

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coagadex 250 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Coagadex 500 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU tai 500 IU ihmisen hyytymistekijää X.

Kun kuiva-aine on liuotettu 2,5 ml:aan (250 IU) tai 5 ml:aan (500 IU) injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä, Coagadex sisältää noin 100 IU/ml ihmisen hyytymistekijää X

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Coagadex sisältää korkeintaan 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aineinjektiopullo, jossa valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Liuotininjektiopullo, jossa kirkasta väritöntä nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Coagadex on tarkoitettu verenvuotojen hallintaan ja ehkäisyyn sekä perioperatiiviseen hallintaan potilaille, joilla on perinnöllinen hyytymistekijä X:n puutos.

Coagadex on tarkoitettu kaikenikäisille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta harvinaisten verenvuotosairauksien hoidosta.

Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat hyytymistekijä X:n puutoksen vaikeusasteesta (ts. potilaan hyytymistekijä X:n tasosta lähtötilanteessa), vuotokohdasta ja vuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta. Korvaushoidon huolellinen seuranta on erityisen tärkeää suurten leikkausten yhteydessä tai hengenvaarallisen verenvuodon yhteydessä.

Päivittäinen annos ei saa ylittää 60 IU:ta/kg missään ikäryhmässä.

Aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla odotettavissa oleva suurin lisäys tekijän X tasossa *in vivo* ilmaistaan muodossa IU/dl (tai prosentteina suhteessa normaalitasoon), ja se voidaan arvioida seuraavan kaavan avulla:

$$\text{Annos (IU)} = \text{kehon paino (kg)} \times \text{haluttu tekijän X pitoisuuden nousu (IU/dl tai \% normaalista)} \times 0,5$$

TAI

$$\text{Tekijän X pitoisuuden nousu (IU/dl tai \% normaalista)} = [\text{kokonaisannos (IU)/kehon paino (kg)}] \times 2$$

Seuraavissa esimerkeissä oletetaan potilaan lähtötilanteen hyytymistekijän X tasoksi alle 1 IU/dl.

1. 2 000 IU:n annoksen antamisen 70 kg painavalle potilaalle voidaan odottaa aiheuttavan infuusionjälkeisen hyytymistekijän X huippupitoisuuden, joka on $2\,000 \times \{[2 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ IU/dl}$ (ts. 57 % normaalista)
2. 70 kg painavalle potilaalle tarvitaan hyytymistekijän X huippupitoisuus, joka on 90 % normaalista. Tällöin oikea annos lasketaan seuraavasti:

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ IU/dl} / \{[2 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\} = 3\,150 \text{ IU.}$$

Annoksen ja antotiheyden pitää perustua potilaskohtaiseen kliiniseen vasteeseen. Potilaat voivat olla erilaisia farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan (esim. puoliintumisaika, saanto *in vivo*) sekä kliininen vaste Coagadexiin. Vaikka annos voidaan arvioida edellä esitettyjen laskujen avulla, on laboratoriotestit, kuten hyytymistekijän X sarjoittainen mittaus, tehtävä annoslaskennan tueksi.

Verenvuotojen hallinta

Verenvuotojen hoito aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla: Coagadexia pitää injektoida 25 IU/kg ensimmäisen verenvuoto-oireen ilmaantuessa tai juuri ennen odotetun kuukautisvuodon alkamista. Toista 24 tunnin välein, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt. Jokaisen yksittäisen verenvuodon vaikeusaste on arvioitava erikseen.

Toissijaisena ennalta ehkäisevänä hoitona toistuvaan verenvuotoon tai lyhytaikaisena ennalta ehkäisevänä hoitona ennen suunniteltua fyysistä aktiviteettia tai hammaslääkärin vastaanottoa: Coagadexia pitää injektoida 25 IU/kg. Toista tarvittaessa.

Verenvuotojen jatkuva ennaltaehkäisy

Potilaiden välisen sekä yksittäisillä potilailla esiintyvän vaihtelun vuoksi on suositeltavaa mitata hyytymistekijä X:n alin pitoisuus säännöllisesti, etenkin hoidon ensimmäisinä viikkoina tai annosmuutosten jälkeen. Annostus tulee säätää kliinisen vasteen mukaan ja siten, että hyytymistekijä X:n alin pitoisuus on vähintään 5 IU/dl.

Coagadex-valmisteen käytöstä pitkäaikaisena ennalta ehkäisevänä hoitona aikuisille on niukasti tietoa. Tietoja tällaisesta käytöstä >12–<18-vuotiaille pediatriksille potilaille ei ole olemassa. Suositeltu ennaltaehkäisevän hoidon aloitusannos >12-vuotiaille potilaille on 25 IU/kg kaksi kertaa viikossa; annoksen suuruutta ja antoväliä voidaan muuttaa kliinisen tarpeen mukaan. Kliinisen vasteen perusteella antoväliä voi olla tarpeen pidentää esim. yhteen kertaan viikossa (ks. kohta 5.1).

Perioperatiivinen käyttö (aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret)

Ennen leikkausta: laske tarvittava Coagadex-annos hyytymistekijän pitoisuuden nostamiseksi plasmassa tasolle 70–90 IU/dl. Annoksen ja hoidon keston huolellinen hallinta on erityisen tärkeää suurten leikkausten yhteydessä.

$$\text{Tarvittava annos (IU)} = \text{kehon paino (kg)} \times \text{haluttu tekijän X pitoisuuden nousu (IU/dl)} \times 0,5$$

Haluttu hyytymistekijän X nousu on potilaan plasman hyytymistekijän pitoisuuden ja halutun pitoisuuden erotus, perustuen havaittuun talteenottoon 2 IU/kg IU/kg:a kohti.

Esimerkki: kun hyytymistekijän X pitoisuus tulee nostaa tasolta 15 IU/dl tasolle 90 IU/dl 70 kg painavalla potilaalla, asianmukainen annos on:

$$70 \times (90-15) \times 0,5 = 2\ 625 \text{ IU.}$$

Leikkauksen jälkeen: annostele tarpeen mukaan siten, että hyytymistekijän X pitoisuus plasmassa pysyy tasolla 50 IU/dl, kunnes potilaalla ei ole enää leikkauksesta johtuvaa verenvuodon riskiä.

