

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Coagadex 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Coagadex 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Coagadex 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nazivno količino 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X.

Zdravilo Coagadex vsebuje približno 100 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja X po rekonstituciji z 2,5 ml sterilizirane vode za injekcije.

Coagadex 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nazivno količino 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X.

Zdravilo Coagadex vsebuje približno 100 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja X po rekonstituciji s 5 ml sterilizirane vode za injekcije.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Coagadex vsebuje do 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Viala s praškom vsebuje bel ali umazano bel prašek.

Viala z vehiklom vsebuje prozorno, brezbarvno tekočino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Coagadex je indicirano za zdravljenje in profilakso epizod krvavitev in za perioperativno obravnavo bolnikov z dednim pomanjkanjem faktorja X.

Zdravilo Coagadex je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem redkih motenj strjevanja krvi.

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje zdravljenja sta odvisna od resnosti pomanjkanja faktorja X (npr. od bolnikove izhodiščne ravni faktorja X), od mesta in obsega krvavitve in od kliničnega stanja bolnika. Natančen nadzor nad nadomestnim zdravljenjem je še posebej pomemben v primerih večjih operativnih posegov ali življenjsko nevarnih epizod krvavitev.

Pri nobeni starostni skupini se ne sme dati več kot 60 i.e./kg na dan.

Pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, je pričakovani največji dvig ravni faktorja X *in vivo*, izražen v i.e./dl (ali v % običajne vrednosti) mogoče oceniti s pomočjo naslednjih formul:

$$\text{Odmerek (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeni dvig faktorja X (i.e./dl ali \% običajne vrednosti)} \times 0,5$$

ALI

$$\text{Dvig ravni faktorja X (i.e./dl ali \% običajne vrednosti)} = [\text{skupni odmerek (i.e.)}/\text{telesna masa (kg)}] \times 2$$

V naslednjih primerih smo predpostavili, da je bolnikova izhodiščna raven faktorja X < 1 i.e./dl:

1. Odmerek 2000 i.e. zdravila Coagadex, dan bolniku s telesno maso 70 kg, naj bi povzročil največji dvig ravni faktorja X po infundiranju $2000 \times \{[2 \text{ i.e./dl}]/[1 \text{ i.e./kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ i.e./dl}$ (tj. 57 % običajne vrednosti).
2. Pri bolniku, ki tehta 70 kg, je potrebna najvišja raven faktorja X, ki znaša 90 % običajne vrednosti. V tem primeru bo ustrezeni odmerek:

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ i.e./dl} / \{[2 \text{ i.e./dl}]/[1 \text{ i.e./kg}]\} = 3150 \text{ i.e.}$$

Odmerek in pogostnost dajanja morata temeljiti na kliničnem odzivu posameznika. Bolniki imajo lahko različne farmakokinetične (npr. razpolovna doba, *in vivo* zvečanje aktivnosti) in klinične odzive na zdravilo Coagadex. Čeprav je odmerek mogoče oceniti s pomočjo zgornjih izračunov, je treba opraviti ustrezne laboratorijske preiskave, kadar je to mogoče, npr. serijske preskuse faktorja X, ki naj usmerjajo prilagoditve odmerkov.

Nadzorovanje epizod krvavitev

Za zdravljenje epizod krvavenja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več: odmerek 25 i.e./kg zdravila Coagadex je treba injicirati ob prvem znaku krvavitve ali tik pred pričakovanim nastopom menstrualne krvavitve. Ponavljajte v 24-urnih intervalih, dokler se krvavitev ne ustavi. Vsako posamezno krvavitev morate oceniti glede resnosti.

Za sekundarno preprečevanje ponovnih krvavitev ali za kratkotrajno preprečevanje krvavitve pred pričakovano fizično aktivnostjo ali zobozdravstvenimi posegi: injicirati je treba odmerek 25 i.e./kg zdravila Coagadex ter po potrebi ponoviti.

Rutinska profilaksa epizod krvavitev

Zaradi variacij pri posameznih bolnikih in med njimi se priporoča redno spremljanje najnižjih vrednosti faktorja X v krvi, še posebej v prvih tednih zdravljenja ali po spremembah odmerka. Režim odmerkov morate prilagoditi glede na klinični odziv in za vzdrževanje najnižjih ravni faktorja X vsaj 5 i.e./dl.

Podatki o uporabi zdravila Coagadex za dolga obdobja profilakse pri odraslih so omejeni. Podatki o rutinski profilaksi pri pediatričnih bolnikih, starih >12 let do <18 let, niso na voljo. Predlagani začetni odmerek za profilakso pri bolnikih, starih >12 let, je 25 i.e./kg dvakrat tedensko, pri čemer je treba prilagoditi velikost odmerkov in intervale odmerjanja skladno s kliničnimi indikacijami. Lahko so primerni daljši intervali odmerjanja, npr. enkrat tedensko, odvisno od kliničnega odziva posameznika (glejte poglavje 5.1).

Perioperativna obravnava (odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več)

Pred operativnim posegom: izračunajte odmerek zdravila Coagadex, s katerim boste dvignili ravni faktorja X v plazmi na 70–90 i.e./dl. Natančen nadzor nad odmerkom in trajanjem zdravljenja je še posebej pomemben v primerih večjih operativnih posegov.

$$\text{Potrebni odmerek (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeni dvig faktorja X (i.e./dl)} \times 0,5$$

Želeni dvig faktorja X je razlika med ravnjo faktorja X v bolnikovi plazmi in želeno ravnjo ter temelji na opaženem povečanju aktivnosti pri 2 i.e./dl na i.e./kg.

