

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Coagadex 250 IU, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Coagadex 500 IU, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Coagadex 250 IU, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250 IU ľudského koagulačného faktora X.

Coagadex obsahuje približne 100 IU/ml ľudského koagulačného faktora X po rekonštitúcii v 2,5 ml sterilizovanej vody na injekcie.

Coagadex 500 IU, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 500 IU ľudského koagulačného faktora X.

Coagadex obsahuje približne 100 IU/ml ľudského koagulačného faktora X po rekonštitúcii v 5 ml sterilizovanej vody na injekcie

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Pomocné látky so známym účinkom:

Coagadex obsahuje najviac 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Injekčná liekovka s práškom obsahuje biely alebo šedobiely prášok.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje priehľadnú bezfarebnú tekutinu.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Coagadex je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácajúcich udalostí a na perioperačný manažment u pacientov s dedičným nedostatkom faktora X.

Coagadex je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má byť zahájená pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe zriedkavých krvácajúcich ochorení.

Dávkovanie

Dávka a trvanie závisia od závažnosti nedostatku faktora X (t.j. východiskovej hladiny faktora X u pacienta), od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Starostlivá kontrola substitučnej

liečby je obzvlášť dôležitá v prípadoch závažnej operácie alebo pri život ohrozujúcich krvávacích udalostiach.

V žiadnej vekovej skupine nepodávajte dávku vyššiu ako 60 IU/kg denne.

U dospelých a dospievajúcich vo veku najmenej 12 rokov môže byť očakávané maximálne zvýšenie hladiny faktora X *in vivo*, vyjadrené ako IU/dl (alebo v % normálu), odhadnuté pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Dávka (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora X (IU/dl alebo \% normálu)} \times 0,5$$

**ALEBO**

$$\text{zvýšenie hladiny faktora X (IU/dl alebo \% normálu)} = [\text{celková dávka (IU)/telesná hmotnosť /kg}] \times 2$$

Nasledujúce príklady predpokladajú východiskovú hladinu faktora X pacienta < 1 IU/dl:

1. Dávka 2 000 IU Coagadexu podaná 70 kg pacientovi má priniesť výsledok maximálneho zvýšenia faktora X po podaní  $2\,000 \times \{[2,0 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ IU/dl}$  (t. j. 57 % normálu)
2. U 70 kg pacienta sa požaduje maximálna hladina faktora X 90 % normálu. V tejto situácii bude vhodná dávka nasledovná:

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

Dávka a frekvencia podania má byť založená na individuálnej klinickej odpovedi. Farmakokinetika (napr. polčas, *in vivo* výťažnosť) a klinické odpovede na Coagadex môžu byť u pacientov rôzne. Aj keď je dávku možné odhadnúť pomocou vyššie uvedených výpočtov, vždy, keď to bude možné, vykonajte príslušné laboratórne testy, ako napríklad sériové analýzy faktora X na usmernenie úpravy dávky.

#### *Kontrola krvávacích udalostí*

Pri liečbe krvávacích udalostí u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a viac: 25 IU/kg Coagadexu podajte pri prvom prejave krvácania, alebo pred očakávaným začiatkom menštruačného krvácania. Zopakujte pri 24 hodinovom intervale až do zastavenia krvácania. Každé individuálne krvácanie sa má zhodnotiť na základe jeho závažnosti.

Pri sekundárnej profylaxii proti opakovanému krvácaniu, alebo krátkodobej profylaxii pred očakávanou fyzickou námahou alebo zubným vyšetrením: podajte 25 IU/kg Coagadexu a zopakujte podľa potreby.

#### *Rutinná profylaxia krvávacích udalostí*

V dôsledku variability medzi pacientmi a u samotného pacienta sa odporúča, aby boli hladiny faktora X monitorované v intervaloch, najmä v prvých týždňoch liečby a po zmenách dávky. Režim dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a na najnižšie hladiny faktora X najmenej 5 IU/dl.

Existujú iba obmedzené údaje o použití Coagadexu na dlhodobú profylaxiu u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne údaje o rutinnej profylaxii u pediatrických pacientov vo veku > 12 až < 18 rokov. U pacientov vo veku > 12 rokov je navrhnutá počiatočná dávka na profylaxiu 25 IU/kg dvakrát týždenne, s hladinami dávok a intervalmi dávkovania, ktoré sa majú upraviť podľa klinických indikácií. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede môžu byť adekvátne dlhšie intervaly, napr. raz týždenne (pozri časť 5.1).

### *Perioperačný manažment (dospelí a dospievajúci vo veku najmenej 12 rokov)*

Pred operáciou: vypočítajte dávku Coagadexu na zvýšenie hladiny faktora X v plazme na 70 - 90 IU/dl. Starostlivá kontrola dávky a trvania liečby je obzvlášť dôležitá v prípadoch závažnej operácie.

**Požadovaná dávka (IU) = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora X (IU/dl) x 0,5**

Požadované zvýšenie faktora X je rozdiel medzi hladinou faktora X pacienta v plazme a požadovanou hladinou a je založené na pozorovanej výťažnosti 2 IU/dl na IU/kg.

Napríklad: na zvýšenie hladiny faktora X v plazme z 15 IU/dl na 90 IU/dl u 70 kg pacienta je vhodná dávka:

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

Po operácii: dávku stanovte tak, ako je potrebné na udržanie hladín faktora X v plazme na minime 50 IU/dl, až kým u pacienta nezanikne riziko krvácania spôsobené operáciou.

Odporúča sa, aby boli hladiny faktora X v plazme po infúzii merané u každého pacienta pred operáciou a po nej, čím sa získajú a udržia hemostatické hladiny.

