ARTWORK	KALBE
Packaging name	Coseven Brochure
Packaging code	-
Previous code	-

Coseven
Eptacog alfa

powder and solvent for solution for injection

kode kemasan

Composition
Each vial contains eptacog alfa (activated) 1.2 mg (corresponds to 60 KIU).

1 KIU equals to 1,000 IU (International Units).
Eptacog alfa (activated) is recombinant coagulation factor VIIa (rFVIIa) with a molecular mass of approximately 50,000 Daltons produced in baby hamster kidney cells (BHK cells) by recombinant DNA technology.

Pharmaceutical form
Powder and solvent for solution for injection.
White lyophilised powder. Solvent: clear colourless solution. The reconstituted solution has a pH of approximately 6.0.

List of excipients
Powder
Sodium chloride, calcium chloride dihydrate, glycylglycine, polysorbate 80, D-mannitol.
Solvent
Water for injections.

Mechanism of action
Coseven contains activated recombinant coagulation factor VII. The mechanism of action includes the binding of factor VIIa to exposed tissue factor. This complex activates factor IX into factor IXa and factor X into factor Xa, leading to the initial conversion of small amounts of prothrombin into thrombin. Thrombin leads to the activation of platelets and factors V and VIII at the site of injury and to the formation of the haemostatic plug by converting fibrinogen into fibrin. Pharmacological doses of rFVIIa activate factor X directly on the surface of activated platelets, localised to the site of injury, independently of tissue factor. This results in the conversion of prothrombin into large amounts of thrombin independently of tissue factor. Accordingly, the pharmacodynamic effect of factor VIIa gives rise to an increased local formation of factor Xa, thrombin and fibrin.
A theoretical risk for the development of systemic activation of the coagulation system in patients suffering from underlying diseases predisposing them to DIC cannot be totally excluded.

Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD)
A randomized, double-blind, controlled, single-center, phase I study was performed in healthy volunteers to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of Coseven in comparison with reference product. Adult healthy male subjects received either 30 µg/kg or 90 µg/kg or 120 µg/kg doses of Coseven and reference product. Between first and second product there was a wash out period of two weeks. AUCt and Cmax of pharmacokinetic were similar across the two groups. Geometrical mean ratio (GMR) of AUCt was 1.01 between Coseven and reference product 30 µg/kg [CI 90%: 97.53-105.07]. GMR of Cmax was 1.00 between Coseven and reference product 30 µg/kg [CI 90%: 97.38-104.01]. GMR of AUCt was 1.00 between Coseven and reference product 90 µg/kg [CI 90%: 98.81-101.20]. GMR of Cmax was 0.98 between Coseven and reference product 90 µg/kg [CI 90%: 95.34-99.93]. GMR of AUCt was 1.02 between Coseven and reference product 120 µg/kg [CI 90%: 100.82-103.39]. GMR of Cmax was 1.01 between Coseven and reference product 120 µg/kg [CI 90%: 99.67-103.89].
In addition, AUCt and Cmax of D-dimer as pharmacodynamics were similar across the two groups and were in the 0.80-1.25 equivalence criteria. GMR of AUCt was 1.00 between Coseven and reference product 30 µg/kg [CI 90%: 96.77-103.63]. GMR of Cmax was 0.99 between Coseven and reference product 30 µg/kg [CI 90%: 94.64-104.55]. GMR of AUCt was 0.97 between Coseven and reference product 90 µg/kg [CI 90%: 94.48-99.43]. GMR of Cmax was 0.96 between Coseven and reference product 90 µg/kg [CI 90%: 91.98-99.37]. GMR of AUCt was 0.99 between Coseven and reference product 120 µg/kg [CI 90%: 94.72-102.82]. GMR of Cmax was 0.99 between Coseven and reference product 120 µg/kg [CI 90%: 93.26-105.43].
Other pharmacokinetics secondary endpoints have no significant difference between two treatment groups ($p > 0.05$). The 90% CIs for the GMRs of AUCinf and Cmax for all of these primary and secondary endpoints were within the prespecified standard PK PD equivalence criteria of 0.80 to 1.25.
There were no deaths, serious adverse events (AEs) or severe AEs and no AEs possibly or probably related to study medications. Hypotension and headache were the most frequent adverse events. All subjects recovered without treatment. No adverse events were reported during follow-up period. The number and type of adverse events were comparable with no significant difference between the two products.
All of the immunogenicity samples were negative and this confirms similar safety profile of two products.

Efficacy
In order to establish the efficacy and biosimilar nature of Coseven to reference product in the treatment of congenital factor VII (FVII) deficiency, patients received either agent at 30 mg/kg, intravenously per week for 4 weeks, in a randomized fashion. The primary aim was to compare FVII:coagulation activity (FVII:C), 20 minutes after recombinant activated FVII (rFVIIa) injection, in the 2 groups. A secondary measure was self-reported bleeding. The median interquartile baseline range of the plasma level of activated FVII (FVIIa) activity in the 2 groups was 1.6 (1.1-14.0) IU/dL and 5.0 (1.1-25.5) IU/dL. All patients achieved levels of FVIIa (FVII:C) > 30 IU/dL, 20 minutes after the injection of rFVIIa. There was no difference in levels of FVII:C 20 minutes after rFVIIa injection between the 2 groups in each of the 4 weeks of treatment ($p > 0.05$). Bleeding was similar between the 2 groups, with a comparable decrease in severity and frequency compared to the last month prior to treatment. Coseven is similar to reference product in increasing postinjection FVIIa activity as well as in clinical safety and efficacy.

A double-blind, prospective, randomized, multicenter study compared the efficacy of Coseven with reference product to control bleeding episodes in patients with hemophilia A with inhibitors. Sixty-six patients were randomized into 2 groups, with 4 consecutive block randomization. These groups received Coseven and reference product dosages of 90 to 120 µg/kg intravenously every 2 hours. Median (interquartile range) level of factor VIII (FVIII) inhibitor in groups A and B was 15.0 and 19.0 Bethesda Unit (BU) preadministration. Bleeding onset in group A was 1246 ± 1104 minutes and in group B was 2301 ± 1693 minutes ($p= 0.311$). The Kavakli global response scores ($p= 0.484$) and treatment success rate ($p= 0.616$) was comparable in both the groups. The side effects in groups A (9.7%) and B (2.9%) were comparable ($p= 0.335$). Coseven is found to be as effective as reference product in the treatment of acute joint bleeding in patients with hemophilia with inhibitors.

Indications
Coseven is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups:
- In patients with congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 BU.
- In patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration.
- In patients with acquired haemophilia.
- In patients with congenital factor VII deficiency.
- In patients with Glanzmann's thrombasthenia with antibodies to GP IIb – IIIa and/or HLA and with past or present refractoriness to platelet transfusions.

Contraindications
Hypersensitivity to the active substance, to any of the excepients listed in List of excipients, or to mouse, hamster or bovine protein.

