16 gönüllü için FX:C için olan IR değerleri ile Tekrarlanan PK Değerlendirmesi (n=15) birleştirildiğinde, uygulanan IU/kg başına 2.07 IU/kg'lık genel bir geometrik ortalama IR ortaya çıkmıştır (n=31).

Artımlı geri kazanım için ortalama (%CV) 2.08 (18.1).

### Eliminasyon

Başlangıç vizitinde  $t_{1/2}$  değerleri ve Tekrar PK Değerlendirmesi birleştirildiğinde 29.36 saatlik genel bir geometrik ortalama  $t_{1/2}$  elde edilmiştir. Tüm PK parametreleri için tekrarlanan/başlangıç oranları %90 ila %110 aralığında olduğu için, Tekrar PK vizitinde (en az 6 ay sonra) FX:C'ye sistemik maruz kalma başlangıçtaki ile eşdeğerdir.

İnsan koagülasyon faktörü X'in ortalama (%CV) yarı ömrü 30.33 (22.8) saattir ve klerensi 1.35 (21.7) mL/kg/saat'tir.

COAGADEX ile ilgili diğer farmakokinetik parametreler şu şekildedir:

Ortalama (%CV) eğri altında kalan alan ( $AUC_{0-144saat}$ ) 17.1 (21.0) IU.saat/mL'dir.



### Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır fakat; COAGADEX'in farmakokinetik profili üzerinde cinsiyet veya renal/hepatik fonksiyonların beklenen bir etkisi yoktur.

### Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır fakat; COAGADEX'in farmakokinetik profili üzerinde yaşın beklenen bir etkisi yoktur.

### Pediyatrik popülasyon

12 yaşın altındaki çocuklarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Artımlı geri kazanım ile ilgili veriler sınırlıdır ancak 12 yaş ve üzerindeki hasta popülasyonunda görülenle benzer gibi görünmektedir.

### Uzun süreli kullanım

Uzun süreli kullanım ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekli ve tekrarlayan doz toksisitesi, trombojenisite ve lokal tolerans gibi konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak klinik olmayan veriler, COAGADEX'in insanlara yönelik özel bir tehlike oluşturmadığı göstermiştir.

İnsan plazma koagülasyon faktörü X (COAGADEX içinde yer aldığı şekliyle), endojen bir protein olduğu için genotoksisite, karsinojenisite ve üreme veya gelişimsel toksisiteyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit  
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)  
Disodyum fosfat dihidrat  
Sodyum klorür  
Sükroz

### Çözücü

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Sadece paket içinde verilen Transfer Cihazı (Mix2Vial™) kullanılarak sulandırılmalıdır.

### 6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırıldıktan sonra mikrobiyolojik açıdan ürün derhal kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kimyasal ve fiziksel kullanımda kararlılık, oda sıcaklığında (25°C +/-2°C'ye kadar) 1 saat boyunca gösterilmiştir.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklayınız.

DONDURMAYINIZ.

Orijinal ambalajında saklanır. Işıktan korumak için dış ambalajının içerisinde saklanır.

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan sonra saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Ürünün son kullanma tarihi etiketin üzerindedir.

Sterilize enjeksiyonluk su (Ph.Eur.), etiket üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra veya herhangi bir partiküllü madde belirtisi görülürse kullanılmamalıdır.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

COAGADEX, sterilize enjeksiyonluk su ile sulandırmak için liyofilize konsantre toz olarak nominal 500 IU insan koagülasyon faktör X içeren tek kullanımlık bir flakon olarak bulunmaktadır.

1 COAGADEX ambalajı şunları içerir:

İçerisinde 500 IU insan koagülasyon Faktör X bulunan 1 flakon. Flakonlar halobütil kauçuk tıpa ile kapatılmış, koparmalı polipropilen kapak ve alüminyum laklı kenar ile üst conta takılmış Tip I, Ph.Eur. camdır.

Çözücü (sterilize enjeksiyonluk su) içeren 5 mL'lik 1 flakon. Flakonlar halobütil kauçuk tıpa ve bir üst conta ile kapatılmış Tip I, Ph.Eur. camdır.