### *Staršia populácia*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### *Poškodenie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### *Poškodenie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### *Pediatrická populácia*

**Za účelom vyžiadanej kontroly krvácania u detí vo veku menej ako 12 rokov:** Ak sa objaví prvý príznak krvácania, má sa injekčne podať 30 IU/kg Coagadexu. Opakujte v 24- hodinových intervaloch, kým sa krvácanie nezastaví. Každé krvácanie sa má posúdiť individuálne podľa závažnosti.

Pri sekundárnej profylaxii proti opakovanému krvácaniu alebo krátkodobej profylaxii pred očakávanou fyzickou námahou alebo plánovaným zubným vyšetrením: podajte injekčne 30 IU/kg Coagadexu a zopakujte podľa potreby.

**Za účelom rutínnej profylaxie krvácajúcich udalostí u detí vo veku menej ako 12 rokov:** 40 IU/kg dvakrát týždenne.

V dôsledku variability medzi pacientmi a u samotného pacienta sa odporúča, aby boli hladiny faktora X monitorované v intervaloch, najmä v prvých týždňoch liečby a po zmenách dávky. Režim dávkovania podľa klinickej odpovede a na najnižšie hladiny faktora X najmenej 5 IU/dl. Niektorí pacienti môžu dosiahnuť požadované minimálne hladiny FX pri týždennej profylaktickej liečbe (pozri časť 5.1).

**Za účelom perioperačného manažmentu u detí vo veku menej ako 12 rokov:** Pred operáciou: vypočítajte dávku Coagadexu na zvýšenie hladiny faktora X v plazme na 70 – 90 IU/dl. Starostlivá kontrola dávky a trvania liečby je obzvlášť dôležitá v prípadoch závažnej operácie.

Očakávané maximálne zvýšenie hladiny faktora X *in vivo*, vyjadrené ako IU/dl (alebo v % normálu), môže byť odhadnuté pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Dávka (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora X (IU/dl alebo \% normálu)} \times 0,6$$

**ALEBO**

$$\text{Zvýšenie hladiny faktora X (IU/dl alebo \% normálu)} = [\text{celková dávka (IU)/telesná hmotnosť (kg)}] \times 1,7$$

Po operácii: dávku stanovte tak, ako je potrebné na udržanie hladín faktora X v plazme na minime 50 IU/dl, až kým u pacienta nezanikne riziko krvácania spôsobené operáciou.

Odporúča sa, aby boli hladiny faktora X v plazme po infúzii merané u každého pacienta pred operáciou a po nej, čím sa získajú a udržia hemostatické hladiny.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Po rekonštitúcii sa má liek podať intravenózne pri odporúčanej rýchlosti 10 ml/min a najviac 20 ml/min.

Pri domácej liečbe má byť pacient patrične vyškolený a pravidelne kontrolovaný.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Precitlivosť

Reakcie precitlivosti alergického typu vrátane anafylaxie sú možné. Coagadex obsahuje stopy ľudských proteínov, iných ako faktor X. Pacienta je potrebné poučiť o prvých prejavoch reakcií precitlivosti vrátane angioedému, zápalu miesta vpichu infúzie (napr. pálenie, štipanie, erytém), zimnice, kašľa, závratu, horúčky, návalov horúčav, generalizovanej urtikárie, bolesti hlavy, žihľavky, hypotenzie, letargie, bolesti svalov a kostí, nevoľnosti, pruritu, vyrážky, nepokoja, tachykardie, tiesnivého pocitu na hrudníku, mravčenia, vracania a chrčania. Ak sa vyskytnú niektoré z týchto príznakov, pacient má byť poučený, aby okamžite prerušil užívanie lieku a kontaktoval svojho lekára. V prípade šoku majú byť dodržané súčasné lekárske postupy na liečbu šoku.

#### Inhibítory

Formovanie neutralizujúcich protilátok (inhibítory) na faktor X je možnou komplikáciou pri manažmente osôb s nedostatkom faktora X.

Vo všeobecnosti majú byť všetci pacienti liečení ľudským koagulačným faktorom X starostlivo monitorovaní na tvorbu inhibítorov pomocou príslušných klinických pozorovaní a laboratórnych testov. Ak nie sú dosiahnuté očakávané hladiny faktora X, alebo ak sa nepodarí dostať krvácanie pod kontrolu pomocou očakávanej dávky, vykonajte analýzu, ktorá bude merať koncentráciu inhibítora faktora X.

#### Inhibítory faktoru Xa

Účinok Coagadexu môže byť narušený inhibítormi faktora Xa, priamymi alebo nepriamymi. Tieto antitrombotické látky sa nemajú používať u pacientov s nedostatkom faktora X. Coagadex sa nemá používať ako protilátka proti účinkom priamych perorálnych antikoagulačných liekov (DOAC) u pacientov, ktorí netrpia nedostatkom faktora X.

#### Prenosné látky

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na

inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu sa možnosť prenosu pôvodcov infekcie pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť. Toto platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné u vírusov s obalom ako sú HIV, HBV a HCV a u vírusov bez obalu ako sú HAV a parvovírus B19.

Očkovanie proti hepatitíde typu A a B u pacientov, ktorí pravidelne alebo opakovane dostávajú ľudský faktor X z ľudskej plazmy, môže byť opodstatnené.

#### Obsah sodíka

Coagadex obsahuje až 9,2 mg sodíka na mililiter rekonštituovaného roztoku, čo zodpovedá 0,0046 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinok Coagadexu môže byť narušený inhibítormi faktora Xa, priamymi alebo nepriamymi (pozri časť 4.4).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Z dôvodu zriedkavosti dedičného nedostatku faktora X, nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Coagadexu počas tehotenstva a dojčenia. Preto by sa má Coagadex používať počas tehotenstva a laktácia iba, ak je jasne indikovaný.

