

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Cofact, 250 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Cofact, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: protrombinski kompleks, humani

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek Cofact (koncentrat 4 faktora koagulacije) je prašak i rastvarač za rastvor za injekciju koji sadrži humani protrombinski kompleks. Lek nominalno sadrži sledeću količinu internacionalnih jedinica (i.j) humanih faktora koagulacije:

	Lek Cofact 250 i.j. (faktor IX) (i.j.)	Lek Cofact, 500 i.j. (faktor IX) (i.j.)	Posle rekonstitucije (i.j./mL)
<i>Aktivne supstance</i>			
Faktor koagulacije II	140 - 350	280 - 700	14 - 35
Faktor koagulacije VII	70 - 200	140 - 400	7 - 20
Faktor koagulacije IX	250	500	25
Faktor koagulacije X	140 - 350	280 - 700	14 - 35
<i>Ostale aktivne supstance</i>			
Protein C	111 - 390	222 - 780	11 - 39
Protein S	10 - 80	20 - 160	1 - 8

Ukupan sadržaj proteina po bočici iznosi 130-350 mg (lek Cofact, 250 i.j.) ili 260-700 mg (lek Cofact, 500 i.j.). Specifična aktivnost faktora IX u ovom leku iznosi  $\geq 0.6$  i.j./mg..

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: lek sadrži 125-195 mmol/L natrijuma. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata na kontrolisanoj dijeti.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak je plavičaste boje.

Rastvarač: bistar i bezbojan.

Rekonstituisani rastvor je plavičast, bistar ili blago opalescentan.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Terapija krvarenja i perioperativna profilaksa krvarenja kod stečene deficijencije faktora koagulacije protrombinskog kompleksa, kao što je deficijencija prouzrokovana terapijom

antagonistima vitamina K, ili u slučaju predoziranja antagonistima vitamina K, kada je potrebna brza korekcija deficijencije.

- Terapija krvarenja i perioperativna profilaksa krvarenja kod urođene deficijencije bilo kog faktora koagulacije, zavisnih od vitamina K kada lek sa prečišćenim specifičnim koagulacionim faktorom nije dostupan.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

U nastavku su navedene samo opšte smernice za doziranje. Terapiju treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju poremećaja koagulacije. Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine poremećaja, mesta i obima krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Količinu i učestalost primene treba izračunati za svakog pacijenta pojedinačno. Intervali doziranja se moraju prilagoditi različitim cirkulacionim poluvremenima eliminacije pojedinih faktora koagulacije u protrombinskom kompleksu (videti odeljak 5.2). Potrebne individualne doze mogu se utvrditi samo na osnovu redovnog određivanja pojedinačnih vrednosti relevantnih faktora koagulacije u plazmi, ili na osnovu opštih testova za određivanje vrednosti protrombinskog vremena (protrombinsko vreme, engl. *international normalized ratio*, INR) i kontinuiranim praćenjem kliničkog stanja pacijenta.

U slučaju većih hirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije uz pomoć testova koagulacije (testovi za određivanje vrednosti specifičnih faktora koagulacije i/ili opšti testovi za određivanje vrednosti protrombinskog kompleksa).

### Krvarenje i perioperativna profilaksa krvarenja tokom terapije antagonistima vitamina K:

Doza će zavistiti od vrednosti INR-a pre terapije, ciljne vrednosti INR-a i telesne mase. U sledećoj tabeli navedene su približne doze potrebne za korekciju INR-a pri različitim početnim vrednostima INR-a.

Tabela doza predstavlja samo opšti vodič za doziranje i ne može da zameni procenu doza za svakog pacijenta pojedinačno i pažljivo praćenje vrednosti INR-a i drugih parametara koagulacije tokom terapije.