Primer: za dvig ravni faktorja X v plazmi s 15 i.e./dl na 90 i.e./dl pri bolniku s telesno maso 70 kg je ustrezni odmerek:

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

Po operativnem posegu: odmerjajte po potrebi, da boste vzdrževali ravni faktorja X v plazmi najmanj na 50 i.e./dl, dokler pri bolniku ni več tveganja za krvavitev zaradi operativnega posega.

Za doseganje in vzdrževanje hemostatskih ravni je priporočljivo, da se za vsakega bolnika pred operativnim postopkom in po njem izmerijo ravni faktorja X v plazmi po infundiranju.

Starejši bolniki

Odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje ledvic

Odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje jeter

Odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Za obvladovanje krvavitev po potrebi pri otrocih, starih manj kot 12 let: Ob pojavu prvega znaka krvavitve je treba injicirati 30 i.e./kg zdravila Coagadex. Ponavljajte v intervalih 24 ur, dokler krvavitev ne preneha. Vsako posamezno krvavitev morate oceniti glede resnosti.

Za sekundarno profilakso ponovnih krvavitev ali kratkoročno profilakso pred pričakovano telesno aktivnostjo ali zobozdravniškimi posegi: treba je injicirati 30 i.e./kg zdravila Coagadex in postopek po potrebi ponavljati.

Za rutinsko profilakso epizod krvavitev pri otrocih, starih manj kot 12 let: 40 i.e./kg dvakrat tedensko. Zaradi variacij pri posameznih bolnikih in med njimi se priporoča redno spremljanje najnižjih vrednosti faktorja X v krvi, še posebej v prvih tednih zdravljenja ali po spremembah odmerka. Režim odmerkov morate prilagoditi glede na klinični odziv in za vzdrževanje najnižjih ravni faktorja X vsaj 5 i.e./dl. Nekateri bolniki lahko dosežejo zelene najnižje ravni faktorja X ob profilaktičnem zdravljenju enkrat na teden (glejte poglavje 5.1).

Za perioperativno obravnavo pri otrocih, starih manj kot 12 let: Pred posegom: izračunajte potrebni odmerek zdravila Coagadex za dvig ravni faktorja X v plazmi na 70-90 i.e./dl. Skrben nadzor odmerka in trajanja zdravljenja je še posebej pomemben pri večjih operativnih posegih.

Pričakovano največje zvišanje ravni faktorja X *in vivo*, izraženo z i.e./dl (ali z odstotkom običajne vrednosti), je mogoče oceniti z naslednjima formulama:

$$\text{odmerek (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \frac{\text{želeno zvišanje ravni faktorja X (i.e./dl ali \% običajne vrednosti)}}{0,6}$$

ALI

$$\text{zvišanje ravni faktorja X (i.e./dl ali \% običajne vrednosti)} = \frac{[\text{celotni odmerek (i.e.)/telesna masa (kg)}]}{\times 1,7}$$

Po posegu: odmerjajte po potrebi, tako da vzdržujete ravni faktorja X v plazmi na vsaj 50 i.e./dl, dokler bolnik ni več izpostavljen tveganju za krvavitev zaradi kirurškega posega.

Za doseganje in vzdrževanje hemostatskih ravni je priporočljivo, da se za vsakega bolnika pred operativnim posegom in po njem izmerijo ravni faktorja X v plazmi po infundiranju.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Po rekonstituciji je treba zdravilo dati intravensko s predlagano hitrostjo 10 ml/min, vendar ne hitreje od 20 ml/min.

Za zdravljenje na domu mora bolnik prejeti ustrezno usposabljanje, zdravljenje pa je treba periodično spremljati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Pri tem zdravilu so mogoče preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilaksijo. Zdravilo Coagadex vsebuje sledi človeških beljakovin, poleg faktorja X. Bolnike je treba opozoriti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno z angioedemom, vnetjem na mestu infundiranja (npr. pekoč občutek, zbadanje, eritem), mrzlico, kašljem, omotico, povišano telesno temperaturo, zardevanjem, generalizirano urtikarijo, glavobolom, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, bolečinami mišično-skeletnega sistema, navzeo, pruritusom, izpuščajem, nemirom, tahikardijo, tiščanjem v prsih, mravljinčenjem, bruhanjem, sopenjem. Bolnikom je treba svetovati, naj v primeru, da se pojavi kateri koli od teh simptomov, takoj prenehajo uporabljati zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom. V primeru šoka je treba upoštevati veljavne zdravstvene standarde za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) proti faktorju X je možen zaplet pri zdravljenju posameznikov s pomanjkanjem faktorja X.

Na splošno je treba pri vseh bolnikih, ki se zdravijo s humanim koagulacijskim faktorjem X, z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi preiskavami skrbno spremljati, ali je prišlo do nastanka zaviralcev. Če pričakovane aktivnosti faktorja X v plazmi niso dosežene ali če krvavitve s pričakovanim odmerkom ni mogoče nadzirati, je treba opraviti preskus, ki meri koncentracijo zaviralcev faktorja X.

Zaviralci faktorja Xa

Zaviralci faktorja Xa, bodisi direktni bodisi indirektni, bodo najbrž zmanjševali delovanje zdravila Coagadex. Teh antitrombotičnih sredstev ne smemo uporabljati pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja X. Zdravila Coagadex ne smemo uporabljati kot antidot za učinke direktnih peroralnih antikoagulantov (direct oral anti-coagulants - DOACs) pri bolnikih, ki nimajo pomanjkanja faktorja X.