#### Dojčenie

Z dôvodu zriedkavosti dedičného nedostatku faktora X, nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania Coagadexu počas tehotenstva a dojčenia. Preto by sa má Coagadex používať počas dojčenia, ak je jasne indikovaný.

#### Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli s liekom Coagadex vykonané.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Coagadex nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli erytém na mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, únava a bolesť chrbta.

Precitlivosť alebo alergické reakcie (ako napríklad angioedém, pálivý alebo bodavý pocit v mieste podania infúzie, zimnica, návaly tepla, generalizovaná urtikária, bolesť hlavy, žihľavka, hypotenzia, letargia, nevoľnosť, nepokoj, tachykardia, zvieravý pocit na hrudi, mravčenie, vracanie, sipot) boli pozorované zriedkavo pri liečbe iných hemofilií a v niektorých prípadoch mohli prejsť do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Reakcie precitlivosti, alergické reakcie a anafylaxia neboli hlásené v klinických skúšaniach s Coagadexom.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v klinických skúšaniach u 27 pacientoch liečených liekom Coagadex. Frekvencie boli zhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$  pacientov),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). Frekvencie menej častých ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavých ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) alebo veľmi zriedkavých ( $< 1/10\ 000$ ) reakcií nie je možné z dostupných údajov vyhodnotiť.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Erytém v mieste vpichu infúzie Bolesť v mieste vpichu infúzie Únava	Časté

#### Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí bude rovnaká ako u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na prenosné látky nájdete v časti 4.4.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní bol hlásený jeden náhodný prípad predávkovania, kde bolo účastníkovi podané približne 80 IU/kg Coagadexu na liečbu krvácania. V súvislosti s týmto predávkovaním neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Pri predávkovaní však existuje riziko vzniku tromboembolizmu, ktoré je pravdepodobne spojené so znížením protrombínového času pod hranicu normy. Odporúča sa starostlivé klinické sledovanie skúseným klinikom s pomocou skóre Wells, klinických laboratórnych testov hemostázy a vhodného ultrazvukového zobrazovania, alebo bez nich. Pri liečbe preukázanej alebo suspektnéj hlbokéj venóznei trombózy alebo podozrenia na ňu sa má riadiť podľa obvyklých postupov, so sledovaním FX.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, vitamín K a iné hemostatiká, koagulačný faktor X, ATC kód: B02BD13.

#### Mechanizmus účinku

Faktor X je neaktívny zymogén, ktorý je možné aktivovať faktorom IXa (po vnútornej dráhe) alebo faktorom VIIa (po vonkajšej dráhe). Faktor X sa zmení z jeho neaktívnej formy na aktívnu formu (faktor Xa) odštiepením 52-článkového peptidu od ťažkého reťazca. Faktor Xa spojený s faktorom Va na povrchu fosfolipidu vytvára protrombinázový komplex, ktorý aktivuje protrombín na trombín v prítomnosti iónov vápnika. Trombín následne pôsobí na rozpustný fibrinogén a faktor XIII a vytvára priečne viazanú fibrínovú zrazeninu.

#### Farmakodynamické účinky

Coagadex je získaný z ľudskej plazmy a používaný ako náhrada prirodzene existujúceho koagulačného faktora X u pacientov s dedičným nedostatkom faktora X.

### Klinická účinnosť

V multicentrickom, otvorenom, nerandomizovanom klinickom skúšaní na hodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti Coagadexu 16 účastníkov (vo veku 12 rokov a viac) so stredne ťažkým až závažným dedičným nedostatkom faktora X (FX: C < 5 IU/dl) dostali dávku 25 IU/kg Coagadexu na liečbu spontánných, traumatických a menoragických krvácajúcich udalostí.

Účinnosť Coagadexu pri liečbe krvácajúcich udalostí bola hodnotená účastníkom a/alebo skúšajúcim lekárom pre každú novú krvácajúcu udalosť pomocou vopred stanovenej ordinálnej hodnotiacej stupnice špecifickej pre krvácanie so škálou vynikajúci, dobrý, slabý a nehodnotiteľný. Z 208 krvácajúcich udalostí liečených Coagadexom bolo 187 krvácajúcich udalostí u 15 účastníkov hodnotených na účinnosť. Deväťdesiatosem (53 %) predstavovalo veľké krvácajúce udalosti a 88 (47 %) boli malé krvácajúce udalosti (jedno krvácanie nebolo hodnotené). Coagadex bol hodnotený ako dobrý (7 %) alebo vynikajúci (91 %) pri liečbe 98 % krvácajúcich udalostí. Zo 187 krvácajúcich udalostí v analýze účinnosti bolo 155 krvácaní (83 %) liečených jednou infúziou, 28 krvácaní (15 %) dvoma infúziami, 3 krvácania (2 %) tromi infúziami a 1 krvácanie (0,5 %) štyrmi infúziami. Priemerná dávka na infúziu bola 25,4 IU/kg a celková dávka Coagadexu bola 30,4 IU/kg. Štyri krvácajúce udalosti u dvoch účastníkov boli zaradené do skupiny zlyhanie liečby. Odporúčaná dávka 25 IU/kg Coagadexu na liečbu krvácania bola udržiavaná počas skúšania u 14 zo 16 účastníkov. Zvyšní dvaja účastníci dostávali dávky do 30 IU/kg a 33 IU/kg.