#### Preporučene doze leka Cofact-a u mL da se postigne ciljna vrednost INR ≤ 2,1

Početna vrednost INR \ Telesna masa	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

#### Preporučene doze leka Cofact-a u mL da se postigne ciljna vrednost INR ≤ 1,5

Početna vrednost INR \ Telesna masa	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

Doze su izračunate na osnovu koncentracije faktora IX u leku Cofact, zbog njegovog relativno kratkog poluvremena eliminacije i niskog prinosa posle infuzije u poređenju sa drugim faktorima koagulacije u protrombinskom kompleksu. Pretpostavlja se da je srednja koncentracija faktora IX u plazmi  $\geq 30\%$  dovoljna da se postigne vrednost INR od  $\leq 2,1$ , a ako je koncentracija u plazmi  $\geq 60\%$  dovoljna je da se postigne vrednost INR  $\leq 1,5$ . Izračunate količine su zaokruživane na svakih 10 mL i podešene na gornju granicu od 60 ili 100 mL ukupno (videti prethodne tabele). Ciljne preporučene INR vrednosti su holandske (*Federation of Dutch Thrombosis Services*) i iste su, ili istog reda, kao engleske ili nemačke preporuke.

Korekcija poremećaja hemostaze prouzrokovanog antagonistima vitamina K traje približno 6-8 sati. Međutim, vitamin K, ukoliko se primeni istovremeno, obično postiže svoje dejstvo u roku od 4-6 sati. Zato, obično nije potrebno ponavljanje terapije humanim protrombinskim kompleksom ukoliko je bio primenjen vitamin K.

Praćenje vrednosti INR-a tokom terapije je obavezno zbog toga što su ove preporuke empirijske, a *recovery* (oporavak) i trajanje efekta mogu varirati.

### **Krvarenje i perioperativna profilaksa kod kongenitalne deficijencije bilo kojih faktora koagulacije zavisnih od vitamina K, kada lek sa specifičnim koagulacionim faktorom nije dostupan:**

Izračunavanje potrebne doze za terapiju se zasniva na empirijskom saznanju da približno 1 i.j. faktora VII ili faktora IX po kg telesne mase povećava plazmatsku aktivnost faktora VII ili IX za 0,01 i.j./mL, 1 i.j. faktora II po kg telesne mase povećava plazmatsku aktivnost faktora II za 0,02 i.j./mL i 1 i.j. faktora X za 0,017 i.j./mL.

Doza specifičnog faktora izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su u skladu sa važećim standardom Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) za svaki pojedini faktor. Aktivnost specifičnog koagulacionog faktora u plazmi izražava se ili kao procenat (u odnosu na normalnu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za specifičan faktor koagulacije).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora koagulacije je ekvivalentna količini u jednom mililitru normalne humane plazme.

Na primer, izračunavanje potrebne doze faktora X se bazira na empirijskom saznanju da jedna internacionalna jedinica (i.j.) faktora X po kilogramu telesne mase povećava aktivnost faktora X u plazmi za 0,017 i.j./mL. Potrebna doza se određuje prema sledećoj formuli:

**Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeno povećanje faktora X (i.j./mL) x 60**

Pri čemu 60 (mL/kg) predstavlja recipročnu vrednost procenjene vrednosti oporavka.

#### Način primene

Za uputstvo za rekonstituciju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Lek Cofact treba primenjivati intravenskim putem.

Preporučuje se da se rekonstituisani lek primenjuje brzinom od približno 2 mL po minuti.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Potrebno je potražiti savet lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju poremećaja koagulacije.

Kod pacijenata sa stečenom deficijencijom faktora zavisnih od vitamina K (npr. indukovanom terapijom antagonistima vitamina K), lek Cofact se treba primenjivati samo kada je neophodna brza korekcija vrednosti protrombinskog kompleksa, npr. kod značajnih krvarenja ili kod hitne hirurške

intervencije. Smanjenje doze antagonistice vitamina K i/ili primena vitamina K obično su dovoljni u ostalim slučajevima.

Pacijenti koji primaju antagonistice vitamina K mogu imati postojeće hiperkoagulabilno stanje, koje bi infuzija koncentrata protrombinskog kompleksa mogla pogoršati.

Kod kongenitalne deficijencije bilo kog faktora zavisnog od vitamina K, potrebno je koristiti lek koji sadrži specifičan faktor koagulacije, ukoliko je dostupan.