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in zbrane plazme na specifične markerje okužbe ter uporabo učinkovitih proizvodnih postopkov za inaktivacijo oz. odstranjevanje

virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti prenosa povzročiteljev kužnih bolezni. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge povzročitelje bolezni.

Ti ukrepi se smatrajo za učinkovite v primeru virusov z ovojnicami, kakršni so HIV, HBV in HCV, ter virusov brez ovojnic, kakršna sta HAV in parvovirus B19.

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila s faktorjem X, pridobljenim iz človeške plazme, bo morda potrebno cepljenje proti hepatitisu A in B.

Vsebnost natrija

Zdravilo Coagadex vsebuje do 9,2 mg natrija na ml rekonstituirane raztopine. To je enako 0,0046 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na zdravilo Coagadex najverjetneje vplivajo neposredni ali posredni zaviralci faktorja Xa (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaradi redkosti dednega pomanjkanja faktorja X izkušenj v zvezi z uporabo zdravila Coagadex med nosečnostjo in dojenjem ni. Zato se lahko zdravilo Coagadex v času nosečnosti in dojenja uporablja le, če je to jasno indicirano.

Dojenje

Zaradi redkosti dednega pomanjkanja faktorja X izkušenj v zvezi z uporabo zdravila Coagadex med dojenjem ni. Zato se lahko zdravilo Coagadex v času dojenja uporablja le, če je to jasno indicirano.

Plodnost

Reproduktivnih študij pri živalih z zdravilom Coagadex niso opravili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Coagadex nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki (adverse reactions – ADRs), ki so se pojavljali z največjo pogostnostjo, so bili: eritem na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, utrujenost in bolečine v hrbtu.

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (ko lahko vključujejo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, stiskanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, sopenje) so redko opazili pri zdravljenju drugih hemofilij in so v določenih primerih lahko napredovale v hudo anafilaksijo (vključno s šokom). V kliničnih preskušanjih zdravila Coagadex niso poročali o preobčutljivostnih reakcijah, alergijskih reakcijah in anafilaksiji.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah, ki so vključevale 27 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Coagadex, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov). Pogostnosti občasnih ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redkih ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redkih ($< 1/10.000$) neželenih učinkov ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečine v hrbtu	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Eritem na mestu infundiranja Bolečina na mestu infundiranja Utrujenost	Pogosti

Pediatrična populacija

Predvidevamo, da so pogostnost, vrste in resnost neželenih reakcij pri otrocih enaki kot pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Za varnostne informacije v zvezi s prenosljivimi povzročitelji bolezni glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o enem primeru nenamernega predoziranja, v katerem je bolnik prejel približno odmerek 80 i.e./kg zdravila Coagadex za zdravljenje krvavitve. V zvezi s tem prevelikim odmerjanjem niso poročali o neželenih učinkih zdravila. Vendar pri prevelikem odmerku obstaja možnost tromboembolije, ki je verjetno povezana s skrajšanim protrombinskim časom, ki je krajši od normalnega razpona. Priporočamo skrbno klinično ocenjevanje, ki naj ga opravi izkušen klinik z uporabo Wellsove lestvice, kliničnih laboratorijskih testov hemostaze in ustreznim ultrazvočnim slikanjem, ali brez nje. Zdravljenje dokazane ali domnevne globoke venske tromboze (deep vein thrombosis - DVT) mora slediti običajnim postopkom, vendar s spremljanjem FX.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, vitamin K in drugi hemostatiki, koagulacijski faktor X, oznaka ATC: B02BD13

Mehanizem delovanja

Faktor X je neaktivni zimogen, ki ga lahko aktivira faktor IXa (po intrinzični poti) ali faktor VIIa (po ekstrinzični poti). Faktor X se iz svoje neaktivne oblike pretvori v aktivno obliko (faktor Xa) s cepljenjem 52. ostanka peptida iz težke verige. Faktor Xa se poveže s faktorjem Va na fosfolipidni površini, kjer tvorita protrombinazni kompleks, ki v prisotnosti kalcijevih ionov aktivira protrombin v trombin. Trombin nato deluje na topni fibrinogen in faktor XIII, da ustvarita premrežen fibrinski strdek.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Coagadex je izdelano iz človeške plazme in se uporablja kot nadomestek za naravno obstoječi faktor X pri bolnikih z dednim pomanjkanjem faktorja X.

Klinična učinkovitost

V multicentričnem nerandomiziranem kliničnem preskušanju odprtega tipa za oceno farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti zdravila Coagadex je 16 bolnikov (starih 12 let in več) z zmernim do hudim dednim pomanjkanjem faktorja X (FX:C <5 i.e./dl) prejelo odmerek 25 i.e./kg zdravila Coagadex za zdravljenje spontanih krvavitev, krvavitev zaradi poškodbe in menoragičnih epizod krvavitev.