Ako preventívne opatrenie bolo podaných celkom 184 infúzií. Rutinná profylaxia bola použitá u dvoch účastníkov. Jeden účastník, vo veku 58 rokov, použil dávku 28 IU/kg jedenkrát týždenne počas 8 týždňov a neskôr 25 IU/kg každé 2 týždne po dobu viac ako 5 mesiacov. Druhý účastník, vo veku 22 rokov, použil 24,6 IU/kg jedenkrát týždenne počas 8,5 mesiaca. Ani u jedného účastníka v tomto období nedošlo ku krvácaniu.

### Profylaxia krvácajúcich udalostí

Tretia štúdia hodnotila použitie Coagadexu pri rutinnej profylaxii krvácajúcich udalostí u deviatich detí vo veku menej ako 12 rokov. Priemerný vek bol 7,3 (rozmedzie 2,6 až 11,9) rokov. Osem pacientov malo závažný nedostatok FX, ostatní mali stredne závažný nedostatok. Štyria pacienti boli vo veku 0 až 5 rokov a piati vo veku 6 až 11 rokov vrátane. Rutinná profylaxia sa začala jednotkovými dávkami 40-50 IU/kg a počas prvých 6 týždňov sa merali najnižšie hladiny faktora X, aby sa upravil režim dávkovania za účelom udržania najnižšej hladiny najmenej 5 IU/dl. Bolo podaných celkovo 537 profylaktických infúzií (priemerne 59,7 na pacienta). Priemerná profylaktická dávka na infúziu na pacienta bola 39,60 IU/kg (priemer 38,76 IU/kg), v rozmedzí od 18,0 do 47,3 IU/kg. Medián a priemerné dávky na infúziu u štyroch detí vo veku menej ako 6 rokov boli 40,1 IU/kg (95% CI 30,70; 49,57), a u piatich detí vo veku 6 až 11 rokov vrátane, bol medián dávky 39,6 IU/kg a priemerná dávka bola 37,7 IU/kg (95% CI: 23,42; 51,91). Medián intervalu dávok pre všetkých deväť detí bol 3 dni (rozmedzie 2 až 8 dní). Šesť detí (66,7 %) zostalo bez krvácania počas rutinnej profylaxie. Tri deti (33,3 %), jedno vo vekovej skupine 0-5 rokov a dve vo vekovej skupine 6-11 rokov, mali celkovo 10 krvácaní v dôsledku epistaxy, traumy alebo menorágie. Všetci boli liečení jedinou infúziou Coagadexu; priemerné dávky a medián dávok 31,7 IU/kg (rozmedzie 24,6 až 38,8 IU/kg) a všetky zaznamenané hodnotenia účinnosti boli zaradené do kategórie výborné. V tejto štúdii u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli žiadne nežiaduce liekové reakcie.

### Chirurgická hemostáza

Bezpečnosť a účinnosť Coagadexu pre perioperačný manažment boli hodnotené u piatich účastníkov vo veku 14 až 59 rokov s miernym (n = 2), stredne ťažkým (n = 1) a závažným (n = 2) ochorením, ktorí podstúpili celkovo sedem chirurgických procedúr.



U všetkých chirurgických procedúr bol Coagadex hodnotený ako vynikajúci (bez pooperačného krvácania, bez potreby transfúzie krvi, a strata krvi nepresahovala očakávané hodnoty) pri kontrole straty krvi počas a po operácii. U veľkej operácie bolo potrebných priemerne 13 infúzií (v rozsahu od 2 do 15 infúzií) a priemerná kumulatívna dávka 181 IU/kg (v rozsahu od 45 do 210 IU/kg) na udržanie hemostázy. U malej operácie bolo potrebných priemerne 2,5 infúzií (v rozsahu od 1 až 4 infúzií) a priemerná kumulatívna dávka 89 IU/kg (v rozsahu od 51 až 127 IU/kg) na udržanie hemostázy.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinickom skúšaní Coagadexu u účastníkov so závažným alebo stredne závažným nedostatkom faktora X (bazálne FX:C < 5 IU/dl), bola farmakokinetika Coagadexu hodnotená u 16 účastníkov po podaní nominálnej dávky 25 IU/kg. Farmakokinetické (FK) parametre boli vypočítané z merania aktivity faktora X:C (jednostupňový test zrážania) v plazme po odpočítaní hodnoty pred podaním dávky. Kombinácia hodnôt IR pre FX:C pri východiskovej návšteve (n = 16) a opakované FK hodnotenie (n = 15) poskytlo celkový geometrický priemer IR 2,07 IU/dl pre podané IU/kg (n = 31). Podobne kombinácia hodnôt  $t_{1/2}$  pri východiskovej návšteve a opakované FK hodnotenie poskytlo celkový geometrický priemer  $t_{1/2}$  29,36 hodín. Systémová expozícia na FX:C pri opakovanej FK návšteve (aspoň 6 mesiacov neskôr) bola ekvivalentná expozícii pri východiskovej návšteve, keďže pomer všetkých opakovaných FK parametrov / FK parametrov pri východiskovej návšteve bol v rozsahu 90 % až 110 %.

Priemerná (CV %) prírastková výťažnosť je 2,08 (18,1). Priemerná (CV %) maximálna koncentrácia v plazme ( $C_{max}$ ) bola 0,504 (17,2) IU/ml.

Priemerná (CV %) plocha pod krivkou ( $AUC_{0-144hod}$ ) bola 17,1 (21,0) IU.hod/ml.

Ľudský koagulačný faktor X je vo veľkej miere zachytávaný v cievnom kompartmente: priemerný zdánlivý distribučný objem ( $V_{ss}$ ) bol 56,3 (24,0) ml/kg.