Ürünün sterilize enjeksiyonluk su ile iğnesiz, kolay ve güvenli bir şekilde sulandırılmasına imkan sağlayan 1 adet Transfer Cihazı (Mix2Vial™).







Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

### 6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

COAGADEX, sadece ürünle birlikte sağlanan Sterilize enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. 500 IU'lık sunum, 5 mL Sterilize enjeksiyonluk su kullanılarak sulandırılmalıdır.

COAGADEX veya Sterilize enjeksiyonluk su, kabın üzerinde yazılı son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır. Son kullanma tarihi, o ayın son günüdür.

COAGADEx ve Sterilize enjeksiyonluk su flakonu kapakları çıkarılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir (30°C'nin üstünde olmamalıdır).

	<p><b>1. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürün flakonunun kapağını çıkartın ve tıpanın tepesini alkollü mendil ile temizleyin.</li> <li>• Bu adımı steril su flakonu için tekrarlayın.</li> <li>• Transfer Cihazı ambalajının üzerindeki kılıfı sıyrın fakat cihazı ambalajdan çıkarmayın.</li> </ul>		<p><b>2. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfer Cihazının mavi ucunu su flakonu üzerine yerleştirin ve çıkıntı kısmı kauçuk tıpayı girene kadar ve yerine oturana kadar aşağıya doğru bastırın.</li> <li>• Transfer Cihazından plastik dış ambalajı çıkartın ve cihazın açığa çıkan ucuna dokunmamaya dikkat ederek, bu ambalajı atın.</li> </ul>
	<p><b>3. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cihaz takılı durumdayken, su flakonunu baş aşağı çevirin.</li> <li>• Transfer Cihazının şeffaf ucunu ürün flakonu üzerine yerleştirin ve çıkıntı kısmı kauçuk tıpayı girene kadar ve yerine oturana kadar aşağıya doğru bastırın.</li> </ul>		<p><b>4. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steril su, içindeki vakum yoluyla ürün flakonu içine çekilecektir.</li> <li>• Ürünün iyice karıştığından emin olmak için flakonu yavaşça sallayın. Flakonu çalkalamayın. Genellikle 1 dakikadan daha kısa sürede (en fazla 5 dakika) berrak veya hafif inci rengine benzer bir solüsyon elde edilmelidir.</li> </ul>
	<p><b>5. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boş su flakonunu ve mavi kısmı, saat yönü tersine çevirerek şeffaf kısımdan ayırın.</li> <li>• Şırınga pistonunu eklenmesi gereken su hacmine kadar çekerek, şırınga içine hava doldurun.</li> <li>• Şırıngayı beyaz filtreye takın. Şırınga içindeki havayı flakon içine ittirin.</li> </ul>		<p><b>6. Adım</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solüsyon flakonunu hemen ters çevirin, böylece bu solüsyon şırınga içine çekilecektir.</li> <li>• Dolu şırıngayı cihazdan ayırın.</li> <li>• Artık ürün uygulama için hazırdır. Uygulama için rutin güvenlik adımlarını izleyin.</li> </ul>

**Not:** Uygulanması gereken dozu elde etmek için birden fazla flakon kullanmanız gerekiyorsa, 1. ila 6. Basamakları flakondaki solüsyonu aynı şırıngaya çekerek tekrarlayın.

Ürün ile tedarik edilen Transfer Cihazı sterildir ve birden fazla kullanılmaz. Sulandırma işlemi tamamlandığında Transfer Cihazı, “delici madde atık kutusuna” atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

Çözelti, uygulandığı sırada berrak veya hafif opak olmalıdır. Bulanık olan veya tortu içeren çözeltiler kullanılmamalıdır. Sulandırılan ürünler, uygulanmadan önce partiküllü madde ve renk değişimi açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

COAGADDEX, sulandırdıktan sonra bir saat içinde kullanılmalıdır.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerde saklayın.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis Sağlık Ürünleri Danışmanlık ve Tic. A.Ş.  
Birlik Mahallesi 448.Cad. no:89/A 06610  
Çankaya/Ankara/ Türkiye  
Tel: 0312 49660 96  
Faks: 0312 496 60 97  
e-mail: info@vitalis.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/171

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:10.05.2023  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**