Hyytymistekijän X pitoisuus plasmassa on suositeltavaa mitata infuusion jälkeen jokaisella potilaalla, millä varmistetaan hemostaattisen tason saavuttaminen ja ylläpito.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat (alle 12-vuotiaat)

Alle 12-vuotiaiden lasten verenvuodon hallinta tarvittaessa: Coagadexia pitää injektoida 30 IU/kg ensimmäisen verenvuoto-oireen ilmaantuessa. Toista 24 tunnin välein, kunnes verenvuoto on tyrehtynyt. Jokaisen yksittäisen verenvuodon vaikeusaste on arvioitava erikseen.

Toissijaisena ennalta ehkäisevänä hoitona toistuvaan verenvuotoon tai lyhytaikaisena ennalta ehkäisevänä hoitona ennen suunniteltua fyysistä aktiiviteettia tai hammaslääkärin vastaanottoa: Coagadexia pitää injektoida 30 IU/kg. Toista tarvittaessa.

Alle 12-vuotiaiden lasten verenvuotojen jatkuva ennaltaehkäisy: 40 IU/kg kaksi kertaa viikossa.

Potilaiden välisen sekä yksittäisillä potilailla esiintyvän vaihtelun vuoksi on suositeltavaa mitata hyytymistekijä X:n alin pitoisuus säännöllisesti, etenkin hoidon ensimmäisinä viikkoina tai annosmuutosten jälkeen. Annostus tulee säätää kliinisen vasteen mukaan ja siten, että hyytymistekijä X:n alin pitoisuus on vähintään 5 IU/dl. Joillakin potilailla hyytymistekijä X:n haluttu pitoisuus voidaan saavuttaa kerran viikossa annettavalla ennaltaehkäisevällä hoidolla (ks. kohta 5.1).

Perioperatiivinen käyttö alle 12-vuotiaille lapsille: Ennen leikkausta: laske tarvittava Coagadex-annos hyytymistekijän X pitoisuuden nostamiseksi plasmassa tasolle 70-90 IU/dl. Annoksen ja hoidon keston huolellinen hallinta on erityisen tärkeää suurten leikkausten yhteydessä.

Odotettavissa oleva suurin lisäys tekijän X tasossa *in vivo* ilmaistaan muodossa IU/dl (tai prosentteina suhteessa normaalitasoon), ja se voidaan arvioida seuraavan kaavan avulla:

$$\text{Annos (IU)} = \text{kehon paino (kg)} \times \text{haluttu tekijän X pitoisuuden nousu (IU/dl tai \% normaalista)} \\ \times 0,6$$

TAI

$$\text{Tekijän X pitoisuuden nousu (IU/dl tai \% normaalista)} = [\text{kokonaisannos (IU)/kehon paino (kg)}] \\ \times 1,7$$

Leikkauksen jälkeen: annostele tarpeen mukaan siten, että hyytymistekijän X pitoisuus plasmassa pysyy tasolla 50 IU/dl, kunnes potilaalla ei ole enää leikkauksesta johtuvaa verenvuodon riskiä.

Hyytymistekijän X pitoisuus plasmassa on suositeltavaa mitata infuusion jälkeen jokaisella potilaalla, millä varmistetaan hemostaattisen tason saavuttaminen ja ylläpito.

Antotapa

Laskimoon.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen tuote pitää antaa laskimoon suositellulla nopeudella 10 ml/min. Nopeus ei saa ylittää 20 ml/min.

Kotihoitoa varten potilas tarvitsee asiankuuluvan koulutuksen ja säännölliset tarkastukset.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Valmiste voi aiheuttaa allergisia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa. Tekijän X lisäksi Coagadex sisältää pieniä määriä muita ihmisen proteiineja. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat angioödeema, infuusiokohdan tulehdus (esim. kuumetus, pistely, punoitus), kylmänväreet, yskä, huimaus, kuume, punastelu, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, alhainen verenpaine, uneliaisuus, lihasperäiset kivut, pahoinvointi, kutina, ihottuma, levottomuus, nopeutunut sydämen syke, rinnanahdistus, kihelmöinti, oksentelu, hengityksen vinkuminen. Potilaita on neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille tulee tällaisia oireita. Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava voimassaolevien sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Vasta-aineet eli inhibiittorit

Hyytymistekijää X vastaan suunnattujen neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostuminen on mahdollista hoidettaessa henkilöä, jolla on hyytymistekijän X puutos.

Kaikkia Coagadexilla hoidettavia potilaita on yleisesti ottaen seurattava huolellisesti inhibiittorien muodostumisen varalta kliinisten havaintojen ja laboratoriokokeiden avulla. Jos odotettua hyytymistekijän X ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan odotetulla annoksella, on suoritettava laboratoriotutkimus hyytymistekijän X estäjän pitoisuuden mittaamiseksi.

Virusturvallisuus

Varotoimiin, joita noudatetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden käytöstä johtuvien infektioiden leviämisen estämiseen kuuluvat mm. veren ja plasman luovuttajien huolellinen valinta, yksittäisten luovutettujen veri- tai plasma-annosten testaus virusten ja infektioiden havaitsemiseksi sekä veren ja plasman käsittelyn aikana suoritettavat vaiheet, joiden aikana virukset muuttuvat toimimattomiksi tai ne poistetaan. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja tuotteita annettaessa ei voida täysin sulkea pois veren mukana välittyvien infektioiden siirtymisen riskiä. Tämä pätee myös mihin tahansa tuntemattomaan tai uuteen virustyyppiin tai muunlaisiin patogeneihin.

Näiden menetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV-, HBV- ja HCV-virukseen sekä vaipattomiin viruksiin, kuten HAV-virus ja parvovirus B19.

Hepatiitti A ja B -rokotusten ottaminen voi olla perusteltua potilailla, jotka säännöllisesti tai toistuvasti saavat ihmisen plasmaperäistä hyytymistekijää X sisältäviä valmisteita.