Posology and method of administration
Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and/or bleeding disorders.
Dosage
Haemophilia A or B with inhibitors or expected to have a high anamnestic response.
Dose
Coseven should be given as early as possible after the start of a bleeding episode. The recommended initial dose, administered by intravenous bolus injection, is 90 µg per kg body weight. Following the initial dose of Coseven, further injections may be repeated. The duration of treatment and the interval between injections will vary with the severity of the haemorrhage, the invasive procedures or surgery being performed.
Dosing in children
Current clinical experience does not warrant a general differentiation in dosing between children and adults, although young children have faster clearance than adults. Therefore, higher doses of rFVIIa may be needed in paediatric patients to achieve similar plasma concentrations as in adult patients.
Dose interval
Initially 2-3 hours to obtain haemostasis.
If continued therapy is needed, the dose interval can be increased successively once effective haemostasis is achieved to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged as being indicated.
Mild to moderate bleeding episodes (including home therapy)
Early intervention has been shown to be efficacious in the treatment of mild to moderate joint, muscle and mucocutaneous bleeds. Two dosing regimens can be recommended:
1) Two to three injections of 90 µg per kg body weight administered at three-hour intervals. If further treatment is required, one additional dose of 90 µg per kg body weight can be administered.
2) One single injection of 270 µg per kg body weight.

The duration of home therapy should not exceed 24 hours.
There is no clinical experience with administration of a single dose of 270 µg per kg body weight in elderly patients.
Serious bleeding episodes
An initial dose of 90 µg per kg body weight is recommended and could be administered on the way to the hospital where the patient is usually treated. The following dose varies according to the type and severity of the haemorrhage. Dosing frequency should initially be every second hour until clinical improvement is observed. If continued therapy is indicated, the dose interval can then be increased to 3 hours for 1-2 days. Thereafter, the dose interval can be increased successively to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged as being indicated. A major bleeding episode may be treated for 2-3 weeks but can be extended beyond this if clinically warranted.
Invasive procedure/surgery
An initial dose of 90 µg per kg body weight should be given immediately before the intervention. The dose should be repeated after 2 hours and then at 2-3 hour intervals for the first 24-48 hours depending on the intervention performed and the clinical status of the patient. In major surgery, the dose should be continued at 2-4 hour intervals for 6-7 days. The dose interval may then be increased to 6-8 hours for another 2 weeks of treatment. Patients undergoing major surgery may be treated for up to 2-3 weeks until healing has occurred.

Acquired haemophilia
Dose and dose interval
Coseven should be given as early as possible after the start of a bleeding episode. The recommended initial dose, administered by intravenous bolus injection, is 90 µg per kg body weight. Following the initial dose of Coseven, further injections may be given if required. The duration of treatment and the interval between injections will vary with the severity of the haemorrhage, the invasive procedures or the surgery being performed.
The initial dose interval should be 2-3 hours. Once haemostasis has been achieved, the dose interval can be increased successively to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged to be indicated.

Factor VII deficiency
Dose, dose range and dose interval
The recommended dose range for treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures is 15-30 µg per kg body weight every 4-6 hours until haemostasis is achieved. Dose and frequency of injections should be adapted to each individual.

Glanzmann's thrombasthenia
Dose, dose range and dose interval
The recommended dose for treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures is 90 µg per kg body (range 80-120 µg per kg body weight) at intervals of two hours (1.5-2.5 hours). At least three doses should be administered to secure effective haemostasis. The recommended route of administration is bolus injection as lack of efficacy may appear in connection with continuous infusion. For those patients who are not refractory, platelets are the first line treatment for Glanzmann's thrombasthenia.

Method of administration
Reconstitute the powder with the solvent and slowly administer as an intravenous bolus injection over 2-5 minutes.
Coseven should not be mixed with infusion solution or be given in a drip.
After reconstitution, chemical and physical stability has been demonstrated for 6 hours at 25ºC and 24 hours at 5ºC. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, storage time and storage conditions prior to use are the responsibility of the user, and should not be longer than 24 hours at 2-8ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Monitoring of treatment – laboratory tests
There is no requirement for monitoring rFVIIa therapy. Severity of bleeding condition and clinical response to rFVIIa administration must guide dosing requirements. After administration of rFVIIa, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) have been shown to shorten, however no correlation has been demonstrated between PT and aPTT and clinical efficacy of rFVIIa.

Special warnings and precautions for use
In pathological conditions in which tissue factor may be expressed more extensively than considered normal, there may be a potential risk of development of thrombotic events or induction of disseminated intravascular coagulation (DIC) in association with rFVIIa treatment. Such situations may include patients with advanced atherosclerotic disease, crush injury, septicaemia or DIC. Because of the risk of thromboembolic complications, caution should be exercised when administering rFVIIa to patients with a history of coronary heart disease, to patients with liver disease, to patients undergoing major surgery, to neonates, or to patients at risk of thromboembolic phenomena or disseminated intravascular coagulation. In each of these situations, the potential benefit of treatment with rFVIIa should be weighed against the risk of these complications.

As recombinant coagulation factor VIIa, Coseven may contain trace amounts of mouse IgG, bovine IgG and other residual culture proteins (hamster and bovine serum proteins), the remote possibility exists that patients treated with the product may develop hypersensitivity to these proteins. In such cases, treatment with antihistamines IV should be considered.

If allergic or anaphylactic-type reactions occur, the administration should be discontinued immediately. In case of anaphylactic shock, standard medical treatment for shock should be implemented. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions. If such symptoms occur, the patient should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician.

In case of severe bleeds, the product should be administered in hospitals preferably specialised in treatment of haemophilia patients with coagulation factor VIII or IX inhibitors, or if not possible, in close collaboration with a physician specialised in haemophilia treatment.

If bleeding is not kept under control, hospital care is mandatory. Patients/carers should inform the physician/supervising hospital at the earliest possible opportunity about all usages of rFVIIa. Factor VII deficient patients should be monitored for prothrombin time and factor VII coagulant activity before and after administration of rFVIIa. In case the FVIIa activity fails to reach the expected level or bleeding is not controlled after treatment with the recommended doses, antibody formation may be suspected and analysis for antibodies should be performed. Thrombosis has been reported in FVII deficient patients receiving rFVIIa during surgery but the risk of thrombosis in factor VII deficient patients treated with rFVIIa is unknown, see mechanism of action.

Drug interactions
The risk of potential interaction between rFVIIa and coagulation factor concentrates is unknown. Simultaneous use of prothrombin complex concentrates, activated or not, should be avoided.

Anti-fibrinolytics have been reported to reduce blood loss in association with surgery in haemophilia patients, especially in orthopedic surgery and surgery in regions rich in fibrinolytic activity, such as the oral cavity. Experience with concomitant administration of anti-fibrinolytics and rFVIIa treatment is, however, limited.

It is not recommended to combine rFVIIa and rFXIII. There are no clinical data available on the interaction between rFVIIa and rFXIII.

Fertility, pregnancy and lactation
Pregnancy
As a precautionary measure it is preferable to avoid the use of rFVIIa during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies within approved indications indicate no adverse effects of rFVIIa on pregnancy or on the health of the foetus/new-born child. To date, no other relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development.
Lactation
It is unknown whether rFVIIa is excreted in human breast milk. The excretion of rFVIIa in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with rFVIIa should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of rFVIIa therapy to the woman.
Fertility
No indication that rFVIIa has a harmful effect on male or female fertility.