Priemerný (CV %) polčas ľudského koagulačného faktora X bol 30,3 (22,8) hod. a klírens bol 1,35 (21,7) ml/kg/hod.

### Poškodenie funkcie obličiek

Neboli vykonané žiadne farmakokinetické skúšania, ale nepredpokladá sa, že by pohlavie alebo renálna funkcia mali vplyv na farmakokinetický profil Coagadexu.

### Poškodenie funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne farmakokinetické skúšania, ale nepredpokladá sa, že by pohlavie alebo hepatická funkcia mali vplyv na farmakokinetický profil Coagadexu.

### Starší

Neboli vykonané žiadne farmakokinetické skúšania, ale nepredpokladá sa, že by vek mal vplyv na farmakokinetický profil Coagadexu.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické skúšania neboli vykonané u detí mladších ako 12 rokov. Štúdia u detí (pozri časť 5.1) merala prírastkové zotavenie po 30 minútach ( $IR_{30min}$ ) po prvej dávke a po poslednej dávke v štúdiu (približne o 6 mesiacov neskôr) (pozri časť 5.1). Kombinácia hodnôt  $IR_{30min}$  pre FX: C pri východiskovej návšteve (n = 9) a opakované FK hodnotenie (n = 9) poskytlo celkový geometrický priemer IR 1,74 (rozmedzie 1,3 – 2,2) IU/dl pre podané IU/kg (n = 9). Pre podskupinu vo veku 6 – 11 rokov (n=5) bol geometrický priemer  $IR_{30min}$  1,91 (rozmedzie 1,6 – 2,2) IU/ml na IU/kg a pre mladšiu podskupinu vo veku 0 – 5 rokov (n=4) bol 1,53 (rozmedzie 1,3 – 1,8) IU/ml na IU/kg.

Najnižšie hladiny FX: C boli merané počas 6 týždňov štúdie za účelom individualizácie dávkovacieho režimu a udržania minimálnej hladiny najmenej 5 IU/dl. Počas fázy úpravy dávky boli dve najnižšie hladiny  $\leq 5$  IU/dl, ale potom neboli žiadne pod touto hraničnou hodnotou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednom a opakovanom podávaní, trombogenicity a lokálnej znášateľnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Skúšania genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu sa neuskutočnili, keďže ľudský koagulačný faktor X v plazme (obsiahnutý v lieku Coagadex) je endogénny proteín.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

Kyselina citrónová

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného

Chlorid sodný

Sacharóza

#### Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Liek sa má rekonštituovať iba pomocou prenosového zariadenia Mix2Vial, ktoré sa dodáva v balení (pozri časť 6.6).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po rekonštitúcii by mal byť liek z mikrobiologického hľadiska použitý okamžite.

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku sa však preukázala počas 1 hodiny pri teplote okolia (25 °C +/- 2 °C).

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Vnútrotný obal

Injekčná liekovka s práškom: 250 IU alebo 500 IU ľudského koagulačného faktora X v injekčnej liekovke zo skla typu I so zátkou z halobutulovej gúmy, utesnené ľahko odnímateľným polypropylénovým uzáverom s obrubou s hliníkovým povrchom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 2,5 ml alebo 5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke vyrobenej zo skla typu I., uzatvorenej zátkou z halobutulovej gúmy a zapečatením.

Prenosové zariadenie (Mix2Vial).

### Veľkosti balenia

Coagadex 250 IU

1 injekčná liekovka 250 IU prášku ľudského koagulačného faktora X na injekčný roztok

1 injekčná liekovka 2,5 ml vody na injekcie

1 prenosové zariadenie (Mix2Vial)

Coagadex 500 IU

1 injekčná liekovka 500 IU prášku ľudského koagulačného faktora X na injekčný roztok

1 injekčná liekovka 5 ml vody na injekcie

1 prenosové zariadenie (Mix2Vial)

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok sa má rekonštituovať iba vodou na injekcie, ktorá je dodávaná v balení. 250 IU balenie má byť rekonštituované 2,5 ml vody na injekcie a 500 IU balenie 5 ml vody na injekcie.

Vodu na injekcie nepoužívajte, ak sú v nej viditeľné tuhé častice.

Injekčné liekovky je potrebné nechať ohriať na izbovú teplotu (najviac 30 °C) pred odstránením odnímateľného uzáveru z injekčnej liekovky s práškom.



**Krok 1:** Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a vyčistite vrchnú časť zátky alkoholovým tampónom. Zopakujte tento krok aj pre injekčnú liekovku rozpúšťadla. Odlepte vrchnú časť balenia prenosového zariadenia, ale nechajte zariadenie v balení.



**Krok 2:** Umiestnite modrý koniec prenosového zariadenia na injekčnú liekovku rozpúšťadla a zatlačte smerom nadol, až kým hrot neprenikne cez gumový uzáver a nezapadne na miesto. Odstráňte vonkajšie plastové balenie z prenosového zariadenia a zlikvidujte ho. Dbajte však na to, aby ste sa nedotkli odhaleného konca zariadenia.



**Krok 3:** Prevráťte injekčnú liekovku rozpúšťadla so stále pripojeným prenosovým zariadením.

Umiestnite priezračný koniec prenosového zariadenia na injekčnú liekovku s práškom a zatlačte smerom nadol, až kým hrot neprenikne cez gumový uzáver a nezapadne na miesto.



**Krok 4:** Rozpúšťadlo sa natiahne do injekčnej liekovky s práškom vákuom, ktorý sa v nej nachádza.

Injekčnou liekovkou jemne pokrúžte, aby ste sa uistili, že prášok je dôkladne premiešaný. Injekčnou liekovkou netraste.