On erittäin tärkeää, että Coagadexia potilaalle annettaessa kirjataan valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihin, jotta potilas ja valmiste-erä pystytään yhdistämään toisiinsa.

Natriumsisältö

Coagadex sisältää korkeintaan 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natriumia. Tämä on huomiotava, jos potilas noudattaa ruokavaliota, jossa natriumin määrä on rajoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On todennäköistä, että suorat tai epäsuorat tekijän Xa estäjät estävät Coagadexin toimintaa. Näitä antitromboottisia lääkeaineita ei pidä käyttää potilailla, joilla on hyytymistekijän X puutos. Coagadexia ei pidä käyttää suorien oraalistien antikoagulanttien (DOAC) vaikutusten vastalääkkeenä potilaille, joilla ei ole hyytymistekijän X puutosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Perinnöllisen hyytymistekijän X puutoksen harvinaisuudesta johtuen Coagadexin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole tietoja. Tästä syystä Coagadexia saa käyttää raskauden aikana vain, jos käyttö on selvästi aiheellista.

Imetys

Perinnöllisen hyytymistekijän X puutoksen harvinaisuudesta johtuen Coagadexin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole tietoja. Tästä syystä Coagadexia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos käyttö on selvästi aiheellista.

Hedelmällisyys

Coagadexilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Coagadexilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan kipu, väsymys ja selkäkipu.

Yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (joihin saattavat kuulua angioödeema, infuusiokohdan polte ja pistely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, kihelmöinti, oksentelu ja hengityksen vinkuminen) on harvinaisissa tapauksissa havaittu muiden verenvuotosairauksien hoidon yhteydessä ja ne ovat joissakin tapauksissa johtaneet vakavaan anafylaksiaan (sokki mukaan lukien). Coagadexin kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysoireita, allergisia reaktioita tai anafylaksiaa ei ole raportoitu.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa on ollut mukana 27 Coagadexilla hoidettua potilasta. Haittavaikutusten esiintyvyyttä on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Saatavilla oleva tieto ei riitä melko harvinaisten ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaisten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinaisten ($< 1/10\ 000$) haittavaikutusten esiintyvyyden arviointiin..

Luettelo haittavaikutuksista 27 hoidetulla potilaalla

MedDRA-järjestelmän mukainen elinluokitus	Haittavaikutus	Yleisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan punoitus Väsytys Infuusiokohdan kipu	Yleinen

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vakavuuden odotetaan lapsilla olevan samat kuin aikuisilla (ks.kohta 5.1).

Virusturvallisuuteen liittyvät turvallisuustiedot, katso kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi vahingossa tapahtunut yliannostus, jossa henkilö käytti Coagadexia noin 80 IU/kg verenvuodon hoitoon. Tähän yliannostukseen liittyen ei raportoitu haittavaikutuksia. Yliannostus saattaa aiheuttaa tromboemolian.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, K-vitamiini ja muut hemostaatit, hyytymistekijä X, ATC-koodi: B02BD13.

Vaikutusmekanismi

Tekijä X on inaktiivinen tsymogeeni, joka voi aktivoitua tekijän IXa avulla (sisäinen reitti) tai tekijän VIIa avulla (ulkoinen reitti). Tekijä X muuntuu inaktiivisesta muodosta aktiiviseen muotoon (tekijä Xa), kun sen raskaasta ketjusta leikkautuu irti 52:n peptidin mittainen osa. Tekijä Xa assosioituu hyytymistekijän Va kanssa fosfolipidien muodostamalla kalvolla, jolloin muodostuu protrombinaasikompleksi. Tämä kompleksi aktivoi protrombiinin trombiiniksi kalsiumionien läsnä ollessa. Trombiini vaikuttaa liukoiseen fibrinogeeniin ja tekijään XIII, jonka seurauksena muodostuu fibriinihyttymä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Coagadex on peräisin ihmisen plasmasta, ja sitä käytetään korvaamaan veressä luonnollisesti esiintyvä hyytymistekijä X potilailla, joilla on perinnöllinen hyytymistekijän X puutos.

Kliininen teho

Avoimessa, ei-satunnaistetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin Coagadexin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa, 16 potilasta (iältään 12 vuotta ja yli), joilla oli keskivakava tai vakava perinnöllinen hyytymistekijän X puutos (FX:C alle 5 IU/dL), saivat 25 IU/kg:n annoksen Coagadexia spontaanin, traumaattisen ja menorragisen verenvuodon hoitoon.

Potilas ja/tai tutkija arvioi Coagadexin tehokkuutta verenvuodon hoidossa jokaisen uuden verenvuodon yhteydessä ennalta määritetyllä vuotokohtaisella järjestysasteikolla; erinomainen, hyvä, huono ja ei

arvioitavissa. Coagadexilla hoidetuista 208 verenvuodosta tehoa tutkittiin 187 verenvuodon yhteydessä 15 potilaalla. Yhdeksänkymmentäkahdeksan (53 %) vuodoista oli runsaita ja 88 (47 %) vähäisempiä (yhtä vuotoa ei arvioitu). Coagadexin katsottiin olevan hyvä (7 %) tai erinomainen (91 %) 98 %:ssa hoidettuja verenvuotoja. 187:stä tehokkuusanalyysin verenvuodosta 155 (83 %) hoidettiin yhdellä infuusiolla, 28 vuotoa (15 %) kahdella infuusiolla, 3 vuotoa (2 %) kolmella infuusiolla ja 1 vuoto (0,5 %) neljällä infuusiolla. Keskimääräinen annos infuusiota kohden ja Coagadexin kokonaisannos olivat 25,4 IU/kg ja vastaavasti 30,4 IU/kg. Hoidon katsottiin epäonnistuneen kahden potilaan kohdalla neljän verenvuodon yhteydessä. Verenvuodon hoitoon suositeltua Coagadex-annosta 25 IU/kg ylläpidettiin tutkimuksen aikana 14 potilaan kohdalla 16 potilaasta. Jäljelle jäävien kahden potilaan annokset olivat 30 IU/kg ja 33 IU/kg.