Effects on ability to drive and use machines
No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

Undesirable effects
The frequencies of both serious and non-serious adverse drug reactions are listed by system organ classes below.

Blood and lymphatic system
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Disseminated intravascular coagulation (DIC) and related laboratory findings including elevated levels of D-dimer and decreased levels of AT, see **special warnings and precautions for use**
- Coagulopathy

Immune system disorders
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Hypersensitivity (see **contraindications and special warnings and precautions for use**)

Not known
- Anaphylactic reaction

Nervous system disorders
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Headache

Vascular disorders
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Arterial thromboembolic events: (myocardial infarction, cerebral infarction, cerebral ischaemia, cerebral artery occlusion, cerebrovascular accident, renal artery thrombosis, peripheral ischaemia, peripheral arterial thrombosis and intestinal ischaemia)
- Angina pectoris

Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Venous thromboembolic events: (deep vein thrombosis, thrombosis at IV site, pulmonary embolism, thromboembolic events of the liver including portal vein thrombosis, renal vein thrombosis, thrombophlebitis, superficial thrombophlebitis and intestinal ischaemia)

Not known
- Intracardiac thrombus

Gastrointestinal disorders
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Nausea

Skin and subcutaneous disorders
Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Rash (including allergic dermatitis and rash erythematous)
- Pruritus and urticaria

Not known
- Flushing
- Angioedema

General disorders and administration site conditions
Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Therapeutic response decreased*
- Pyrexia

Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Injection site reaction including injection site pain

Investigations
Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
- Increased fibrin degradation products
- Increased of alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and prothrombin

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Adverse drug reaction reported post-marketing only are presented with a frequency of not known.
*Lack of efficacy (therapeutic response decreased) has been reported. It is important that the dosage regimen of rFVIIa is compliant with the recommended dosage as stated in dosage. Thromboembolic events may lead to cardiac arrest.

Patients with acquired haemophilia
Certain adverse drug reactions were reported more frequently (1% based on treatment episodes): arterial thromboembolic events (cerebral artery occlusion, cerebrovascular accident), venous thromboembolic events (pulmonary embolism and deep vein thrombosis), angina pectoris, nausea, pyrexia, erythematous rash and investigation of increased levels of fibrin degradation products.

Inhibitory antibody formation
There have been no confirmed reports of inhibitory antibodies against rFVIIa or FVII in patients with haemophilia A or B. Development of inhibitory antibodies to rFVIIa has been reported in patients with congenital FVII deficiency. Risk factors that may have contributed to antibody development including previous treatment with human plasma and/or plasma-derived factor VII, severe mutation of FVII gene, and overdose of rFVIIa, were present. Patients with factor VII deficiency treated with rFVIIa should be monitored for factor VII antibodies.

Thromboembolic events
When rFVIIa is administered to patients outside approved indications, arterial thromboembolic events are common (≥ 1/100 to < 1/10). Safety and efficacy of rFVIIa have not been established outside the approved indications and therefore rFVIIa is not recommended.

Overdose
A few cases of overdose have been reported in patients with haemophilia. The only complication reported in connection with an overdose was a slight transient increase in blood pressure in a 16-year-old patient receiving 24 mg rFVIIa instead of 5.5 mg. No cases of overdose have been reported in patients with acquired haemophilia or Glanzmann's thrombasthenia.
In patients with factor VII deficiency, where the recommended dose is 15-30 µg/kg rFVIIa, one episode of overdose has been associated with a thrombotic event (occipital stroke) in an elderly (> 80 years) male patient treated with 10-20 times the recommended dose. In addition, the development of antibodies against rFVIIa and FVII has been associated with overdose in one patient with factor VII deficiency.
The dose schedule should not be intentionally increased above the recommended doses due to the absence of information on the additional risk that may be incurred.

Special precautions for storage
Store powder and solvent at 2-8°C.
Store powder and solvent in the outer carton in order to protect from light.
Do not freeze.

Presentation
Each Coseven package contains:
1 vial of powder for solution for injection
1 vial of solvent (sterile water for injection)
1 alcohol swab
1 syringe

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufacturing process of this product has any contact with porcine-derived substance.

ARYOGEN آریوژن فارمد
DANKOS A Kalbe Company

Manufactured by : **AryoGen Pharmed, Alborz - Iran**
Imported by : **PT DANKOS FARMA, Jakarta - Indonesia**

DISETUJUI BPOM 29/03/2021

ID REG : EREG10023711900024

Coseven
Eptacog alfa

serbuk dan pelarut untuk injeksi

Komposisi
Setiap vial mengandung eptacog alfa (teraktivasi) 1,2 mg (setara dengan 60 KIU).

1 KIU setara dengan 1.000 IU (Internasional Unit)
Eptacog alfa (teraktivasi) adalah faktor VIIa rekombinan (rFVIIa) dengan berat molekul sekitar 50.000 Dalton yang dihasilkan dari sel-sel *baby hamster kidney* (BHK) dengan teknologi DNA rekombinan.

Bentuk sediaan
Serbuk dan pelarut untuk larutan injeksi.
Serbuk liofilisasi berwarna putih. Pelarut: larutan jernih tidak berwarna. Larutan yang telah direkonstitusi memiliki pH sekitar 6,0.

Daftar pembawa
Serbuk
Sodium chloride, calcium chloride dihydrate, glycylglycine, polysorbate 80, D-mannitol.
Pelarut
Water for injections.

Mekanisme kerja
Coseven mengandung faktor VII rekombinan teraktivasi. Mekanisme kerjanya adalah melalui ikatan faktor VIIa dengan faktor jaringan yang terpajan. Kompleks ini mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IXa dan faktor X menjadi faktor Xa, sehingga menyebabkan konversi awal sejumlah kecil protrombin menjadi trombin. Trombin menyebabkan aktivasi trombosit dan faktor V dan VIII pada tempat luka dan pembentukan sumbatan hemostasis dengan mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Dosis farmakologi rFVIIa mengaktifkan faktor X secara langsung pada permukaan trombosit teraktivasi, terlokalisasi pada tempat luka, tidak tergantung pada faktor jaringan. Hal ini mengakibatkan konversi protrombin menjadi sejumlah besar trombin, tidak tergantung pada faktor jaringan. Oleh karena itu, efek farmakodinamik faktor VIIa meningkatkan pembentukan faktor Xa lokal, trombin, dan fibrin.
Risiko terjadinya aktivasi sistemik sistem koagulasi secara teoritis yang menyebabkan pasien berisiko mengalami koagulasi intravaskuler diseminata (*disseminated intravascular coagulation*/DIC) dengan penyakit yang mendasari tidak dapat disingkirkan sepenuhnya.