Ukoliko se jave alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa, injekciju/infuziju treba odmah prekinuti. U slučaju šoka, treba primeniti standardnu medicinsku terapiju šoka.

Standardne mere za sprečavanje infekcija koje su posledica primene lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, *skrining* pojedinačnih donacija i zbirnih uzoraka plazme na specifične markere infekcije i uključivanje efikasnih koraka u procesu proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos tome, kod primene lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

Preduzete mere se smatraju efikasnim za viruse sa omotačem, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV) i za virus bez omotača HAV. Preduzete mere imaju ograničenu vrednost protiv drugih virusa bez omotača kao što je Parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (infekcija fetusa) i kod osoba sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Kod pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju lekove sa protrombinskim kompleksom poreklom iz humane plazme preporučuje se odgovarajuća vakcinacija (hepatitis A i B).

Prilikom svake primene leka Cofact kod pacijenta, strogo se preporučuje da se zabeleži naziv i broj serije leka u cilju održavanja veze između pacijenta i serije leka.

Kada pacijenti, bilo sa kongenitalnom ili sa stečenom deficijencijom primaju humani protrombinski kompleks, postoji rizik od tromboze ili diseminovane intravaskularne koagulacije, naročito sa ponavljanim dozama. Taj rizik može da bude veći kod terapije izolovane deficijencije faktora VII, jer se tada drugi faktori koagulacije zavisni od vitamina K, koji imaju duže poluvremena eliminacije, mogu akumulirati do vrednosti koji su znatno veće od normalnih.

Pacijente koji su primili humani protrombinski kompleks treba pažljivo pratiti da bi se uočili znakovi ili simptomi intravaskularne koagulacije ili tromboze. Zbog rizika od tromboembolijskih komplikacija, prilikom primene humanog protrombinskog kompleksa potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću, oboljenjem jetre, peri- i post-operativnih pacijenata, novorođenčadi ili pacijenata pod rizikom od tromboembolijskih događaja ili diseminovane intravaskularne koagulacije. U svakoj od ovih situacija, potrebno je odmeriti potencijalnu korist terapije u odnosu na rizike od ovih komplikacija.

Nema dostupnih podataka o primeni leka Cofact u slučaju perinatalnog krvarenja novorođenčadi usled deficijencije vitamina K.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Lekovi sa humanim protrombinskim kompleksom neutrališu dejstvo terapije antagonistima vitamina K, ali nisu poznate interakcije sa drugim lekovima.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i laktacija**

Nije ustanovljena bezbednost primene humanog protrombinskog kompleksa tokom trudnoće i tokom dojenja.

Ispitivanja na životinjama nisu pogodna za procenu bezbednosti u odnosu na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Zato, humani protrombinski kompleks treba koristiti tokom trudnoće i dojenja samo ukoliko je to jasno indikovano.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

*Poremećaji imunskog sistema:*

Supstitucionna terapija retko može dovesti do stvaranja cirkulišućih antitela koja inhibiraju jedan ili više faktora humanog protrombinskog kompleksa. Ukoliko dođe do pojave ove inhibicije, to stanje će se manifestovati kao slab klinički odgovor na primenjenu terapiju.

Alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa su bile zabeležene veoma retko.

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Porast telesne temperature nije zabeležen.

*Vaskularni poremećaji:*

Nakon primene humanog protrombinskog kompleksa postoji rizik od tromboembolijskih epizoda (videti odeljak 4.4).

Za bezbednosne aspekte vezano za transmisiju agenasa, videti odeljak 4.4.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Primena velikih doza leka sa humanim protrombinskim kompleksom bila je povezana sa slučajevima infarkta miokarda, diseminovane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i embolije pluća. Zato, rizik od pojave tromboembolijskih komplikacija ili diseminovane intravaskularne koagulacije je povećan u slučaju predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antihemoragici, faktori koagulacije krvi

**ATC šifra:** B02BD01

Faktori koagulacije II, VII, IX i X, koji se sintetišu u jetri uz pomoć vitamina K, obično se nazivaju protrombinski kompleks. Kao dodatak faktorima koagulacije lek Cofact sadrži inhibitore koagulacije zavisne od vitamina K - Protein C i Protein S.