Yhteensä 184 Coagadex-infusiota annettiin ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä. Kaksi potilasta käytti rutiininomaista estolääkitystä. Yksi potilas, iältään 58-vuotias, käytti 28 IU/kg kerran viikossa 8 viikon ajan ja myöhemmin 25 IU/kg joka toinen viikko yli 5 kuukauden ajan. Toinen potilas, iältään 22-vuotias, käytti 24,6 IU/kg kerran viikossa 8,5 kuukauden ajan. Kummallakaan potilaalla ei esiintynyt verenvuotoa näiden jaksojen aikana.

Verenvuotojen ennaltaehkäisy

Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin Coagadex-valmisteen käyttöä verenvuotojen jatkuvassa ennaltaehkäisyssä yhdeksällä alle 12-vuotiaalla lapsella. Lasten keski-ikä oli 7,3 vuotta (vaihtelualue 2,6-11,9 vuotta). Kahdeksalla potilaalla oli vaikea ja yhdellä potilaalla kohtalainen hyytymistekijä X:n puutos. Neljä potilasta oli 0-5-vuotiaita ja viisi potilasta 6-11-vuotiaita. Jatkuva ennaltaehkäisevä hoito aloitettiin 40-50 IU/kg:n annoksilla, ja ensimmäisten 6 viikon aikana hyytymistekijä X:n alinta pitoisuutta seurattiin, jotta annostus voitiin säätää sellaiseksi, että alin pitoisuus oli vähintään 5 IU/dl. Ennaltaehkäiseviä infusioita annettiin yhteensä 537 (keskimäärin 59,7 potilasta kohden). Ennaltaehkäisevien annosten suuruuden mediaani infuusiota ja potilasta kohden oli 39,60 IU/kg (keskiarvo 38,76 IU/kg, vaihtelualue 18,0-47,3 IU/kg). Annoksen suuruuden mediaani ja keskiarvo infuusiota kohden neljällä alle 6-vuotiaalla lapsella olivat kumpikin 40,1 IU/kg (95 %:n luottamusväli 30,70, 49,57). Viidellä 6-11-vuotiaalla lapsella annoksen suuruuden mediaani infuusiota kohden oli 39,6 IU/kg ja keskiarvo 37,7 IU/kg (95 %:n luottamusväli 23,42, 51,91). Annosten antovälin mediaani kaikilla yhdeksällä lapsella oli 3 päivää (vaihtelualue 2-8 päivää). Kuudella lapsista (66,7 %) ei esiintynyt verenvuotoa jatkuvan ennaltaehkäisevän hoidon aikana. Kolmella lapsella (33,3 %) – yhdellä 0-5-vuotiaiden ikäryhmässä ja kahdella 6-11-vuotiaiden ikäryhmässä – oli yhteensä 10 verenvuototapahtumaa nenäverenvuodon, loukkaantumisen tai kuukautisvuodon takia. Kaikki nämä tapahtumat hoidettiin yhdellä Coagadex-infusiolla; annoksen suuruuden mediaani ja keskiarvo oli 31,7 IU/kg (vaihtelualue 24,6-38,8 IU/kg), ja teho arvioitiin kaikissa dokumentoiduissa tapauksissa erinomaiseksi. Haittavaikutuksia ei esiintynyt tässä alle 12-vuotiaille lapsille tehdyssä tutkimuksessa.

Kirurginen hemostaasi

Coagadexin turvallisuutta ja tehoa perioperatiivisesti arvioitiin viiden 14–59-vuotiaan potilaan kohdalla, joilla oli lievä (n=2), keskivakava (n=1) ja vakava (n=2) sairaus ja joille suoritettiin yhteensä seitsemän kirurgista toimenpidettä.

Kirurgisten toimenpiteiden kohdalla Coagadex arvioitiin erinomaiseksi (ei leikkauksen jälkeistä verenvuotoa, ei verensiirron tarvetta, ei ”odotettua” runsaampaa verenhukkaa) verenhukan hallinnassa leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Suurissa leikkauksissa hemostaasin ylläpitoon vaadittujen infuusioiden mediaani oli 13 infuusiota (vaihtelualue 2–15 infuusiota) ja hemostaasin ylläpitoon käytettyjen kumulatiivisten annosten mediaani oli 181 IU/kg (vaihtelualue 45–210 IU/kg). Pienissä leikkauksissa hemostaasin ylläpitoon käytettyjen infuusioiden mediaani oli 2,5 infuusiota (vaihtelualue 1–4 infuusiota) ja hemostaasin ylläpitoon käytettyjen kumulatiivisten annosten mediaani oli 89 IU/kg (vaihtelualue 51-127 IU/kg).

5.2 Farmakokinetiikka

Coagadexilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 16 potilaalla, joilla oli keskivakava tai vakava hyytymistekijän X puutos (hyytymisaktiivisuuden perustaso FX:C alle 5 IU/dl), Coagadexin farmakokinetiikkaa arvioitiin nimellisen annoksen 25 IU/kg antamisen jälkeen. Farmakokineettiset (PK) parametrit laskettiin seuraavasti: plasman hyytymistekijän X:C-aktiivisuuden (yksivaiheinen hyytymismääritys) mittaustulos vähennettynä ennen annostelua mitatulla arvolla. FX:C:n IR-arvojen yhdistäminen lähtötilanteessa (n = 16) ja PK-parametrien toistomittaukset (n = 15) antoivat IR:n geometriseksi keskiarvoksi 2,07 IU/dl jokaista annettua IU/kg kohti (n = 31). Samoin $t_{1/2}$ -arvojen yhdistäminen lähtötilanteessa ja PK-parametrien toistomittaukset antoivat $t_{1/2}$:n geometriseksi keskiarvoksi 29,36 tuntia. Systeeminen altistus FX:C:lle PK-mittausten toistokäynnillä (ainakin 6 kuukautta myöhemmin) oli vastaava kuin lähtötilanteessa, koska toistomittauksen ja lähtötilanteen mittauksen suhde kaikkien mitattujen PK-parametrien suhteen oli välillä 90–110 %.

Keskimääräinen (CV%) inkrementaalinen saanto oli 2,08 (18,1). Keskimääräinen (CV%) enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 0,504 (17,2) IU/ml.