Farmakokinetik (PK) dan Farmakodinamik (PD)
Studi fase I, *single-center*, dengan kontrol, tersamar ganda, secara acak dilakukan pada sukarelawan sehat untuk mengevaluasi farmakokinetik, farmakodinamik, dan keamanan Coseven dibandingkan produk referensi. Subjek pria dewasa sehat mendapat dosis Coseven dan produk referensi 30 µg/kg atau 90 µg/kg atau 120 µg/kg. Antara produk pertama dan kedua, terdapat periode *wash out* selama 2 minggu. Parameter farmakokinetik AUCt dan Cmaks sebanding pada kedua kelompok. *Geometrical mean ratio* (GMR) AUCt adalah 1,01 antara Coseven dan produk referensi 30 µg/kg [90% CI: 97,53-105,07]. GMR Cmaks adalah 1,00 antara Coseven dan produk referensi 30 µg/kg [90% CI: 97,38-104.01]. GMR AUCt adalah 1,00 antara Coseven dan produk referensi 90 µg/kg [90% CI: 98,81-101,20]. GMR Cmaks adalah 0,98 antara Coseven dan produk referensi 90 µg/kg [90% CI: 95,34-99,93]. GMR AUCt adalah 1,02 antara Coseven dan produk referensi 120 µg/kg [90% CI: 100,82-103,39]. GMR Cmaks adalah 1,01 antara Coseven dan produk referensi 120 µg/kg [90% CI: 99,67-103,89].
Selain itu, AUCt dan Cmaks D-dimer sebagai parameter farmakodinamik sebanding pada kedua kelompok dan berada dalam kriteria bioekuivalensi 0,80-1,25. GMR AUCt adalah 1,00 antara Coseven dan produk referensi 30 µg/kg [90% CI: 96,77-103,63]. GMR Cmaks adalah 0,99 antara Coseven dan produk referensi 30 µg/kg [90% CI: 94,64-104,55]. GMR AUCt adalah 0,97 antara Coseven dan produk referensi 90 µg/kg [90% CI: 94,48-99,43]. GMR Cmaks adalah 0,96 antara Coseven dan produk referensi 90 µg/kg [90% CI: 91,98-99,37]. GMR AUCt adalah 0,99 antara Coseven dan produk referensi 120 µg/kg [90% CI: 94,72-102,82]. GMR Cmaks adalah 0,99 antara Coseven dan produk referensi 120 µg/kg [90% CI: 93,26-105,43].
Endpoint parameter farmakokinetik sekunder lain tidak memiliki perbedaan bermakna antara kedua kelompok terapi (p > 0,05). Sembilan puluh persen CI untuk GMR AUCinf dan Cmaks semua *endpoint* primer dan sekunder berada dalam kriteria ekuivalensi PK PD standar 0,80-1,25.
Tidak terdapat kematian, efek samping serius atau berat dan tidak terdapat efek samping yang mungkin atau cukup mungkin terkait dengan obat. Hipotensi dan sakit kepala adalah efek samping yang paling sering dijumpai. Semua subjek mengalami pemulihan tanpa terapi. Tidak dilaporkan efek samping selama periode *follow up*. Jumlah dan jenis efek samping sebanding tanpa perbedaan bermakna antara kedua produk.
Semua sampel imunogenisitas negatif dan ini mengonfirmasi profil keamanan sebanding pada kedua produk.

Efikasi
Untuk menentukan efikasi dan sifat *biosimilar* Coseven dan produk referensi dalam terapi defisiensi faktor VII (FVII) kongenital, pasien mendapat obat tersebut dengan dosis 30 µg/kg intravena setiap minggu selama 4 minggu, secara acak. Tujuan primer adalah untuk membandingkan FVII:aktivitas koagulasi (FVII:C), 20 menit setelah injeksi *recombinant activated FVII* (rFVIIa), pada kedua kelompok. Penilaian sekunder adalah perdarahan yang dilaporkan sendiri. Median rentang awal interkuartil kadar aktivitas *activated FVII* (FVIIa) pada 2 kelompok adalah 1,6 (1,1-14,0) IU/dL dan 5,0 (1,1-25,5) IU/dL. Semua pasien mencapai kadar FVIIa (FVII:C) > 30 IU/dL, 20 menit setelah injeksi rFVIIa. Tidak terdapat perbedaan dalam kadar FVII:C 20 menit setelah injeksi rFVIIa antara kedua kelompok pada tiap minggu dari terapi selama 4 minggu (p > 0,05). Perdarahan sebanding antara kedua kelompok, dengan penurunan tingkat keparahan dan frekuensi sebanding, jika dibandingkan 1 bulan sebelum terapi. Coseven sebanding dengan produk referensi dalam meningkatkan aktivitas FVIIa pasca-injeksi serta keamanan dan efikasi klinis.

Studi *multicenter*, secara acak, prospektif, tersamar ganda membandingkan efikasi Coseven dengan produk referensi untuk mengontrol episode perdarahan pada pasien hemofilia A dengan penghambat. Enam puluh enam pasien secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, dengan 4 *consecutive block randomization*. Kelompok pasien mendapat Coseven dan produk referensi dengan dosis 90-120 µg/kg intravena setiap 2 jam. Median kadar (rentang interkuartil) penghambat faktor VIII (FVIII) pada kelompok A dan B adalah 15,0 dan 19,0 *Bethesda Unit* (BU) sebelum pemberian. Onset perdarahan pada kelompok A adalah 1246 ± 1104 menit dan pada kelompok B adalah 2301 ± 1693 menit (p= 0,311). Skor respons global Kavakli (p= 0,484) dan keberhasilan terapi (p= 0,616) sebanding pada kedua kelompok. Efek samping pada kelompok A (9,7%) dan B (2,9%) sebanding (p= 0,335). Coseven memiliki efektivitas sebanding dengan produk referensi dalam terapi perdarahan sendi akut pada pasien hemofilia dengan penghambat.

Indikasi
Coseven diindikasikan untuk terapi pada episode perdarahan dan untuk pencegahan perdarahan pada pasien yang menjalani pembedahan atau prosedur invasif dalam kelompok pasien berikut:
- Pada pasien dengan hemofilia kongenital dengan penghambat terhadap faktor VIII atau IX > 5 BU.
- Pada pasien dengan hemofilia kongenital yang diduga memiliki respons anamnestik terhadap pemberian faktor VIII atau faktor IX.
- Pada pasien dengan hemofilia yang didapat.
- Pada pasien dengan defisiensi faktor VII kongenital.
- Pada pasien *Glanzmann's thrombasthenia* dengan antibodi terhadap GP IIb – IIIa dan/atau HLA dan dengan riwayat refrakter atau refrakter terhadap transfusi trombosit.

Kontraindikasi
Hipersensitivitas terhadap bahan aktif, atau terhadap komponen dalam daftar pembawa, atau terhadap protein mencit, *hamster*, atau *bovine*.