Faktor VII je zimogen aktivnog serin proteaza faktora VIIa, pomoću koga dolazi do započinjanja spoljašnjeg puta koagulacije krvi. Kompleks tkivnog tromboplastinskog faktora i faktora VIIa aktivira faktore koagulacije X i IX, pri čemu dolazi do stvaranja faktora IXa i Xa. Daljom aktivacijom koagulacione kaskade aktivira se protrombin (faktor II) koji se zatim transformiše u trombin. Delovanjem trombina, fibrinogen se prevodi u fibrin, što rezultira formiranjem ugruška. Normalno stvaranje trombina takođe je od vitalnog značaja za funkciju trombocita, kao deo primarne hemostaze. Izolovana teška deficijencija faktora VII dovodi do smanjenog stvaranja trombina i sklonosti ka krvarenju zbog poremećaja stvaranja fibrina i poremećaja primarne hemostaze. Izolovana deficijencija faktora IX je jedna od klasičnih hemofilija (hemofilija tip B). Izolovana deficijencija faktora II ili faktora X je veoma retka, ali u teškom obliku dovodi do sklonosti ka krvarenju sličnoj onoj koja se javlja kod klasične hemofilije.

Ostale supstance, inhibitori koagulacije Protein C i Protein S se takođe sintetišu u jetri. Kofaktor protein S pojačava biološku aktivnost proteina C.

Aktivirani protein C inhibira koagulaciju tako što inaktivira faktore koagulacije Va i VIIIa. Protein S kao kofaktor Proteina C podržava inaktivaciju koagulacije. Deficijencija Proteina C je udružena sa povećanim rizikom od tromboze.

Stečena deficijencija koagulacionih faktora zavisnih od vitamina K se javlja tokom terapije sa antagonistima vitamina K. Ukoliko deficijencija postane teška, dolazi do teške sklonosti ka krvarenju, koju više karakterišu retroperitonealna ili cerebralna krvarenja nego krvarenja u mišićima i zglobovima. Teška insuficijencija jetre takođe dovodi do značajnog pada faktora koagulacije zavisnih od vitamina K i do kliničke sklonosti ka krvarenju, a to stanje je, međutim, često kompleksno zbog istovremene intravaskularne koagulacije niskog stepena, malog broja trombocita, deficijencije inhibitora koagulacije i poremećene fibrinolize.

Primena humanog protrombinskog kompleksa dovodi do povećanja vrednosti faktora koagulacije u plazmi zavisnih od vitamina K i može privremeno korigovati poremećaj koagulacije kod pacijenata sa deficijencijom jednog ili više ovih faktora.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Lek Cofact je namenjen za intravensku primenu.

U literaturi su opisane sledeće informacije o poluvremenu eliminacije četiri faktora koagulacije, prisutna u leku Cofact:

<u>Faktor koagulacije</u>	<u>Poluvreme eliminacije</u>
Faktor II	40-60 sati
Faktor VII	4-6 sati
Faktor IX	18-25 sati
Faktor X	30-60 sati

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema eksperimentalnih studija na životinjama izvedenih sa lekom Cofact, osim jedne studije na pacovima o mogućem hipotenzivnom dejstvu (za koje je dokazano da ne postoji).

Izvedene su toksikološke studije na eksperimentalnim životinjama sa TNBP-om i Tween-om 80. Lek Cofact sadrži ne više od 0,4 mikrograma TNBP po i.j. faktora IX i ne više od 4 mikrograma Tween 80 po i.j. faktora IX. Kada se lek Cofact koristi u preporučenoj dozi količine TNBP i Tween-a 80 koje pacijent prima, ostaju dosta ispod vrednosti za koje je u eksperimentima na životinjama dokazan štetan uticaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Prašak:*

- natrijum-hlorid;
- natrijum-citrat dihidrat;
- antitrombin.