Keskimääräinen (CV%) plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-144h}) oli 17,1 (21,0) IU h/ml.

Ihmisen hyytymistekijä X varastoituu suurelta osin verisuonistoon: keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 56,3 (24,0) ml/kg.

Ihmisen hyytymistekijän X keskimääräinen (CV%) puoliintumisaika oli 30,3 (22,8) tuntia ja poistuminen 1,35 (21,7) ml/kg/h.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta sukupuolella tai munuaisten toiminnalla ei odoteta olevan vaikutuksia Coagadexin farmakokineettiseen profiiliin.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta sukupuolella tai maksan toiminnalla ei odoteta olevan vaikutuksia Coagadexin farmakokineettiseen profiiliin.

Läkkäät potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta iällä ei odoteta olevan vaikutuksia Coagadexin farmakokineettiseen profiiliin.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty alle 12-vuotiailla lapsilla. Pienillä lapsilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) inkrementaalinen saanto mitattiin 30 minuutin jälkeen (IR_{30min}) tutkimuksen ensimmäisen ja viimeisen annoksen (noin 6 kuukautta myöhemmin) antamisesta (ks. kohta 5.1). FX:C:n IR-arvojen yhdistäminen lähtötilanteessa (n = 9) ja PK-parametrien toistomittaukset (n = 9) antoivat IR:n geometriseksi keskiarvoksi 1,74 IU/dl (vaihtelualue 1,3-2,2) jokaista annettua IU/kg kohti (n = 9). IR_{30min} -arvon geometrinen keskiarvo oli 6-11-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 5) 1,91 IU/ml per IU/kg (vaihteluväli 1,6-2,2) ja 0-5-vuotiaiden ikäryhmässä (n = 4) 1,53 IU/ml per IU/kg (vaihteluväli 1,3-1,8).

FX:n alinta pitoisuutta seurattiin tutkimuksen ensimmäisten 6 viikon ajan annostuksen yksilöllistämiseksi siten, että alin pitoisuus oli vähintään 5 IU/dl. Tämän annostuksen säätämisvaiheen aikana mitattiin kaksi alinta pitoisuutta, jotka olivat ≤ 5 IU/dl, mutta sen jälkeen tämän kynnyksen alittavia arvoja ei enää havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, trombogeenisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta ei ole tutkittu, koska ihmisen plasman hyytymistekijä X (sellaisena kuin Coagadex sitä sisältää) on endogeeninen proteiini.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sitruunahappo

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Natriumkloridi

Sakkarooosi

Liuote

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tuotteen käyttökuntoon saattamisessa tulee käyttää vain pakkaukseen kuuluvaa Mix2Vial-siirtolaitetta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisesta näkökulmasta tuote on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 1 tunti huoneenlämmössä (korkeintaan 25°C +/-2°C).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Ei saa jäätyä.

Pidä säiliö ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sisäpakkaukset

Kuiva-aineinjektiopullo: 250 IU tai 500 IU ihmisen hyytymistekijää X injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on halobutylikumitulppa sekä sen päällä polypropyleenikorkki ja alumiinirengas.

Liuotininjektiopullo: 2,5 ml tai 5 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on halobutylikumitulppa sekä suojus.

Siirtolaite (Mix2Vial).

Pakkauskoot

Coagadex 250 IU

1 injektiopullo 250 IU ihmisen hyytymistekijää X, injektiokuiva-aine liuosta varten

2,5 ml:n injektiopullo injektioesteisiin käytettävää vettä

1 siirtolaite (Mix2Vial)

Coagadex 500 IU

1 injektiopullo 500 IU ihmisen hyytymistekijää X, injektiokuiva-aine liuosta varten
5 ml:n injektiopullo injektionesteisiin käytettävää vettä
1 siirtolaite (Mix2Vial)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine tulee liuottaa ainoastaan pakkauksen mukana toimitettavaan injektionesteisiin käytettävään veteen. Lääkevahvuudet 250 IU ja 500 IU tulee saattaa käyttökuntoon käyttämällä 2,5 ml ja vastaavasti 5,0 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Älä käytä injektionesteisiin käytettävää vettä, jos siinä näkyy merkkejä hiukkasista.

Injektiopullot tulisi tuoda huoneenlämpöön (ei yli 30 °C) ennen kuiva-aineinjektiopullon repäisykorkin poistamista.



Vaihe 1: Poista korkki kuiva-aineinjektiopullosta ja puhdista tulpan yläpinta alkoholiin kastetulla pumpulitupolla. Tee samat vaiheet luotininjektiopullolle. Poista siirtolaitteen pakkauksen kansi, mutta jätä laite pakkaukseensa.



Vaihe 2: Laita siirtolaitteen sininen pää luotininjektiopullon päälle ja paina suoraan alaspäin, kunnes sen kärki läpäisee kumitulpan ja napsahtaa paikalleen. Poista siirtolaitteen muovinen ulkopakkaus ja hävitä se. Vältä laitteen paljaana olevan pään koskettamista.



Vaihe 3: Käännä luotininjektiopullo ylösalaisin siirtolaitteen ollessa yhdistettynä siihen. Laita siirtolaitteen kirkas pää kuiva-aineinjektiopulloon ja paina suoraan alaspäin, kunnes sen kärki läpäisee kumitulpan ja napsahtaa paikalleen.



Vaihe 4: Kuiva-aineinjektiopullossa oleva tyhjiö vetää liuottimen kuiva-aineinjektiopulloon. Sekoita pyörittäen pulloa varovasti, jotta kuiva-aine sekoittuu kunnolla. Älä ravista pulloa. Noin minuutin (enintään 5 minuutin) kuluessa pulloon tulisi muodostua kirkas tai helmiäisenvärinen liuos.



Vaihe 5: Irrota tyhjä liuotinjektiopullo ja sininen pää kirkkaasta päästä kiertämällä niitä vastapäivään.

Vedä ruiskuun ilmaa vetämällä mäntää, kunnes se on lisätyn vesitilavuuden kohdalla. Yhdistä ruisku siirtolaitteen kirkkaaseen päähän. Työnnä ilma ruiskusta pulloon.