Máte získať bezfarebný, priezračný alebo jemne opaleskujúci roztok, obvyčajne za menej ako 1 minútu (maximálne 5 minút).



**Krok 5:** Oddel'te prázdnu injekčnú liekovku rozpúšťadla a modrú časť prenosového zariadenia od priezračnej časti odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.

Zoberte prázdnu injekčnú striekačku (nie je súčasťou balenia Coagadexu) a vtiahnite do nej vzduch vytiahnutím piesta po značku objemu vody pridanej v kroku 4. Pripojte injekčnú striekačku k priezračnej časti prenosového zariadenia a vtlačte vzduch do injekčnej liekovky.



**Krok 6:** Okamžite prevráťte injekčnú liekovku s roztokom, ktorý bude natiahnutý do injekčnej striekačky.

Odpojte naplnenú injekčnú striekačku od zariadenia.

Pri podávaní lieku dodržiavajte bežné bezpečnostné postupy.

**Poznámka:** Ak na prípravu dávky používate viac ako jednu injekčnú liekovku, zopakujte kroky 1 až 6 s tým, že roztok natiahnete do rovnakej injekčnej striekačky.

Prenosové zariadenie dodávané s liekom je sterilné a nemôže sa použiť viackrát. Po ukončení procesu rekonštitúcie vyhod'te do nádoby určenej na ostré predmety.

Roztok má byť pri podávaní bezfarebný, číry alebo jemne opalizujúci. Roztok, ktorý je zakalený alebo má nečistoty, nepoužívajte. Rekonštituované lieky je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v nich nenachádzajú tuhé čiastočky alebo zmena sfarbenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1087/001

EU/1/16/1087/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. marec 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A  
ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Bio Products Laboratory Limited  
Dagger Lane,  
Elstree,  
Borehamwood,  
WD6 3BX,  
Spojené kráľovstvo

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

PNR Pharma Services Limited  
Skybridge House  
Corballis Road North  
Dublin Airport  
Swords  
Co. Dublin  
K67 P6K2  
Írsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA 250 IU

#### 1. NÁZOV LIEKU

Coagadex 250 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
ľudský koagulačný faktor X

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

250 IU ľudského koagulačného faktora X, približne 100 IU/ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje:

Injekčná liekovka s práškom: kyselina citrónová, hydroxid sodný, dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného, chlorid sodný, sacharóza.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: vodu na injekcie.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 prenosové zariadenie

1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom 2,5 ml vody na injekcie

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Spotrebujte do 1 hodiny od rekonštitúcie.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1087/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

coagadex 250 iu

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY 250 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Coagadex 250 IU prášok na injekčný roztok  
ľudský koagulačný faktor X

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Na i.v. použitie po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

250 IU

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S ROZTOKOM 2,5 ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voda na injekcie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 500 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

Coagadex 500 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
ľudský koagulačný faktor X

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

500 IU ľudského koagulačného faktora X, približne 100 IU/ml

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje:

Injekčná liekovka s práškom: kyselina citrónová, hydroxid sodný, dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného, chlorid sodný, sacharóza.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 prenosové zariadenie

1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom 5 ml vody na injekcie

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Spotrebujte do 1 hodiny od rekonštitúcie.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1087/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

coagadex 500 iu

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY 500 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Coagadex 500 IU  
prášok na injekčný roztok  
ľudský koagulačný faktor X

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Na i.v. použitie po rekonštitúcii

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

500 IU

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S ROZTOKOM 5 ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voda na injekcie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

5 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Coagadex 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Coagadex 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Ľudský koagulačný faktor X

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Coagadex a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Coagadex
3. Ako používať Coagadex
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Coagadex
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Coagadex a na čo sa používa

Coagadex je koncentrát ľudského koagulačného faktora X, proteín, ktorý je potrebný na zrážanie krvi. Faktor X v Coagadexe je získaný z ľudskej plazmy (tekutej časti krvi). Používa sa na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s dedičným nedostatkom faktora X a tiež počas operácie.

Pacienti s nedostatkom faktora X nemajú dostatočné množstvo faktora X v krvi na jej správne zrážanie, čo vedie k nadmernému krvácaniu. Coagadex nahrádza chýbajúci faktor X a umožňuje normálne zrážanie krvi.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Coagadex

**Nepoužívajte Coagadex:**

- ak ste alergický/á na ľudský koagulačný faktor X alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Obráťte sa na svojho lekára, ak si myslíte, že to pre vás platí.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Coagadex, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak trpíte ťažšími alebo dlhšími krváciami ako obvyčajne a krvácanie nezastane po podaní lieku Coagadex.
- ak užívate lieky na prevenciu zrážania krvi, ktoré pôsobia tak, že blokujú faktor Xa. Tieto lieky môžu brániť Coagadexu v pôsobení.

U niektorých pacientov s nedostatkom faktora X sa môžu počas liečby vytvoriť inhibitory (protilátky) na faktor X. To môže znamenať, že liečba nebude fungovať správne. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať vznik týchto protilátok, a to najmä pred operáciou. Pred a po liečbe týmto liekom a najmä pred prvým použitím liečby lekár vykoná sadu vyšetrení na zistenie hladiny faktora X v krvi.