*Rastvarač:*

- voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Lek Cofact je kompatibilan sa polipropilenskim materijalom. Moguća je pojava neuspeha terapije kao posledica adsorpcije faktora koagulacije na unutrašnju površinu opreme za injekciju/infuziju druge vrste.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je potvrđena do 3 sata na temperaturi od 15 do 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ovaj lek može se čuvati u okviru navedenog roka upotrebe na kutiji i bočicama na temperaturi do 25°C jednokratno u trajanju najviše do 6 meseci. Ukoliko se u tom roku ne upotrebi, mora se odbaciti.

Kada se lek jednom izvadi iz frižidera ne sme se vraćati u frižider. Datum kada je lek izvađen na sobnu temperaturu mora da bude označen na pakovanju.

Za uslove čuvanja posle rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

*Cofact, 250 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak:

Bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 20 mL, zatvorena crvenim brombutil gumenim čepom obloženim silikonskim uljem i aluminijumskom kapicom sa sigurnosnim *flip-off* zatvaračem.

za rastvarač:

Bočica sa 10 mL vode za injekcije od borsilikatnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena sivim brombutil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa *flip-off* zatvaračem od polipropilena.

Cofact, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak:

Bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip II, zapremine 50 mL, zatvorena crvenim brombutil gumenim čepom obloženim silikonskim uljem i aluminijumskom kapicom sa sigurnosnim *flip-off* zatvaračem.

za rastvarač:

Bočica sa 20 mL vode za injekcije od borsilikatnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zatvorena sivim brombutil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa *flip-off* zatvaračem.

Spoljašnje pakovanju leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi

- 1 staklena bočica sa praškom za rastvor za injekciju
- 1 staklena bočica sa rastvaračem (voda za injekciju)
- 1 transfer igla i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

*Rastvaranje*

Prašak rastvoriti u propisanoj zapremini vode za injekcije. Ukoliko se čuva na temperaturi od 2 do 8°C, potrebno je da se bočice leka Cofact i vode za injekcije dovedu na sobnu temperaturu (od 15 do 25°C) pre rastvaranja leka.

*Procedura po kojoj se koristi igla za transfer*

1. Ukloniti zaštitni plastični zatvarač sa bočice koja sadrži vodu za injekcije i sa bočice koja sadrži prašak.
2. Dezinfikovati gumene čepove od obe bočice komadom gaze natopljenom sa 70% alkoholom.
3. Ukloniti zaštitni poklopac sa jednog kraja transfer igle i ubaciti iglu u bočicu koja sadrži vodu za injekcije. Tada ukloniti zaštitni poklopac sa drugog kraja transfer igle, okrenuti bočicu sa transfer iglom nadole i odmah ubaciti slobodnu iglu u bočicu koja sadrži prašak.
4. Negativan pritisak u bočici koja sadrži prašak će dovesti do toga da voda za injekcije bude usisana u bočicu. Preporuka: dok voda za injekcije teče, bočica sa praškom treba da se drži pod nagibom da bi voda mogla da teče duž zidova bočice. Ovo će pomoći da se prašak brže rastvori. Čim sva voda istekne, ispražnjena bočica i transfer igla se uklanjaju odjednom.

Da bi se ubrzao proces rastvaranja, bočicu blago okretati i, ako je potrebno, zagrejati na 30°C. Bočicu nikada ne mućkati niti zagrevati iznad temperature od 37°C. Ukoliko se bočica zagreva u vodenom kupatilu, treba voditi računa da voda ne dođe u kontakt sa zaštitnim zatvaračem i/ili gumenim čepom. Po pravilu, suva supstanca treba da se potpuno rastvori u roku od 10 minuta i formira plavo obojen rastvor: plava boja potiče od prisustva plazma proteina ceruloplazmina.

Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Ne koristiti rastvor koji je замуćen ili sadrži čestice. Pre primene rastvor vizuelno pregledati na prisustvo čestica ili promenu boje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

CORAPHARM D.O.O.  
Filipa Kljajića 37  
Sombor

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Cofact, 250 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:  
000461119 2023

Cofact, 500 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:  
000461129 2023

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 05.08.2025.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2025.