Učinkovitost zdravila Coagadex pri zdravljenju epizod krvavitev je ocenjeval bolnik in/ali raziskovalec za vsako novo epizodo krvavitve, z uporabo vnaprej določene vrstilne ocenjevalne lestvice za krvavitve, ki je vsebovala ocene »odlično«, »dobro«, »slabo« in »ni mogoče oceniti«. Od 208 epizod krvavitev, zdravljenih z zdravilom Coagadex, je bilo glede učinkovitosti ocenjenih 187 epizod krvavitev pri 15 bolnikih. Osemindeset (53 %) je bilo večjih epizod krvavitev, 88 (47 %) pa je bilo manjših krvavitev (ena krvavitev ni bila ocenjena). Zdravilo Coagadex je bilo ocenjeno kot »dobro« (7 %) ali odlično (91 %) pri zdravljenju 98 % epizod krvavitev. Izmed 187 epizod krvavitev, vključenih v analizo učinkovitosti, je bilo 155 krvavitev (83 %) zdravljenih z eno infuzijo, 28 krvavitev (15 %) z dvema infuzijama, 3 krvavitve (2 %) s tremi infuzijami in 1 krvavitev (0,5 %) s štirimi infuzijami. Srednji odmerek na infuzijo in skupni odmerek zdravila Coagadex sta bila 25,4 i.e./kg in 30,4 i.e./kg. Štiri epizode krvavitev pri dveh bolnikih so veljale za neuspešno zdravljenje. Priporočeni odmerek 25 i.e./kg zdravila Coagadex za zdravljenje krvavitve so v času študije vzdrževali pri 14 od 16 bolnikov. Druga dva bolnika sta uporabljala odmerke do 30 i.e./kg in 33 i.e./kg.

Skupno je bilo 184 infuzij zdravila Coagadex danih kot preventivni ukrep. Rutinsko profilakso so uporabili pri dveh bolnikih. En bolnik, star 58 let, je uporabljal odmerek 28 i.e./kg enkrat na teden 8 tednov, nato pa 25 i.e./kg vsaka 2 tedna več kot 5 mesecev. Drugi bolnik, star 22 let, je uporabljal odmerek 24,6 i.e./kg enkrat na teden 8,5 mesecev. V teh obdobjih noben bolnik ni imel krvavitev.

Profilaksa epizod krvavitev

V tretji študiji so ocenili uporabo zdravila Coagadex pri rutinski profilaksi epizod krvavitev pri devetih otrocih, starih manj kot 12 let. Povprečna starost je bila 7,3 leta (razpon od 2,6 leta do 11,9 leta). Osem bolnikov je imelo resno pomanjkanje FX, eden pa zmerno pomanjkanje FX. Štirje bolniki so bili stari od 0 let do vključno 5 let in pet bolnikov je bilo starih od vključno 6 let do vključno 11 let. Rutinsko profilakso so začeli z odmerki 40-50 i.e./kg. V prvih 6 tednih so merili najnižje ravni faktorja X in skladno s tem prilagajali režim odmerkov za vzdrževanje najnižje ravni vsaj 5 i.e./dl. Skupno je bilo danih 537 profilaktičnih infuzij (v povprečju 59,7 infuzij na bolnika). Mediani profilaktični odmerek na posamezno infuzijo na bolnika je bil 39,60 i.e./kg (povprečje 38,76 i.e./kg), z razponom od 18,0 i.e./kg do 47,3 i.e./kg. Mediani in povprečni odmerek na infuzijo pri štirih otrocih, mlajših od 6 let, sta bila 40,1 i.e./kg (95-% IZ 30,70, 49,57), pri petih otrocih, starih od vključno 6 let do vključno 11 let, pa je bil mediani odmerek 39,6 i.e./kg in povprečni odmerek 37,7 i.e./kg (95-% IZ: 23,42, 51,91). Mediani interval med odmerki pri vseh devet otrocih je bil 3 dni (razpon od 2 dni do 8 dni). Šest otrok (66,7 %) med rutinsko profilakso ni imelo krvavitev. Trije otroci (33,3 %), in sicer eden v starostni skupini 0-5 let in dva v starostni skupini 6-11 let, so imeli skupno 10 krvavitev zaradi epistaks, poškodb ali menoragije. Vsi so bili zdravljeni z enkratno infuzijo zdravila Coagadex; povprečni in mediani odmerek sta bila 31,7 i.e./kg (razpon od 24,6 i.e./kg do 38,8 i.e./kg); vse evidentirane ocene učinkovitosti so bile opredeljene kot odlične. V tej študiji ni bilo neželenih učinkov zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let.

Kirurška hemostaza

Varnost in učinkovitost zdravila Coagadex v perioperativni obravnavi sta bili ocenjeni pri petih bolnikih, starih od 14 do 59 let z blago (n=2), zmerno (n=1) in hudo (n=2) boleznijo, ki so skupno prestali sedem kirurških postopkov.

Pri vseh kirurških postopkih je bilo zdravilo Coagadex ocenjeno kot odlično (nobenih pooperativnih krvavitev, nobene potrebe po transfuzijah krvi, izguba krvi pa ni bila večja od "pričakovane") pri nadzoru izgube krvi med in po operaciji. Pri večjih operacijah je bilo za vzdrževanje hemostaze potrebnih mediano 13 infuzij (od 2 do 15 infuzij) in mediani kumulativni odmerek 181 i.e./kg (od 45 do 210 i.e./kg). Pri manjših operacijah so za vzdrževanje hemostaze uporabili mediano 2,5 infuzij (od 1 do 4 infuzij) in mediani kumulativni odmerek 89 i.e./kg (od 51 do 127 i.e./kg).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V klinični študiji zdravila Coagadex pri osebah s hudim ali zmernim pomanjkanjem faktorja X (bazalni FX:C < 5 i.e./dl) so ocenjevali farmakokinetiko zdravila Coagadex po dajanju nominalnega odmerka 25 i.e./kg pri 16 bolnikih. Farmakokinetične (FK) parametre so izračunali iz meritev aktivnosti faktorja X:C (enostopenjski koagulacijski preskus) v plazmi po odštetju vrednosti pred odmerkom. Z združitvijo vrednosti IR za FX:C ob izhodiščnem obisku (n=16) in ob ponovljeni oceni farmakokinetike (n=15) smo dobili skupno geometrično sredino IR 2,07 i.e./dl na dane i.e./kg (n=31). Podobno je združitev vrednosti $t_{1/2}$ ob izhodiščnem obisku in ob ponovljeni oceni farmakokinetike dala skupno geometrično sredino $t_{1/2}$ 29,36 ur. Sistemska izpostavljenost FX:C ob obisku za ponovljeno oceno farmakokinetike (najmanj 6 mesecev kasneje) enakovredna tisti ob izhodišču, saj so bila razmerja ponovljeni/izhodiščni za vse parametre farmakokinetike v razponu od 90 % do 110 %.