Posologi dan metode pemberian
Terapi harus dimulai di bawah pengawasan klinisi yang berpengalaman dalam terapi hemofilia dan/atau gangguan perdarahan.
Pemberian dosis
Hemofilia A atau B dengan penghambat atau diduga memiliki respons anamnestik yang tinggi
Dosis
Coseven harus diberikan sedini mungkin setelah episode perdarahan mulai. Dosis awal yang direkomendasikan, diberikan dengan injeksi bolus intravena, adalah 90 µg per kg berat badan. Setelah dosis awal Coseven, dapat dilakukan injeksi berikutnya. Durasi terapi dan interval antar injeksi dapat berbeda tergantung pada tingkat keparahan perdarahan, prosedur invasif atau pembedahan yang dilakukan.
Dosis pada anak
Pengalaman klinis terkini tidak membedakan dosis antara anak dan dewasa, walaupun anak berusia lebih muda memiliki bersihan lebih cepat dibandingkan dewasa. Oleh karena itu, dosis rFVIIa yang lebih tinggi mungkin diperlukan pada pasien anak untuk mencapai konsentrasi plasma yang sebanding dengan pasien dewasa.
Interval dosis
Awalnya 2-3 jam untuk mencapai hemostasis.
Jika terapi lanjutan diperlukan, interval dosis dapat ditingkatkan berturut-turut sampai hemostasis efektif tercapai setiap 4, 6, 8, atau 12 jam selama terapi dinilai diperlukan.
Episode perdarahan ringan sampai sedang (termasuk terapi di rumah)
Intervensi dini telah terbukti efektif dalam terapi perdarahan sendi, otot, dan mukokutaneus ringan sampai sedang. Dua regimen pemberian dosis dapat direkomendasikan:
1) Dua sampai tiga injeksi 90 µg per kg berat badan diberikan dengan interval 3 jam. Jika terapi berikutnya diperlukan, satu dosis tambahan 90 µg per kg berat badan dapat diberikan.
2) Satu injeksi tunggal 270 µg per kg berat badan.

Durasi terapi di rumah tidak boleh melebihi 24 jam.
Tidak terdapat pengalaman klinis dengan pemberian dosis tunggal 270 µg per kg berat badan pada pasien lanjut usia.
Episode perdarahan serius
Dosis awal sebesar 90 µg per kg berat badan direkomendasikan dan dapat diberikan saat perjalanan ke rumah sakit di mana pasien biasanya diterapi. Dosis berikutnya bervariasi berdasarkan tipe dan tingkat keparahan perdarahan. Pemberian dosis selanjutnya setiap 2 jam sampai perbaikan klinis terpantau. Jika terapi lanjutan diindikasikan, interval dosis dapat ditingkatkan menjadi setiap 3 jam selama 1-2 hari. Setelahnya interval dosis dapat ditingkatkan menjadi setiap 4, 6, 8, atau 12 jam selama terapi diindikasikan. Pada episode perdarahan mayor dapat diterapi selama 2-3 minggu, namun dapat diperpanjang jika dibutuhkan.
Prosedur invasif/pembedahan
Dosis awal 90 µg per kg berat badan harus segera diberikan sebelum intervensi. Dosis harus diulang setelah 2 jam dan kemudian dengan interval 2-3 jam selama 24-48 jam pertama tergantung intervensi yang dilakukan dan status klinis pasien. Pada pembedahan mayor, dosis harus dilanjutkan dengan interval 2-4 jam selama 6-7 hari. Interval dosis kemudian dapat ditingkatkan menjadi 6-8 jam selama terapi 2 minggu berikutnya. Pasien yang menjalani pembedahan mayor dapat diterapi sampai dengan 2-3 minggu sampai terjadi penyembuhan.

Hemofilia yang didapat
Dosis dan interval dosis
Coseven harus diberikan sedini mungkin setelah episode perdarahan dimulai. Dosis awal yang direkomendasikan, diberikan dengan injeksi bolus intravena adalah 90 µg per kg berat badan. Setelah dosis awal Coseven, injeksi berikutnya dapat diberikan jika diperlukan. Durasi terapi dan interval antar injeksi akan berbeda tergantung pada tingkat keparahan perdarahan, prosedur invasif atau pembedahan yang dilakukan.
Interval dosis awal adalah 2-3 jam. Setelah hemostasis tercapai, interval dosis dapat ditingkatkan berturut-turut menjadi setiap 4, 6, 8, atau 12 jam selama terapi dinilai diperlukan.

Defisiensi faktor VII
Dosis, rentang dosis, dan interval dosis
Rentang dosis yang direkomendasikan untuk terapi episode perdarahan dan untuk pencegahan perdarahan pada pasien yang menjalani pembedahan atau prosedur invasif adalah 15-30 µg per kg berat badan setiap 4-6 jam sampai hemostasis tercapai. Dosis dan frekuensi injeksi harus disesuaikan untuk setiap individu.

Glanzmann's thrombasthenia
Dosis, rentang dosis, dan interval dosis
Dosis yang direkomendasikan untuk terapi episode perdarahan dan untuk pencegahan perdarahan pada pasien yang menjalani pembedahan atau prosedur invasif adalah 90 µg per kg berat badan (rentang 80-120 µg per kg berat badan) dengan interval 2 jam (1,5-2,5 jam). Setidaknya 3 dosis harus diberikan untuk menjamin hemostasis yang efektif. Rute pemberian yang direkomendasikan adalah injeksi bolus karena kurang efektif dengan pemberian infus kontinu. Untuk pasien yang tidak refrakter, trombosit adalah terapi lini pertama untuk *Glanzmann's thombasthenia*.

Metode pemberian
Rekonstitusi serbuk dengan pelarut dan berikan secara perlahan secara injeksi bolus intravena selama 2-5 menit.
Coseven tidak boleh dicampur dengan larutan infus atau diberikan secara drip.
Setelah rekonstitusi, larutan stabil secara kimia dan fisika selama 6 jam pada suhu 25ºC dan 24 jam pada suhu 5ºC. Dari sudut pandang mikrobiologi, produk harus segera digunakan. Jika tidak segera digunakan, waktu penyimpanan dan kondisi penyimpanan sebelum penggunaan adalah tanggung jawab pengguna, dan tidak boleh lebih dari 24 jam pada suhu 2-8ºC, kecuali jika rekonstitusi dilakukan secara terkontrol atau pada kondisi aseptik tervalidasi.

Pemantauan terapi – pemeriksaan laboratorium
Tidak diperlukan pemantauan terapi rFVIIa. Tingkat keparahan kondisi perdarahan dan respons klinis terhadap pemberian rFVIIa harus menjadi panduan kebutuhan dosis. Setelah pemberian rFVIIa, waktu protrombin (*prothrombin time*/PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) telah terbukti memendek, namun tidak terdapat korelasi antara PT dan aPTT, dan efikasi klinis rFVIIa.

Peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan
Dalam kondisi patologi di mana faktor jaringan diekspresikan secara lebih ekstensif dibandingkan dengan yang dianggap normal, terdapat risiko potensial terjadinya kejadian trombotik atau induksi DIC sehubungan dengan terapi rFVIIa. Situasi ini dapat termasuk pasien dengan penyakit aterosklerosis lanjut, *crush injury*, septikemia, atau DIC. Karena risiko komplikasi tromboemboli, hati-hati jika memberikan rFVIIa pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner, pasien dengan penyakit hati, pasien yang menjalani pembedahan mayor, neonatus, atau pasien dengan risiko fenomena tromboemboli atau DIC. Pada setiap situasi tersebut, potensi manfaat terapi dengan rFVIIa harus melebihi risiko komplikasi tersebut.

Sebagai faktor VIIa rekombinan, Coseven dapat mengandung sejumlah kecil IgG mencit, IgG *bovine*, dan protein kultur residual lainnya (protein serum *hamster* dan *bovine*), oleh karena itu, terdapat kemungkinan bahwa pasien yang diterapi dengan produk ini dapat mengalami hipersensitivitas terhadap protein yang terkandung di dalamnya. Pada kasus tersebut, terapi dengan anti-histamin IV harus dipertimbangkan.