Vaihe 6: Käännä liuospullo välittömästi ylösalaisin, jolloin liuos siirtyy ruiskuun.

Irrota täysi ruisku laitteesta. Noudata käytössä tavallisia turvallisuustoimia.

Huomaa: Jos annosta varten on käytettävä enemmän kuin yksi pullo, toista vaiheet 1-6 käyttäen pullossa olevan liuoksen siirtämiseen samaa ruiskua.

Tuotteen mukana toimitettava siirtolaite on steriili, eikä sitä voi käyttää kuin yhden kerran. Kun lääke on saatettu käyttökuntoon, hävitä käytetty siirtolaite pistojätteen joukossa.

Liuoksen tulee olla väritöntä, kirkasta tai läpikuultavaa käytettäessä. Älä käytä liuosta, joka on sameaa tai jossa on saostumia. Käyttövalmiit tuotteet tulee tarkastaa niissä näkyvien saostumien ja värimuutosten varalta ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Dornhofstraße 34, 63263 Neu-Isenburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1087/001
EU/1/16/1087/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. maaliskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Bio Products Laboratory Limited
Dagger Lane,
Elstree,
Borehamwood,
WD6 3BX,
Iso-Britannia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bio Products Laboratory Limited
Dagger Lane,
Elstree,
Borehamwood,
WD6 3BX,
Iso-Britannia

Geryon Pharma Ireland Limited
Skybridge House
Corballis Road North
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin
K67 P6K2
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄÄKEPAKKAUS 250 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coagadex 250 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ihmisen hyytymistekijä X

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

250 IU ihmisen hyytymistekijä X, noin 100 IU/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös:

Kuiva-aineinjektiopullo: sitruunahappo, natriumhydroksidi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, sukroosi.

Liuotininjektiopullo: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jokainen pakkaus sisältää:

1 kuiva-aineinjektiopullon

1 siirtolaitteen

2,5 ml:n liuotininjektiopullon injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.:

käytettävä 1 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1087/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

coagadex 250 iu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄÄKEPAKKAUS 500 IU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Coagadex 500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ihmisen hyytymistekijä X

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

500 IU ihmisen hyytymistekijä X, noin 100 IU/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös:

Kuiva-aineinjektiopullo: sitruunahappo, natriumhydroksidi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, sukroosi.

Liuotininjektiopullo: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jokainen pakkaus sisältää:

1 kuiva-aineinjektiopullon

1 siirtolaitteen

5 ml:n liuotininjektiopullon injektionesteisiin käytettävää vettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.:

käytettävä 1 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1087/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

coagadex 500 iu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 250 IU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Coagadex 250 IU
injektiokuiva-aine, liuosta varten
ihmisen hyytymistekijä X

2. ANTOTAPA

Laskimonsisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 500 IU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Coagadex 500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ihmisen hyytymistekijä X

2. ANTOTAPA

Laskimonsisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 2,5 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 5 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Coagadex 250 IU Coagadex 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

ihmisen hyytymistekijä X

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää

sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Coagadex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Coagadexia
3. Miten Coagadexia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Coagadexin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Coagadex on ja mihin sitä käytetään

Coagadex on veren hyytymiseen tarvittavaa proteiinia, eli hyytymistekijää X sisältävä valmiste. Coagadexin sisältämä hyytymistekijä X on peräisin ihmisen plasmasta (veren nestemäinen osa). Sitä käytetään, myös leikkausten aikana, verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn potilaille, joilla on perinnöllinen hyytymistekijän X puutos.

Hyytymistekijän X puutoksesta kärsivien potilaiden veressä ei ole riittävästi hyytymistekijää X, jotta veri hyytyisi asianmukaisesti, ja tämä johtaa liialliseen verenvuotoon. Coagadex korvaa puuttuvan hyytymistekijän X, jolloin potilaiden veri hyytyy normaalisti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Coagadexia

Älä käytä Coagadexia:

- jos olet allerginen ihmisen hyytymistekijälle X tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Tarkista lääkäriltä, jos uskot tämän koskevan sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Coagadexia:

-jos verenvuotosi on tavanomaista runsaampaa tai kestää kauemmin, eikä lopu Coagadex-pistoksen jälkeen.

Jotkut hyytymistekijän X puutoksesta kärsivät potilaat saattavat hoidon aikana kehittää hyytymistekijän X inhibiittoreita (vasta-aineita). Tämä saattaa tarkoittaa sitä, että hoito ei vaikuta kunnolla. Lääkärisi tekee näiden vasta-aineiden kehittymisen varalta säännölliset tarkastukset, jotka suoritetaan erityisesti

ennen leikkausta. Lääkärisi todennäköisesti tarkistaa hyytymistekijän X tason veressäsi ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä ja myös hoidon lopettamisen jälkeen, erityisesti jos kyseessä on ensimmäinen hoitojaksosi.

Varotoimenpiteet viruksien varalta

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, niiden valmistuksessa noudatetaan tiettyjä varotoimia infektioiden leviämisen estämiseksi lääkkeen käyttäjiin. Varotoimina tehdään seuraavat:

- veren ja plasman luovuttajat valitaan huolellisesti, jotta pystytään varmistamaan, ettei luovuttajilla ole infektiota
- jokainen luovutettu veri- tai plasma-annos testataan virusten ja infektioiden havaitsemiseksi
- veren tai plasman käsittelyn aikana suoritetaan vaiheita, joiden aikana virukset muuttuvat toimimattomiksi tai ne poistetaan.

Näiden menetelmien katsotaan tehoavan seuraaviin viruksiin: ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus, hepatiitti C -virus ja hepatiitti A -virus ja parvovirus B19. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja tuotteita annettaessa ei voida täysin sulkea pois veren mukana välittyvien infektioiden siirtymisen riskiä. Tämä pätee myös mihin tahansa tuntemattomaan tai uuteen virustyypin tai muunlaisiin infektioihin.

On erittäin suositeltavaa, että joka kerta saadessasi Coagadex-annoksen, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan ylös, jotta käytetyistä eristä voidaan pitää kirjaa.

Lääkäri voi suositella hepatiitti A ja B -rokotusten ottamista, jos saat säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmaperäisiä hyytymistekijää X sisältäviä valmisteita.