Srednja vrednost (CV %) za prirastno zvečanje aktivnosti je znašala 2,08 (18,1). Srednja (CV %) največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je znašala 0,504 (17,2) i.e./ml.

Srednja vrednost (CV %) za površino pod krivuljo (AUC_{0-144h}) je znašala 17,1 (21,0) i.e. x h/ml.

Humani koagulacijski faktor X se večinoma zadrži v žilnem prostoru: srednji navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}) je znašal 56,3 (24,0) ml/kg.

Srednja (CV %) razpolovna doba človeškega koagulacijskega faktorja X je znašala 30,3 (22,8) ur, očistek pa 1,35 (21,7) ml/kg/h.

Okvarjeno delovanje ledvic

Farmakokinetičnih študij niso opravili, vendar ne pričakujemo učinka spola ali delovanja ledvic na farmakokinetični profil zdravila Coagadex.

Okvarjeno delovanje jeter

Farmakokinetičnih študij niso opravili, vendar ne pričakujemo učinka spola ali delovanja jeter na farmakokinetični profil zdravila Coagadex.

Starejši bolniki

Farmakokinetičnih študij niso opravili, vendar ne pričakujemo učinka starosti na farmakokinetični profil zdravila Coagadex.

Pediatrična uporaba

Pri otrocih, mlajših od 12 let, niso opravili farmakokinetičnih študij. V študiji pri otrocih (glejte poglavje 5.1) so merili prirastno zvečanje aktivnosti 30 minut (IR_{30min}) po prvem odmerku in po zadnjem odmerku v študiji (približno 6 mesecev pozneje) (glejte poglavje 5.1). Z združitvijo vrednosti IR_{30min} za FX:C ob izhodiščnem obisku (n = 9) in ob ponovljeni oceni farmakokinetike (n = 9) so dobili skupno geometrično sredino IR 1,74 (razpon 1,3-2,2) i.e./dl na dane i.e./kg (n = 9). V starostni podskupini 6-11 let (n = 5) je bila geometrična sredina IR_{30min} 1,91 (razpon 1,6-2,2) i.e./ml na i.e./kg, v najmlajši starostni podskupini 0-5 let (n = 4) pa je bila 1,53 (razpon 1,3-1,8) i.e./ml na i.e./kg.

V prvih 6 tednih študije so izmerili najnižje ravni FX:C za individualno prilagoditev režima odmerkov in vzdrževanje najnižje ravni vsaj 5 i.e./dl. V obdobju prilagajanja odmerka sta bili dve najnižji ravni ≤ 5 i.e./dl, od takrat dalje pa nobena ni zdrsnila pod ta prag.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih, trombogenosti in lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Preiskav genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso izvedli, saj je koagulacijski faktor X, pridobljen iz človeške plazme (ki ga vsebuje zdravilo Coagadex), endogena beljakovina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

citronska kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti)
dinatrijev fosfat dihidrat
natrijev klorid
saharoza

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Zdravilo lahko rekonstituirate samo s priborom Mix2Vial, ki je priložen v pakiranju (glejte poglavje 6.6).

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Z mikrobiološkega stališča morate zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji.

Dokazano pa je bilo, da je raztopina za infundiranje kemično in fizikalno stabilna še 1 uro pri sobni temperaturi (do 25 °C +/- 2 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina

Viala s praškom: 250 i.e. ali 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X v viali iz stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz halobutilne gume, zapečaten s polipropilensko snemno zaporko in aluminijsko lakirano obrobo.
Viala z vehiklom: 2,5 ml ali 5 ml raztopine v viali iz stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz halobutilne gume in tesnilom.

Pribor za prenos vehikla (Mix2Vial).

Velikosti pakiranj

Coagadex 250 i.e.

1 viala z 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X, prašek za raztopino za injiciranje

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 pribor za prenos vehikla (Mix2Vial)

Coagadex 500 i.e.

1 viala s 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X, prašek za raztopino za injiciranje

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pribor za prenos vehikla (Mix2Vial)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek se lahko rekonstituira samo z vodo za injekcije, ki je priložena v pakiranju. Obliki zdravila z 250 i.e. in 500 i.e. je treba rekonstituirati z uporabo 2,5 ml oziroma 5 ml vode za injekcije.

Vode za injekcije ne uporabljajte, če so v njej vidni delci.

Preden odstranite snemno zaporko z vialo praška, morate vialo ogreti na sobno temperaturo (ne več kot 30 °C).



1. korak: Odstranite zaporko z vialo praška in očistite zgornji del zamaška z alkoholnim zložencem.

Ponovite ta korak z vialo vehikla.