Jika terjadi reaksi alergi atau reaksi tipe anafilaktik, pemberian terapi harus segera dihentikan. Pada kasus syok anafilaktik, terapi medis standar untuk syok harus diimplementasikan. Pasien harus diinformasikan mengenai tanda-tanda awal reaksi hipersensitivitas. Jika gejala tersebut muncul, pasien harus disarankan untuk menghentikan segera penggunaan produk dan menghubungi dokternya.

Pada kasus perdarahan berat, produk harus diberikan di rumah sakit, dan dilakukan oleh dokter spesialis dalam terapi pasien hemofilia dengan penghambat faktor VIII atau IX, atau jika tidak memungkinkan, dalam kolaborasi dengan klinisi yang khusus menangani terapi hemofilia.

Jika perdarahan tidak terkontrol, pasien harus dirawat di rumah sakit. Pasien/pemberi perawatan harus memberitahu klinisi/rumah sakit yang mensupervisi sedini mungkin mengenai peluang penggunaan rFVIIa. Waktu protrombin dan aktivitas koagulan faktor VII harus dipantau pada pasien defisiensi faktor VII sebelum dan setelah pemberian rFVIIa. Dalam kasus di mana aktivitas rFVIIa gagal mencapai kadar yang diharapkan atau perdarahan tidak terkontrol setelah terapi dengan dosis yang direkomendasikan, diduga terjadi pembentukan antibodi dan analisis antibodi harus dilakukan. Trombosis pernah dilaporkan pada pasien defisiensi FVII pada pasien yang mendapat rFVIIa selama pembedahan tetapi risiko trombosis pada pasien defisiensi faktor VII belum diketahui, lihat bagian **mekanisme kerja**.

Interaksi obat
Risiko interaksi yang potensial antara rFVIIa dan konsentrat faktor koagulasi tidak diketahui. Penggunaan secara simultan dengan konsentrat kompleks protrombin, teraktivasi atau tidak, harus dihindari.

Anti-fibrinolitik pernah dilaporkan untuk mengurangi kehilangan darah sehubungan dengan pembedahan pada pasien hemofilia, terutama dalam pembedahan ortopedi dan pembedahan dalam area yang kaya akan aktivitas fibrinolitik, misalnya rongga mulut. Namun, pengalaman dengan pemberian anti-fibrinolitik bersama dengan rFVIIa masih terbatas.

Tidak direkomendasikan untuk mengkombinasikan rFVIIa dan rFXIII. Tidak terdapat data klinis yang tersedia mengenai interaksi antara rFVIIa dan rFXIII.

Fertilitas, kehamilan, dan menyusui
Kehamilan
Sebaiknya hindari penggunaan rFVIIa selama kehamilan. Data yang terbatas mengenai jumlah pajanan pada kehamilan dalam indikasi yang disetujui menunjukkan bahwa tidak terdapat efek samping rFVIIa terhadap kehamilan atau terhadap kesehatan janin/bayi yang baru dilahirkan. Sampai saat ini, belum tersedia data epidemiologi yang relevan. Studi pada hewan tidak menunjukkan pengaruh yang berbahaya secara langsung atau tidak langsung terkait dengan kehamilan, perkembangan embrio/janin, kelahiran, atau perkembangan pasca-lahir.
Menyusui
Tidak diketahui apakah rFVIIa diekskresikan dalam air susu ibu atau tidak. Ekskresi rFVIIa dalam air susu belum diteliti dalam studi pada hewan. Keputusan mengenai apakah melanjutkan/tidak melanjutkan menyusui atau melanjutkan/tidak melanjutkan terapi dengan rFVIIa harus mempertimbangkan manfaat menyusui pada anak dan manfaat terapi rFVIIa pada ibu yang menyusui.
Fertilitas
Tidak terdapat indikasi bahwa rFVIIa memiliki pengaruh yang berbahaya terhadap fertilitas pria atau wanita.

Pengaruh terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin
Tidak terdapat studi yang telah dilakukan mengenai pengaruh terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin.

Efek yang tidak diinginkan
Frekuensi efek samping serius dan non-serius disusun berdasarkan kelas sistem organ di bawah ini.

Sistem darah dan limfatik
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Koagulasi intravaskuler diseminata (DIC) dan temuan laboratorium terkait termasuk peningkatan kadar *D-dimer* dan penurunan kadar AT, lihat **peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan**
- Koagulopati

Gangguan sistem imun
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Hipersensitivitas (lihat kontraindikasi dan peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan)

Tidak diketahui
- Reaksi anafilaktik

Gangguan sistem saraf
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sakit kepala

Gangguan vaskuler
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Kejadian tromboemboli arteri: (infark miokardia, infark serebral, iskemik serebral, oklusi arteri serebral, kejadian serebrovaskuler, trombosis arteri renal, iskemik perifer, trombosis arteri perifer, dan iskemik usus)
- Angina pektoris

Jarang (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Kejadian tromboemboli vena: (trombosis vena dalam, trombosis pada tempat injeksi IV, emboli paru, kejadian tromboemboli hati termasuk trombosis vena portal, trombosis vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superfisial, dan iskemik usus)

Tidak diketahui
- Trombus intrakardiak

Gangguan saluran cerna
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Mual

Gangguan kulit dan subkutan
Jarang (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Ruam (termasuk dermatitis alergi dan ruam eritematosa)
- Pruritus dan urtikaria

Tidak diketahui
- *Flushing*
- Angioedema

Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian
Jarang (≥ 1/1,000, < 1/100)
- Respons terapi menurun*
- Pireksia

Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Reaksi pada tempat injeksi termasuk nyeri pada tempat injeksi

Investigasi
Sangat jarang (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Peningkatan produk degradasi fibrin
- Peningkatan *alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase*, dan protrombin

Dalam setiap kelompok frekuensi, efek yang tidak diinginkan ditunjukkan berdasarkan derajat tingkat keparahan. Efek samping obat yang dilaporkan pasca-pemasaran ditunjukkan dengan frekuensi tidak diketahui.
*Kurangnya efikasi (penurunan respons terapeutik) telah dilaporkan. Penting diperhatikan bahwa regimen dosis rFVIIa sesuai dengan dosis yang direkomendasikan sebagaimana tercantum dalam pemberian dosis. Kejadian tromboemboli dapat menyebabkan henti jantung.

Pasien dengan hemofilia yang didapat
Efek samping tertentu dilaporkan lebih sering (1% berdasarkan episode terapi): kejadian tromboemboli arteri (oklusi arteri serebral, kejadian serebrovaskuler), kejadian tromboemboli vena (emboli paru dan trombosis vena dalam), angina pektoris, mual, pireksia, ruam eritematosa, dan investigasi peningkatan kadar produk degradasi fibrin.

Pembentukan antibodi penghambatan
Belum terdapat laporan yang dikonfirmasi mengenai antibodi penghambat terhadap rFVIIa atau FVII pada pasien dengan hemofilia A atau B. Terbentuknya antibodi penghambat terhadap rFVIIa telah dilaporkan pada pasien dengan defisiensi FVII kongenital. Dijumpai faktor risiko yang berperan dalam terbentuknya antibodi termasuk terapi sebelumnya dengan faktor VII plasma manusia dan/atau yang berasal dari plasma, mutasi gen FVII berat, dan overdosis rFVIIa. Pasien dengan defisiensi faktor VII yang diterapi dengan rFVIIa harus dipantau untuk terjadinya antibodi faktor VII.