Lapset ja nuoret

Aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös lapsia (2–11-vuotiaat) ja nuoria (12–18-vuotiaat).

Muut lääkevalmisteet ja Coagadex

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tiettyjä antikoagulantteja, hyytymistekijän (tekijä Xa) estäjät mukaan lukien, ei pidä veritulppariskin vuoksi käyttää potilaille, joilla on hyytymistekijän X puutos ja jotka käyttävät Coagadexia.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Coagadex sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natriumia. Tämä on huomioitava, jos potilas noudattaa ruokavaliota, jossa natriumin määrä on rajoitettu.

3. Kuinka Coagadexia käytetään

Hoidon pitää aloittaa verenvuotohäiriöiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Coagadex pitää injektoida suoraan laskimoon. Sinun on pitänyt saada koulutus lääkkeen injektointiin terveydenhuollon ammattilaiselta ennen lääkkeen injektointia kotona.

Lääkäri selittää sinulle, kuinka paljon, milloin ja miten pitkään lääkettä on käytettävä, . Lääkäri kertoo sinulle annoksesi määrän kokonaisten injektioipullojen lukumääränä, joka vastaa tavallisesti sinulle parhaiten sopivaa annosta. Päivittäinen annos ei saa ylittää 60 IU:ta/kg missään ikäryhmässä.

Aikuinen

Kuinka paljon Coagadexia on käytettävä verenvuodon hoitoon tai verenvuodon jatkumisen estämiseen?

Lääkäri kertoo, kuinka paljon Coagadexia on käytettävä verenvuodon hoitoon ja verenvuodon jatkumisen estämiseen. Tarvittava annos riippuu veresi normaalista hyytymistekijän X pitoisuudesta.

Kuinka paljon lääkettä käytetään ennen suurta leikkausta, leikkauksen aikana ja sen jälkeen?

Ennen: Käytettävän Coagadex-annoksen pitää olla riittävä nostamaan veren hyytymistekijän X pitoisuus välille 70–90 yksikköä/dl. Tarvitsemasi annos riippuu veren normaalista hyytymistekijän X pitoisuudesta, ja lääkäri laskee sen puolestasi.

Jälkeen: Plasman hyytymistekijän X pitoisuus tarkistetaan muutamina leikkauksen jälkeisinä päivinä säännöllisesti. On suositeltavaa, että veren hyytymistekijän X pitoisuus on vähintään 50 yksikköä/dl. Lääkäri laskee tarvittavan annoksen.

Jos hyytymistekijän X pitoisuus veressä on liian matala (lääkäri mittaa pitoisuuden) tai jos pitoisuus laskee odotettua nopeammin, voi syynä olla hyytymistekijän X:n vasta-aine, joka estää Coagadexia toimimasta kunnolla. Lääkärisi järjestää tarvittavat laboratoriokokeet, joilla tämä pystytään selvittämään.

Kuinka paljon lääkettä käytetään verenvuodon ehkäisemiseen pitkällä aikavälillä?

Lääkärisi kertoo, sopiiko lääke sinulle tähän tarkoitukseen ja jos sopii, asianmukaisen annoksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri suosittelee sinulle sopivaa annosta. Alle 12-vuotiaiden lasten annokset ovat yleensä suurempia kuin nuorille annettavat annokset, jotka ovat samanlaisia kuin aikuisille annettavat annokset.

Milloin Coagadexia injektoidaan

- Tätä lääkettä pitää injektoida verenvuodon ensimmäisten merkkien ilmaantuessa.
- Injektioita on jatkettava tarpeen mukaan verenvuodon tyrehtyttämiseksi.
- Jokaisen yksittäisen verenvuodon vakavuus pitää arvioida erikseen.
- Jos käytät lääkettä ensimmäistä kertaa, teet sen lääkärin valvonnassa.

Lääkkeen liuottaminen ennen käyttöä

Lääke pitää liuottaa **vain** valmisteen mukana tulevaan liuottimeen.

Coagadexin määrä	Liuottimen tilavuus
250 IU	2,5 ml
500 IU	5 ml

Coagadex-lääkepakkauksessa on mukana taulukon esittämä määrä liuotinta.

Coagadex voidaan liuottaa ilman neulaa käyttäen jokaisen pakkauksen mukana tulevaa Mix2Vial siirtolaitetta.

Tuo Coagadex huoneenlämpöön ennen sekoittamista.

Sekoita lääke seuraavasti:



Vaihe 1

- Poista korkki kuiva-aineinjektiopullosta ja puhdista tulpan yläpinta alkoholiin kastetulla pumpulitupolla.
- Tee samat vaiheet myös liuotininjektiopullolle.
- Poista siirtolaitteen pakkauksen kansi, mutta jätä laite pakkaukseensa.



Vaihe 2

- Laita siirtolaitteen sininen pää liuotininjektiopullon päälle ja paina suoraan alaspäin, kunnes sen kärki läpäisee kumitulpan ja napsahtaa paikalleen.
- Poista siirtolaitteen muovinen ulkopakkaus ja hävitä se. Vältä laitteen paljaana olevan kärjen koskettamista.



Vaihe 3

- Käännä liuotininjektiopullo ylösalaisin laitteen ollessa edelleen siinä kiinni.
- Laita siirtolaitteen kirkas pää kuiva-aineinjektiopulloon ja paina suoraan alaspäin, kunnes sen kärki läpäisee kumitulpan ja napsahtaa paikalleen.



Vaihe 4

- Kuiva-aineinjektiopullossa oleva tyhjiö vetää liuottimen injektiopulloon.
- Sekoita injektiopulloa varovasti, jotta kuiva-aine sekoittuu kunnolla. Älä ravista injektiopulloa.
- Noin minuutin (enintään 5 minuutin) kuluessa pulloon tulisi muodostua kirkas tai hieman helmiäisenvärinen liuos.



Vaihe 5

- Irrota tyhjä liuotininjektiopullo ja sininen pää kirkkaasta päästä kiertämällä niitä vastapäivään.
- Vedä ruiskuun ilmaa vetämällä mäntää, kunnes se on lisätyn vesitilavuuden kohdalla.
- Yhdistä ruisku siirtolaitteen kirkkaaseen päähän ja työnnä ilma ruiskusta injektiopulloon.