### **Vírusová bezpečnosť**

Pri výrobe liekov z ľudskej krvi alebo plazmy sú zavedené isté opatrenia, aby sa zabránilo prenosu infekcií na prijímateľov. Medzi tieto opatrenia patria:

- starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zaručilo, že darcovia s rizikom infikovania sú vylúčení,
- testovanie darovanej plazmy na prejavy vírusov alebo infekcií,
- zahrnutie krokov pri spracovaní krvi a plazmy, ktoré môžu inaktivovať alebo odstraňovať vírusy.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné u nasledujúcich vírusov: ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy typu B, vírus hepatitídy typu C, vírus hepatitídy typu A a parvovírus B19. Napriek týmto opatreniam sa pri podaní liečiv pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Toto sa týka aj všetkých neznámych alebo objavovaných vírusov alebo iných typov infekcií.

Pri aplikácii dávky lieku Coagadex sa dôrazne odporúča vždy zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby boli k dispozícii záznamy o použitých šaržach.

Váš lekár vám môže odporučiť zvážiť očkovanie proti hepatitíde typu A a B, ak pravidelne alebo opakovane dostávate lieky ľudského faktora X získané z plazmy.

### **Deti a dospelí**

Uvedené upozornenia a opatrenia pre dospelých platia aj pre deti (vo veku 2 až 11 rokov) a dospelých (vo veku 12 až 18 rokov).

### **Iné lieky a Coagadex**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadne známe účinky na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

### **Obsah sodíka**

Tento liek obsahuje 9,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom mililitri roztoku. To sa rovná 0,0046 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

## **3. Ako užívať Coagadex**

Liečbu má zahájiť lekár so skúsenosťami v liečbe porúch krvácania.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Coagadex sa má podať priamo do žily. Pred aplikáciou tohto lieku v domácom prostredí máte vo vašom liečebnom centre absolvovať školenie o správnej aplikácii lieku poskytnuté zdravotníckym pracovníkom.

Váš lekár vám vysvetlí, akú veľkú dávku máte použiť, a kedy a ako dlho máte túto dávku používať. Lekár vám obvyčajne stanoví dávku vo forme počtu plných injekčných liekoviek, ktorá predstavuje pre vás najvhodnejšiu dávku. V žiadnej vekovej skupine sa nesmie podávať dávka vyššia ako 60 IU/kg denne.

## Použitie u dospelých

### Aké množstvo Coagadexu sa podáva na liečbu krvácania alebo prevenciu ďalšieho krvácania?

Váš lekár vám stanoví, aké množstvo Coagadexu podať na liečbu krvácania a na prevenciu ďalšieho krvácania, požadovaná dávka bude závisieť od vašej bežnej hladiny faktora X v krvi.

### Aké množstvo sa podáva pred, počas a po veľkej operácii?

**Pred:** Použitá dávka Coagadexu má byť dostatočná na zvýšenie hladiny faktora X v krvi na 70 – 90 jednotiek/dl. Dávka potrebná pre vás bude závisieť od vašej normálnej hladiny faktora X v krvi a vypočíta ju váš lekár.

**Po:** Počas niekoľkých úvodných dní po operácii bude koncentrácia faktora X v plazme pravidelne kontrolovaná. Odporúča sa zachovanie hladiny faktora X v krvi nad 50 jednotkami/dl. Dávku, ktorú budete potrebovať vypočíta váš lekár.

Ak bude koncentrácia faktora X v krvi príliš nízka (čo bude testovať váš lekár), alebo ak sa koncentrácia zníži rýchlejšie ako sa očakáva, môže to spôsobovať inhibítor faktora X, ktorý bráni tomuto lieku v správnom fungovaní. váš lekár zariadi príslušné laboratorné testy, aby zistil, či ide o tento prípad.

### Aká dávka sa obyčajne používa na dlhodobú prevenciu krvácania?

Váš lekár vám poradí, či je toto použitie pre vás vhodné a ak áno, určí aj vhodnú dávku.

## Použitie u detí a dospievajúcich

Váš lekár vám alebo vášmu dieťaťu odporučí vhodnú dávku. Dávky pre deti vo veku menej ako 12 rokov sú vo všeobecnosti vyššie ako dávky pre dospievajúcich a dospelých. Dávky u dospievajúcich budú podobné ako u dospelých.

## Kedy aplikovať Coagadex

- Liek sa má vpichnúť pri prvom prejave krvácania.
- Injekcia sa má zopakovať podľa potreby na zastavenie krvácania.
- Závažnosť každého individuálneho krvácania sa má hodnotiť samostatne pre každé krvácanie.
- Ak tento liek užívate po prvýkrát, bude na jeho podávanie dohliadať váš lekár.

## Rozpúšťanie lieku pred použitím

Váš liek môžete rozpúšťať iba v rozpúšťadle poskytovanom s týmto liekom.

Množstvo Coagadexu	Objem rozpúšťadla
250 IU	2,5 ml
500 IU	5 ml

Coagadex je dodávaný s objemom rozpúšťadla, ako je uvedené v tabuľke.

Tento liek môžete rozpustiť pomocou prenosového zariadenia Mix2Vial bez ihliel, ktoré je súčasťou každého balenia.

Nechajte injekčné liekovky s liekom Coagadex postáť, aby pred zmiešaním dosiahli izbovú teplotu.

Liek pripravte nasledovne:



### Krok 1

- Odstráňte uzáver injekčnej liekovky Coagadexu s práškom a vyčistite vrchnú časť uzáveru alkoholovým tampónom.
- Zopakujte tento krok aj pre injekčnú liekovku rozpúšťadla.
- Odlepte vrchnú časť prenosového zariadenia a nechajte zariadenie v balení.





### Krok 2

- Umiestnite modrý koniec prenosového zariadenia na injekčnú liekovku rozpúšťadla a zatlačte smerom nadol, až kým hrot neprenikne cez gumový uzáver a nezapadne na miesto.
- Odstráňte vonkajšie plastové balenie z prenosového zariadenia a zlikvidujte ho. Dbajte však na to, aby ste sa nedotkli odhaleného konca zariadenia.