Odlepajte zgornji del pakiranja pribora za prenos vehikla, vendar pustite pribor v embalaži.



2. korak: Postavite modri konec pribora za prenos vehikla na vialo vehikla in ga potisnite naravnost navzdol, da bo konica prebodla gumijasti zamašek in se zaskočila na svoje mesto.

Odstranite plastično zunanjo embalažo s pribora za prenos vehikla in jo zavrzite, pri tem pa pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega dela pribora.



3. korak: Obrnite vialo z vehiklom, pri tem mora biti pribor za prenos vehikla še vedno pritrjen.

Položite prozorni konec pribora za prenos vehikla na vialo s praškom in ga potisnite naravnost navzdol, da bo konica prebodla gumijasti zamašek in se zaskočila na svoje mesto.



4. korak: Vehikel bo stekel v vialo s praškom zaradi vakuuma v viali z zdravilom. Nežno obračajte vialo, da boste temeljito premešali prašek. Ne pretresajte vial. Raztopina, ki jo dobite običajno po manj kot eni minuti (ali največ po 5 minutah), mora biti brezbarvna, bistra ali rahlo opalescentna.



5. korak: Odstranite prazno vialo vehikla in modri del pribora za prenos vehikla s prozornega dela, tako da ju obračate v nasprotni smeri vrtenja urinega kazalca.

Vzemite prazno brizgo (ni priložena v pakiranju zdravila Coagadex) in s potegom bata vsrkajte vanjo količino zraka, ki bo enaka volumnu dodane sterilizirane vode v 4. koraku. Priključite injekcijsko brizgo na prozorni del pribora za prenos vehikla in potisnite zrak v vialo.



6. korak: Takoj obrnite vialo z raztopino, ki jo bo potegnilo v injekcijsko brizgo. Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo s pribora. Upoštevajte običajne varnostne prakse za dajanje zdravila.

Opomba: Če potrebujete za svoj odmerek več kot eno vialo, ponovite korake od 1. do 6. in potegnite raztopino iz vial v isto injekcijsko brizgo.

Pribor za prenos vehikla, ki je priložen izdelku, je sterilen in ga ne smete uporabiti več kot enkrat. Ko je postopek rekonstitucije končan, odvrzite pribor za prenos vehikla v "škatlo za ostre predmete".

Raztopina mora biti ob dajanju brezbarvna, bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte motnih raztopin ali raztopin z usedlinami. Rekonstituirana zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ne vsebujejo trdnih delcev in da niso obarvana.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. marec 2016
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Bio Products Laboratory Limited
Dagger Lane,
Elstree,
Borehamwood,
WD6 3BX,
Združeno kraljestvo

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Uradna sprostitev serije:

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 250 i.e.

1. IME ZDRAVILA

Coagadex 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
humani koagulacijski faktor X

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X, približno 100 i.e./ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:

Viala s praškom: citronska kislina, natrijev hidroksid, dinatrijev fosfat dihidrat, natrijev klorid, saharoza.

Viala z vehiklom: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena škatla vsebuje:

1 vialo s praškom

1 pribor za prenos vehikla

1 vialo z vehiklom z 2,5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Uporabite v 1 uri po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1087/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

coagadex 250 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA NA VIALI 250 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Coagadex 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
humani koagulacijski faktor X

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e.

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA NA VIALI Z VEHIKLOM 2,5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 500 i.e.****1. IME ZDRAVILA**

Coagadex 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
humani koagulacijski faktor X

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X, približno 100 i.e./ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:

Viala s praškom: citronska kislina, natrijev hidroksid, dinatrijev fosfat dihidrat, natrijev klorid, saharoza.

Viala z vehiklom: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena škatla vsebuje:

1 vialo s praškom

1 pribor za prenos vehikla

1 vialo z vehiklom s 5 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Uporabite v 1 uri po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1087/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

coagadex 500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NNPODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI 500 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Coagadex 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
humani koagulacijski faktor X

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo po rekonstituciji

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e.

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA NA VIALI Z VEHIKLOM 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Coagadex 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje Coagadex 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

humani koagulacijski faktor X

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Coagadex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Coagadex
3. Kako uporabljati zdravilo Coagadex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Coagadex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Coagadex in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Coagadex je koncentrat humanega koagulacijskega faktorja X, beljakovine, ki jo potrebujemo za strjevanje krvi. Faktor X v zdravilu Coagadex je pridobljen iz človeške plazme (tekočega dela krvi). Uporablja se za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih z dednim pomanjkanjem faktorja X, tudi med kirurškimi posegi.

Bolniki s pomanjkanjem faktorja X v svoji krvi nimajo dovolj faktorja X, da bi se njihova kri ustrezno strjevala, kar povzroča močne krvavitve. Zdravilo Coagadex nadomesti manjkajoči faktor X in omogoča normalno strjevanje krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Coagadex

Ne uporabljajte zdravila Coagadex:

- če ste alergični na humani koagulacijski faktor X ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če menite, da to velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Coagadex se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate večjo ali daljšo krvavitev kot običajno in se krvavitev po injekciji zdravila Coagadex ne ustavi;
- če jemljete zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi, ki deluje tako, da zavira koagulacijski faktor Xa. Ta zdravila lahko preprečijo delovanje zdravila Coagadex.