Vaihe 6

- Käännä liuosta sisältävä injektiopullo välittömästi ylösalaisin, jolloin liuos siirtyy ruiskuun.
- Irrota täysi ruisku laitteesta.
- Tuote on nyt käyttövalmista. Noudata käytössä tavallisia turvallisuustoimia. Tuote on käytettävä tunnin kuluessa sen käyttökuntoon saattamisesta.

Älä käytä tätä lääkettä:

- jos liuotin ei siirry pulloon (tämä tarkoittaa, ettei pullossa ole tyhjiötä, jolloin kuiva-ainetta ei tule käyttää).
- jos liuotettu kuiva-aine ja liuotin muodostavat geelin tai hyytymän (jos näin tapahtuu, ota yhteyttä terveydenhoidon palveluntarjoajaasi ja kerro pulloon merkitty eränumero).

Jos käytät enemmän Coagadexia kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Coagadexia kuin lääkärisi on määrännyt, sinulle voi kehittyä veritulppa. Jos epäilet käyttäväsi liikaa valmistetta, lopeta injektio ja kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Jos tiedät käyttäneesi liikaa valmistetta, kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat käyttää Coagadexia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Injektoi normaali annoksesi, kun muistat, ja jatka sen jälkeen lääkäriltä saamiesi ohjeiden mukaan.

Jos lopetat Coagadexin käytön

Keskustele aina lääkärin kanssa ennen kuin päätät lopettaa valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun verenvuotohäiriöitä on hoidettu samankaltaisilla lääkkeillä, harvinaisissa tapauksissa (korkeintaan yksi henkilö 1 000 henkilöstä) on esiintynyt allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), jotka joskus johtavat shokkiin. Oireita saattavat olla ihottuma (nokkosihottuma mukaan lukien), kihelmöinti, punoitus, pahoinvointi, oksentaminen, päänsärky, yskä, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa, vilunväristykset, nopea sydämen syke, huimaus, uneliaisuus, levottomuus, kasvojen turvotus, puristava tunne kurkussa, epämukavuus pistoskohdassa.

Jos havaitset näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

Coagadexin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Yleinen (≥ 1/10):

- kipu tai punoitus pistoskohdassa
- väsymys
- selkäkipu

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Haittavaikutusten odotetaan lasten kohdalla olevan samoja kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Coagadexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä koteloissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pieniä hiukkasia käyttövalmiissa tuotteessa. Coagadex tulee käyttää yhden tunnin kuluessa sen sekoittamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Saat hoitopaikastasi erityisen säiliön ylimääräisen liuoksen, käytettyjen ruiskujen, neulojen ja tyhjien pullojen hävittämistä varten. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Coagadex sisältää

- Vaikuttava aine on ihmisen hyytymistekijä X. Yhden injektiopullon sisältö on 250 IU:ta tai 500 IU:ta ihmisen hyytymistekijää X.
- Muut aineet ovat: sitruunahappo, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja sakkaroosi (ks. aineita koskevia lisätietoja kohdasta 2).
- Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi

Coagadexin kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Coagadex on valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine, joka on pakattu 250 IU:n ja 500 IU:n pakkauksiin. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos on väritön, kirkas tai hieman helmiäisvärinen (opaalinhohtoinen). Tarkista liuos ennen injektiota. Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, älä käytä sitä.

Pakkauksessa on myös Mix2Vial™-siirtolaite

Kuvaukset

1 kuiva-aineinjektiopullo 250 IU
2,5 ml:n injektiopullo injektioneiteisiin käytettävää vettä
1 siirtolaite (Mix2Vial)

tai

1 kuiva-aineinjektiopullo 500 IU
5 ml:n injektiopullo injektioneiteisiin käytettävää vettä
1 siirtolaite (Mix2Vial)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Dornhofstraße 34, 63263 Neu-Isenburg
Saksa

Valmistaja

Bio Products Laboratory Limited, Dagger Lane, Elstree, Borehamwood, WD6 3BX, Iso-Britannia

Geryon Pharma Ireland Limited, Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport, Swords, Co. Dublin, K67 P6K2, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bio Products Laboratory Ltd
Tél/Tel: + 44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Royaume-Uni/Verenigd
Koninkrijk/Großbritannien)

България

Bio Products Laboratory Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Обединено кралство)

Česká republika

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Velká Británie)

Danmark

Bio Products Laboratory Ltd
Tlf: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Storbritannien)

Deutschland

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Tel: +49 (0) 2408 146 0245
e-mail: bpl@medwiss-extern.de
Deutschland

Eesti

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Bio Products Laboratory Ltd
Τηλ: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Ηνωμένο Βασίλειο)

España

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Reino Unido)

Lietuva

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

Bio Products Laboratory Ltd
Tél/Tel: + 44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Royaume-Uni/Verenigd
Koninkrijk/Großbritannien)

Magyarország

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Egyesült Királyság)

Malta

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Ir Renju Unit)

Nederland

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Verenigd Koninkrijk)

Norge

Bio Products Laboratory Ltd
Tlf: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Storbritannia)

Österreich

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Großbritannien)

Polska

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Wielka Brytania)

France

Bio Products Laboratory Ltd
Tél: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Royaume-Uni)

Hrvatska

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

Ireland

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(United Kingdom)

Ísland

Bio Products Laboratory Ltd
Sími: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Bretland)

Italia

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Regno Unito)

Κύπρος

Bio Products Laboratory Ltd
Τηλ: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Lielbritānija)

Portugal

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Reino Unido)

România

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Marea Britanie)

Slovenija

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Združeno kraljestvo)

Slovenská republika

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Spojené kráľovstvo)

Suomi/Finland

Bio Products Laboratory Ltd
Puh/Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Iso-Britannia)

Sverige

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
(Storbritannien)

United Kingdom

Bio Products Laboratory Ltd
Tel: +44 (0) 20 8957 2255
e-mail: medinfo@bpl.co.uk
United Kingdom

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.