Kejadian tromboemboli
Jika rFVIIa diberikan pada pasien di luar indikasi yang telah disetujui, kejadian tromboemboli arteri sering dijumpai (≥ 1/100 sampai < 1/10). Keamanan dan efikasi rFVIIa belum diketahui di luar indikasi yang telah disetujui dan oleh karena itu, pemberian rFVIIa tidak direkomendasikan.

Overdosis
Beberapa kasus overdosis telah dilaporkan pada pasien dengan hemofilia. Satu-satunya komplikasi dilaporkan sehubungan dengan overdosis adalah sedikit peningkatan tekanan darah sementara pada pasien berusia 16 tahun yang mendapat rFVIIa 24 mg (seharusnya 5,5 mg). Tidak terdapat kasus overdosis yang pernah dilaporkan pada pasien dengan hemofilia yang didapat atau *Glanzmann's thrombasthenia*.
Pada pasien dengan defisiensi faktor VII, di mana dosis yang direkomendasikan adalah 15-30 µg/kg rFVIIa, satu episode overdosis telah dikaitkan dengan kejadian trombotik (*stroke* oksipital) pada pasien pria usia lanjut (> 80 tahun) yang diterapi dengan 10-20 kali lipat dosis yang direkomendasikan. Selain itu, terbentuknya antibodi terhadap rFVIIa dan FVII telah dikaitkan dengan overdosis pada satu pasien dengan defisiensi faktor VII.
Jadwal pemberian dosis tidak boleh ditingkatkan secara sengaja di atas dosis yang direkomendasikan karena tidak adanya informasi mengenai risiko tambahan yang dapat terjadi.

Perhatian khusus untuk penyimpanan
Simpan serbuk dan pelarut pada suhu 2-8°C.
Simpan serbuk dan pelarut dalam dus agar terlindung dari cahaya.
Jangan dibekukan.

Sediaan
Setiap kemasan Coseven mengandung:
1 vial serbuk untuk injeksi
1 vial berisi air untuk injeksi steril
1 *alcohol swab*
1 *syringe*

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.

Diproduksi oleh : **AryoGen Pharmed, Alborz - Iran**
Diimpor oleh : **PT DANKOS FARMA, Jakarta - Indonesia**

INFORMATION
Size : 360 x 250 mm
Print : Double side
Material : HVS 60 g/m²
Fold : Vertical Fold x 2, Horizontal fold (folded size would be approx 90x125 mm)
Color : Black

FONT ARIAL BOLD
Product name: 20 pt
API : 16 pt

ARTWORK APPROVAL

BAGIAN	DESIGN SPV	PACKDEV SCIENTIST	PACKDEV MANAGER	FORMULASI /ANDEV **	R&D HEAD	REGISTRASI	BD **	MARKETING **	MEDICAL **	PRODUKSI **	KI **	QA
Paraf												
Nama												
Tanggal												
Keputusan*	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak

* Beri tanda ☑
Jika masih ada revisi, beri tanda ☑ pada 'tidak' dan komentar langsung ditulis/ditambahkan pada fisik artwork
**Diisi jika perlu

AIW | 250518 | adb 129/05/2018/RND
00282/FUPB/11/2017/KLBF
Produk baru
NYD | 170321 | new draft PI from medical
NYD | 290321 | TD BPOM, Add caution of porcine-derived substance

DISETUJUI BPOM 29/03/2021

ID REG : EREG10023711900024

ARTWORK	KALBE
Packaging name	Coseven Leaflet
Packaging code	-
Previous code	-

kode kemasan

PACKAGE LEAFLET: INFORMASI UNTUK PASIEN

Coseven

Eptacog alfa (*activated*) 1,2 mg untuk injeksi

Bacalah seluruh *leaflet* ini dengan hati-hati sebelum Anda mulai menggunakan obat ini untuk mendapatkan informasi yang penting untuk Anda.
- *Leaflet* ini berisi pertanyaan-pertanyaan yang umum ditanyakan mengenai Coseven.
- *Leaflet* ini tidak mengandung semua informasi yang tersedia.
- Semua obat mengandung risiko dan manfaat. Dokter Anda telah mempertimbangkan risiko yang dialami dengan pemberian Coseven dengan manfaat yang diharapkan untuk Anda.
- Jika Anda memiliki pertanyaan selain yang terdapat dalam *leaflet* ini, tanyakan pada dokter atau apoteker.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan dengan dokter, apoteker, atau perawat. Efek samping ini mencakup efek samping apapun yang tidak terdapat dalam *leaflet* ini.

1. Apa itu Coseven dan komposisi Coseven?

Coseven merupakan faktor pembekuan darah. Coseven bekerja dengan menyumbat luka tempat perdarahan saat faktor pembekuan darah tubuh sendiri tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya. Coseven mengandung bahan aktif *eptacog alfa (activated)*. *Eptacog alfa (activated)* adalah faktor yang berperan dalam pembekuan darah yaitu faktor VIIa rekombinan (rFVIIa), yang dihasilkan dari teknologi DNA rekombinan (DNA buatan dengan menggabungkan dua atau lebih untaian materi genetik) dari sel *baby hamster kidney*.

2. Apa bentuk sediaan Coseven?

Coseven tersedia dalam bentuk vial berisi serbuk liofilisasi *eptacog alfa (activated)* sebanyak 1,2 mg untuk injeksi beserta pelarutnya.

3. Bagaimana pemerian atau deskripsi Coseven?

Coseven untuk injeksi merupakan serbuk liofilisasi (serbuk berbentuk padat yang dihasilkan dari proses pembekuan dan pengeringan) berwarna putih. Pelarutnya jernih tidak berwarna.

4. Apa kegunaan dari Coseven?

Coseven digunakan untuk terapi episode perdarahan dan mencegah perdarahan pada kelompok pasien berikut ini yang menjalani pembedahan atau prosedur invasif (prosedur yang melibatkan cedera atau luka pada tubuh):
- Pasien hemofilia bawaan (tidak memiliki faktor pembekuan darah yang cukup jika ada perdarahan yang dialami sejak lahir) dengan penghambat terhadap faktor pembekuan darah tipe VIII dan IX.
- Pasien hemofilia bawaan yang diduga memiliki respons anamnestik (reaksi tubuh mengenali benda asing dan menghasilkan antibodi terhadap benda asing tersebut) terhadap faktor pembekuan darah tipe VIII dan IX.
- Pasien hemofilia yang didapat.
- Pasien yang mengalami defisiensi (kekurangan) faktor VII.
- Pasien dengan *glanzmann's thrombasthenia* (gangguan perdarahan karena trombosit/keping-keping darah abnormal) yang tidak dapat diterapi dengan transfusi trombosit secara efektif.