Pri nekaterih bolnikih s pomanjkanjem faktorja X se lahko med zdravljenjem razvijejo zaviralci (protitelesa) faktorja X. To bi lahko pomenilo, da zdravljenje ne bo ustrezno delovalo. Zdravnik vas bo redno spremljal, da bo preveril, ali je prišlo do nastanka teh protiteles, še zlasti pred operacijo. Pred in po zdravljenju s tem

zdravilom, še posebej v vašem prvem ciklu zdravljenja, bo zdravnik najbrž opravil teste, s katerimi bo preveril raven faktorja X v vaši krvi.

Virusna varnost

Kadar so zdravila izdelana iz človeške krvi ali plazme, se uporabljajo določeni ukrepi za preprečevanje prenosa okužb na prejemnike. Ti ukrepi vključujejo:

- skrbno izbiro darovalcev krvi in plazme za zagotavljanje, da bodo osebe, ki bi lahko prenašale okužbe, izključene,
- testiranje darovane plazme na znake virusov/okužb,
- vključitev korakov, ki lahko inaktivirajo ali odstranijo viruse, v obdelavo krvi ali plazme.

Ti ukrepi se smatrajo za učinkovite v primeru naslednjih virusov: virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, virus hepatitisa A in parvovirus B19. Kljub tem ukrepom ni mogoče povsem izključiti prenosa okužbe ob dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme. To se nanaša tudi na morebitne neznane ali nove viruse in druge tipe okužb.

Močno priporočamo, da se vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Coagadex, zabeleži ime in številka serije zdravila za vodenje evidence uporabljenih serij.

Zdravnik vam bo morda priporočil, da se odločite za cepljenje proti hepatitisu A in B, če redno ali večkrat prejimate zdravila s humanim faktorjem X, izdelanim iz plazme.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za otroke (stare od 2 do 11 let) in mladostnike (stare od 12 do 18 let).

Druga zdravila in zdravilo Coagadex

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo nima znanih učinkov na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Coagadex vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje do 9,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na en mililiter raztopine. To je enako 0,0046 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Coagadex

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj strjevanja krvi.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Coagadex je treba injicirati neposredno v veno. Pred injiciranjem tega zdravila doma vas mora zdravstveni delavec usposobiti za samostojno uporabo zdravila.

Zdravnik vam bo razložil, koliko zdravila uporabite, kdaj ga morate uporabiti in koliko časa ga boste uporabljali. Zdravnik vam bo običajno pojasnil vaš odmerek v smislu števila polnih vial, ki so potrebne za odmerek, ki je najprimernejši za vas. Pri nobeni starostni skupini se ne sme dati več kot 60 i.e./kg na dan.

Uporaba pri odraslih

Koliko zdravila Coagadex je treba dati za zdravljenje krvavitve ali za preprečevanje nadaljnje krvavitve?

Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Coagadex je treba aplicirati za zdravljenje krvavitve ali za preprečevanje nadaljnje krvavitve; potrebni odmerek bo odvisen od vaše običajne ravni faktorja X.

Kakšen odmerek zdravila je treba prejeti pred večjim operativnim posegom, med njim ter po njem?

Pred: Uporabljeni odmerek zdravila Coagadex mora zadoščati za dvig vaše ravni krvnega faktorja X na 70 enot/dl do 90 enot/dl. Odmerek, ki ga potrebujete, bo odvisen od vaše običajne ravni faktorja X in ga bo izračunal zdravnik.

Po: V prvih nekaj dneh po operaciji bodo redno preverjali koncentracijo faktorja X v vaši plazmi. Priporočljivo je, da se vaša raven faktorja X v krvi ohrani nad 50 enot/dl. Odmerek, ki ga potrebujete, bo izračunal zdravnik.

Če je koncentracija faktorja X v vaši krvi prenizka (to bo preveril zdravnik), ali če pada hitreje, kot je pričakovano, je morda prisoten zaviralec faktorja X, ki preprečuje, da bi zdravilo ustrezno delovalo. Zdravnik bo poskrbel za ustrezne laboratorijske preiskave, s katerimi bodo preverili, ali je prišlo do nastanka teh zaviralcev.

Koliko zdravila je treba redno dajati za dolgoročno preprečevanje krvavitev?

Zdravnik vam bo povedal, ali je taka uporaba primerna za vas in kakšen bi bil primeren odmerek.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravnik vam bo priporočil ustrezen odmerek za vas ali vašega otroka. Običajno so odmerki pri otrocih, mlajših od 12 let, na splošno večji od odmerkov pri mladostnikih in odraslih. Odmerki pri mladostnikih so podobni tistim pri odraslih.

Kdaj je treba injicirati zdravilo Coagadex

- Zdravilo je treba injicirati, ko se pojavi prvi znak krvavitve.
- Injiciranje je treba po potrebi ponavljati, dokler se krvavitev ne ustavi.
- Vsako posamezno krvavitev je treba oceniti glede stopnje resnosti.
- Če zdravilo uporabljate prvič, vas bo nadziral zdravnik.

Raztapljanje zdravil pred uporabo

Zdravilo lahko raztopite **le** v vehiklu, ki je priložen zdravilu.

Količina zdravila Coagadex	Volumen vehikla
250 i.e.	2,5 ml
500 i.e.	5 ml

Zdravilu Coagadex je priložena količina vehikla, ki je prikazana v tabeli.

To zdravilo lahko raztopite s pomočjo pribora za prenos vehikla brez igel Mix2Vial, ki je priložen vsakemu pakiranju. Pred mešanjem ogrejte vsebnika zdravila Coagadex na sobno temperaturo. Pripravite zdravilo, kot sledi:



1. korak

- Odstranite pokrovček z vialo praška in očistite zgornji del zamaška z alkoholnim zložencem.
- Ponovite ta korak z vialo vehikla.
- Odlepите zgornji del pakiranja pribora za prenos vehikla, vendar pustite pribor v embalaži.