### Krok 3

- Prevráťte injekčnú liekovku rozpúšťadla so stále pripojeným zariadením.
- Umiestnite priehľadný koniec prenosového zariadenia na injekčnú liekovku s práškom a zatlačte smerom nadol, až kým hrot neprenikne cez gumový uzáver a nezapadne na miesto.



### Krok 4

- Rozpúšťadlo bude vakuom vtiahnuté do injekčnej liekovky s práškom.
- Injekčnou liekovkou jemne pokrúžte, aby ste sa uistili, že prášok je dôkladne premiešaný. Injekčnou liekovkou netraste.
- Máte získať bezfarebný, priehľadný alebo jemne perleťový roztok, obvyčajne v priebehu približne 1 minúty (maximálne 5 minút).



### Krok 5

- Oddel'te prázdnu injekčnú liekovku rozpúšťadla a modrú časť prenosového zariadenia od priehľadnej časti odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.
- Vezmite prázdnu injekčnú striekačku (nie je súčasťou balenia Coagadexu) a vtiahnite do nej vzduch vytiahnutím piesta po značku objemu vody pridanej v kroku 4.
- Spojte injekčnú striekačku s priehľadnou časťou prenosového zariadenia a vtlačte vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.



### Krok 6

- Okamžite prevrátte injekčnú liekovku s roztokom a roztok natiahnite do injekčnej striekačky.
- Odpojte naplnenú injekčnú striekačku od zariadenia.
- Liek je teraz pripravený na použitie. Pri podávaní dodržiavajte bežnú bezpečnostnú prax. Zaisťte podanie lieku do hodiny od prípravy.

### Tento liek nepoužívajte:

- ak rozpúšťadlo nebolo vtiahnuté do injekčnej liekovky (to znamená stratu vákua v injekčnej liekovke a prášok sa nesmie použiť).
- ak rozpustený prášok a rozpúšťadlo vytvoria gél alebo zrazeninu (ak sa tak stane, upozornite na to poskytovateľa zdravotnej starostlivosti a nahláste číslo šarže vytlačené na injekčnej liekovke).

### **Ak užijete viac lieku Coagadex, ako máte**

Ak si myslíte, že ste podali viac tohto lieku, ako vám predpísal váš lekár, je možné, že sa u vás vytvorí krvná zrazenina. Ak si myslíte, že užívate príliš veľa lieku, zastavte podávanie injekcie a informujte lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Ak viete, že ste užili príliš veľa, čo najskôr informujte lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užít Coagadex**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Podajte bežnú dávku, keď si spomeniete a potom pokračujte v dávkovaní podľa pokynov lekára.

### **Ak prestanete užívať Coagadex**

Predtým, ako sa rozhodnete zastaviť liečbu, konzultujte toto rozhodnutie s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie (reakcie precitlivenosti) sa vyskytli zriedkavo pri liečbe porúch krvácania podobnými liekmi (postihli najviac 1 z 1 000 ľudí) a niekedy prešli až do šoku. Znakmi alergických reakcií môžu byť kožné vyrážky (vrátane žihľavky), mravčenie, návaly tepla, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, kašeľ, sipot, zvieravý pocit na hrudi, zimnica, rýchly tlkot srdca, závraty, letargia, nepokoj, potenie tváre, zvieranie v hrdle, nepríjemné pocity v mieste vpichu injekcie.

Ak sa u vás objavia niektoré z týchto účinkov, kontaktujte lekára.

Pri liečbe Coagadexom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky

#### **Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):**

- bolesť alebo sčervenanie v mieste vpichu injekcie
- únava
- bolesť chrbta

#### **Vedľajšie účinky u detí a dospelých**

Očakáva sa, že vedľajšie účinky u detí budú rovnaké ako u dospelých.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Coagadex**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obaloch po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Ak spozorujete malé čiastočky v rozpustenom lieku, tento liek nepoužívajte. Po príprave musí byť Coagadex použitý do jednej hodiny.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Vaše liečebné centrum poskytne špeciálnu nádobu na likvidáciu zvyšného roztoku, použitých injekčných striekačiek, ihliel a prázdnych nádob. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Coagadex obsahuje**

- Liečivo je ľudský koagulačný faktor X. Jedna injekčná liekovka obsahuje nominálne 250 IU alebo 500 IU ľudského koagulačného faktora X.
- Ďalšie zložky sú: kyselina citrónová, dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného, chlorid sodný, hydroxid sodný a sacharóza (ďalšie informácie o zložkách nájdete v časti 2).
- Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Coagadex a obsah balenia**

Coagadex je biely alebo sivobiely prášok a je balený v 250 IU a 500 IU. Po príprave je roztok bezfarebný, číry alebo perleťový (opaleskujúci). Pred podaním injekcie roztok preverte. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje čiastočky, nepoužívajte ho.

Prenosové zariadenie Mix2Vial je taktiež dodávané.

#### Obsah balenia 250 IU

1 injekčná liekovka 250 IU prášku  
1 injekčná liekovka 2,5 ml vody na injekcie  
1 prenosové zariadenie (Mix2Vial)

#### Obsah balenia 500 IU

1 injekčná liekovka 500 IU prášku  
1 injekčná liekovka 5 ml vody na injekcie  
1 prenosové zariadenie (Mix2Vial)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

PNR Pharma Services Limited, Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport, Swords, Co. Dublin, K67 P6K2, Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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)

#### **Lietuva**

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

**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)

**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)

**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)

**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)

**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)

**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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>