5. Bagaimana cara pemberian Coseven?

Coseven disiapkan oleh petugas medis profesional (apoteker) yang berkompetensi atau berpengalaman sebelum diberikan dan akan diberikan di rumah sakit oleh dokter atau perawat. Coseven diberikan dengan cara diinjeksikan ke dalam pembuluh darah (intravena). Terapi harus segera diberikan jika terjadi perdarahan. Jika perdarahan masih belum terkontrol dalam 24 jam, perawatan di rumah sakit akan diperlukan.

6. Bagaimana dosis pemberian dari Coseven?

Pasien hemofilia: dosis 90 µg per kg berat badan, dapat diulang setiap 2-3 jam sampai perdarahan terkontrol. Dosis lain yang dapat diberikan adalah 270 µg per kg berat badan (dosis tunggal).
Defisiensi faktor VII: dosis 15-30 µg per kg berat badan.
Glanzmann's thrombasthenia: dosis 90 µg (rentang dosis 80-120 µg) per kg berat badan.

7. Apa yang dilakukan jika terapi Coseven terlewatkan?

Jika Anda melewatkan terapi Coseven, hubungi dokter Anda dan dokter akan memutuskan kapan dosis berikutnya diberikan.

8. Pada keadaan apa Coseven tidak boleh diberikan?

Coseven tidak boleh diberikan pada pasien dengan:
- Alergi terhadap *eptacog alfa* (bahan aktif Coseven) atau bahan pembawa dalam produk.
- Alergi terhadap protein yang berasal dari mencit, *hamster*, atau sapi.

Beritahukan kepada dokter jika Anda memiliki alergi terhadap yang telah disebutkan di atas.

9. Apa yang perlu diperhatikan jika Anda akan menggunakan Coseven?

Beritahukan dokter sebelum menggunakan Coseven jika Anda:
- Baru menjalani pembedahan.
- Baru-baru ini mengalami cedera berat.
- Mengalami penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis).
- Memiliki peningkatan risiko terjadi bekuan darah (trombosis).
- Mengalami gangguan fungsi hati berat.
- Mengalami infeksi pada pembuluh darah yang serius.
- Berisiko mengalami keadaan di mana terdapat bekuan darah di seluruh aliran darah (koagulasi intravaskuler diseminata).
- Mengalami *stroke*.
- Tidak dapat mentoleransi fruktosa (suatu bentuk gula).

10. Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan Coseven?

Obat yang harus dihindari adalah konsentrat kompleks protrombin, anti-fibrinolitik/ obat yang menghambat hancurnya benang-benang fibrin yang menutup luka (seperti *aminocaproic acid* atau *tranexamic acid*), dan rFXIII.

11. Apakah Coseven boleh digunakan pada ibu hamil dan menyusui?

Coseven tidak boleh digunakan pada ibu hamil dan menyusui.
Sampai saat ini, belum tersedia data yang menunjang penggunaannya pada kelompok pasien ini.
Tidak diketahui apakah rFVIIa dikeluarkan dalam air susu ibu, oleh karena itu penggunaannya pada ibu menyusui harus mempertimbangkan potensi manfaat dibandingkan risikonya.

12. Apakah boleh mengendarai atau menjalankan mesin selama menggunakan Coseven?

Belum ada penelitian yang telah dilakukan mengenai pengaruh terhadap kemampuan mengendarai atau menjalankan mesin.

13. Apa efek samping yang mungkin terjadi dengan Coseven?

Efek samping serius
Sangat jarang:
- Reaksi alergi. Tanda-tandanya termasuk ruam kulit (peradangan dan perubahan warna kulit, dapat terjadi gatal, kulit mengelupas, bersisik), gatal, *flushing* (semburat/ kemerahan pada kulit karena pelebaran pembuluh darah dengan sensasi panas), bentol-bentol pada kulit, mengi (napas berbunyi) atau kesulitan bernapas, merasa lemah atau pusing, pembengkakan pada bibir atau tenggorok atau pada tempat injeksi.
- Sumbatan pada pembuluh darah di jantung (menyebabkan serangan jantung atau nyeri dada kiri), otak (*stroke*), atau usus dan ginjal. Tanda-tandanya termasuk nyeri berat pada dada, sesak napas, kebingungan, kesulitan berbicara atau bergerak (kelumpuhan) atau nyeri perut.

Tidak sering:
- Sumbatan pada pembuluh darah di paru, kaki, hati, ginjal, atau tempat injeksi. Tanda-tandanya termasuk kesulitan bernapas, pembengkakan pada kaki yang berwarna merah dan nyeri, dan nyeri perut.
- Kurang menimbulkan efek atau penurunan respons terapi.

Efek samping lain yang tidak sering
- Reaksi alergi kulit termasuk ruam, gatal, dan bentol.
- Demam

Efek samping lain yang sangat jarang
- Mual
- Sakit kepala
- Berkeringat
- Perubahan tekanan darah
- Rasa tertekan pada dada
- Syok
- Denyut jantung tidak teratur
- Muntah
- Penumpukan cairan
- Tremor/gemetar
- Perubahan pada beberapa pemeriksaan fungsi hari dan darah

Beritahukan dokter jika mengalami hal-hal lain yang membuat tidak nyaman, bahkan jika tidak terdapat dalam daftar efek samping yang telah disebutkan.

14. Apa tanda dan gejala overdosis serta apa yang harus dilakukan jika overdosis?

Tanda dan gejala overdosis yang pernah dilaporkan adalah peningkatan tekanan darah sementara, kejadian trombotik (*stroke* oksipital/bagian otak di dekat leher), terbentuknya antibodi terhadap rFVIIa dan faktor VII. Dokter akan segera mengambil tindakan yang sesuai jika terjadi overdosis.

15. Bagaimana cara menyimpan obat ini?

Coseven disimpan pada suhu 2-8°C. Simpan obat dalam kemasan agar terlindungi dari cahaya. Jangan dibekukan. Jangan gunakan jika telah melewati tanggal kadaluarsa. Hanya gunakan larutan yang jernih dan tidak berwarna setelah disiapkan. Jauhkan dari jangkauan anak.

No. Reg.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.

ARYOGEN آریـــوژن فـارمـد

DANKOS A Kalbe Company

Diproduksi oleh : **AryoGen Pharmed, Alborz - Iran**
Diimpor oleh: **PT DANKOS FARMA, Jakarta - Indonesia**

INFORMATION
Size : 200 x 300 mm
Material : HVS 60 g/m²
Fold : will be decided later
Color : Black

ARTWORK APPROVAL

BAGIAN	DESIGN SPV	PACKDEV SCIENTIST	PACKDEV MANAGER	FORMULASI /ANDEV **	R&D HEAD	REGISTRASI	BD **	MARKETING **	MEDICAL **	PRODUKSI **	KI **	QA
Paraf												
Nama												
Tanggal												
Keputusan*	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak	Ok / Tidak

* Beri tanda ☑
Jika masih ada revisi, beri tanda ☑ pada 'tidak' dan komentar langsung ditulis/ditambahkan pada fisik artwork
**Diisi jika perlu

AIW | 250518 | adb 129/05/2018/RND
00282/FUPB/11/2017/KLBF
Produk baru
NYD | 290321 | TD BPOM, Add caution of porcine-derived substance

DISETUJUI BPOM 29/03/2021

ID REG : EREG10023711900024