2. korak

- Postavite modri konec pribora za prenos vehikla na vialo z vehiklom in ga potisnite naravnost navzdol, da bo konica prebodla gumijasto zaporko in se zaskočila na svoje mesto.
- Odstranite plastično zunanjo embalažo s pribora za prenos vehikla in jo zavržite, pri tem pa pazite, da se ne dotaknete izpostavljenega dela pribora.



3. korak

- Obrnite vialo z vehiklom, pri tem mora biti pribor še vedno pritrjen.
- Položite prozorni konec pribora za prenos vehikla na vialo s praškom in ga potisnite naravnost navzdol, da bo konica prebodla gumijasto zaporko in se zaskočila na svoje mesto.



4. korak

- Vehikel bo stekel v vialo s praškom zaradi vakuuma v viali z zdravilom.
- Nežno obračajte vialo, da boste temeljito premešali prašek. Ne pretresajte vialo.
- Raztopina, ki jo dobite po eni minuti (ali največ po 5 minutah), mora biti brezbarvna, bistra ali rahlo bisernata.



5. korak

- Odstranite prazno vialo vehikla in modri del pribora za prenos vehikla s prozornega dela, tako da ju obračate v nasprotni smeri vrtenja urinega kazalca.
- Vzemite prazno brizgo (ni priložena v pakiranju zdravila Coagadex) in s potegom bata vsrkajte vanjo količino zraka, ki bo enaka volumnu dodane sterilizirane vode v 4. koraku.
- Priključite injekcijsko brizgo na prozorni del pribora za prenos vehikla in potisnite zrak iz injekcijske brizge v vialo.



6. korak

- Takoj obrnite vialo z raztopino, ki jo bo potegnilo v injekcijsko brizgo.
- Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo s pribora.
- Zdravilo je zdaj pripravljeno za uporabo. Upoštevajte običajne varnostne prakse za dajanje zdravila. Zdravilo morate uporabiti v eni uri po pripravi.

Tega zdravila ne uporabljajte:

- če se vehikel ni prenesel v vialo (to pomeni, da v viali ni bilo vakuuma, zato praška ne smete uporabiti);
- če raztopljeni prašek in vehikel tvorita gel ali strdek (v tem primeru obvestite svojega zdravstvenega delavca in sporočite številko serije, ki je odtisnjena na viali).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Coagadex, kot bi smeli

Če daste več tega zdravila, kot ga je predpisal zdravnik, se lahko razvije krvni strdek. Če menite, da uporabljate prevelik odmerek zdravila, prenehajte z injiciranjem in obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Če veste, da ste uporabili prevelik odmerek zdravila, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, kolikor hitro je mogoče.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Coagadex

Ne vzemite uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Injicirajte si običajni odmerek, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z uporabo po navodilih zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Coagadex

Pred prekinitvijo zdravljenja se morate vedno posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije (preobčutljivostne reakcije) so se pri zdravljenju motenj strjevanja krvi s podobnimi zdravili redko pojavljale (pri največ 1 od 1000 bolnikov) in so včasih napredovale do šoka. Znaki teh reakcij lahko vključujejo izpuščaj na koži (vključno s koprivnico), mravljinčenje, zardevanje, slabost, bruhanje, glavobol, kašelj, sopenje, stiskanje v prsih, mrzlico, hiter srčni utrip, omotico, letargijo, nemir, otekanje obraza, stiskanje v grlu, neugodje na mestu injiciranja.

Če se kateri koli od teh neželenih učinkov pojavi pri vas, se posvetujte z zdravnikom.

Pri zdravljenju z zdravilom Coagadex so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina ali pordelost na mestu injiciranja
- utrujenost
- bolečina v hrbtu

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pričakujemo, da so neželeni učinki pri otrocih enaki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Coagadex

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebnikih poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranite v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite vidne delce. Ko je zdravilo Coagadex pripravljeno, ga morate uporabiti v eni uri.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. V zdravstvenem centru boste prejeli posebno posodo za morebitne ostanke raztopine, uporabljene injekcijske brizge, igle in prazne vsebnike. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Coagadex

- Zdravilna učinkovina je humani koagulacijski faktor X. Ena viala vsebuje nazivno količino 250 i.e. ali 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja X.
- Druge sestavine zdravila so: citronska kislina, dinatrijev fosfat dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid in saharoza (za dodatne informacije o sestavinah glejte poglavje 2).
- Vehikel: voda za injekcije.

Izgled zdravila Coagadex in vsebina pakiranja

Zdravilo Coagadex je bel ali umazano bel prašek in je pakirano v količinah po 250 i.e. in 500 i.e. Po pripravi je raztopina brezbarvna, prozorna ali bisernata (opalescentna). Pred injiciranjem si raztopino oglejte. Če je raztopina motna ali vsebuje delce, je ne uporabite.

Priložen je tudi pribor za prenos vehikla, imenovan Mix2Vial.

Vsebina pakiranja z 250 i.e.

1 viala z 250 i.e., prašek
1 viala z 2,5 ml vode za injekcije
1 pribor za prenos vehikla (Mix2Vial)

Vsebina pakiranja s 500 i.e.

1 viala s 500 i.e., prašek
1 viala s 5 ml vode za injekcije
1 pribor za prenos vehikla (Mix2Vial)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.