

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coagadex 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Coagadex 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Coagadex 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi.

Produkt Coagadex zawiera około 100 j.m./ml ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi po rekonstytucji w 2,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Coagadex 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi.

Produkt Coagadex zawiera około 100 j.m./ml ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi po rekonstytucji w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy wytworzony z osocza ludzkich dawców.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Coagadex zawiera do 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Fiolka zawierająca biały lub białawy proszek.

Fiolka z rozpuszczalnikiem zawierająca przejrzysty bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Coagadex jest wskazany w leczeniu i profilaktyce epizodów krwawienia oraz w postępowaniu okołoperacyjnym u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X.

Produkt Coagadex jest wskazany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu rzadkich zaburzeń krzepnięcia.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od ciężkości niedoboru czynnika X (tj. wyjściowego poziomu czynnika X u pacjenta), lokalizacji i stopnia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Ścisłe kontrolowanie terapii zastępczej jest szczególnie ważne w przypadkach poważnych zabiegów chirurgicznych lub epizodów krwawienia zagrażających życiu.

Nie należy podawać dawki większej niż 60 j.m./kg na dobę w żadnej grupie wiekowej.

U dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oczekiwany szczytowy wzrost poziomu czynnika X *in vivo* wyrażony w j.m./dl (lub % normy) można oszacować za pomocą następującego wzoru:

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost poziomu czynnika X (j.m.) (j.m./dl lub \% normy)} \times 0,5$$

LUB

$$\text{Zwiększenie poziomu czynnika X (j.m./dl lub \% normy)} = [\text{dawka całkowita (j.m.)} / \text{masa ciała (kg)}] \times 2$$

W poniższych przykładach przyjęto, że wyjściowy poziom czynnika X pacjenta wynosi <1 j.m./dl:

1. Dawka 2000 j.m. produktu leczniczego Coagadex podana pacjentowi o masie 70 kg powinna prowadzić do szczytowego wzrostu poziomu czynnika X po wlewie $2000 \times \{[2 \text{ j.m./dl}] / [70 \text{ kg}]\} = 57 \text{ j.m./dl}$ (tj. 57% normy)
2. U pacjenta o masie 70 kg wymagany jest szczytowy poziom czynnika X wynoszący 90% normy. W takiej sytuacji właściwa dawka wyniesie:

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ j.m./dl} / \{[2 \text{ j.m./dl}] / [70 \text{ kg}]\} = 3150 \text{ j.m.}$$

Dawkę i częstość podawania należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. U pacjentów mogą występować różne odpowiedzi farmakokinetyczne (np. okres półtrwania, odzysk *in vivo*) oraz kliniczne na produkt leczniczy Coagadex. Choć dawkę można oszacować za pomocą obliczeń zamieszczonych powyżej, gdy tylko jest to możliwe, należy wykonywać odpowiednie badania laboratoryjne, takie jak seryjne oznaczenia czynnika X, jako podstawę do regulacji dawki.

Kontrola epizodów krwawienia

Leczenie epizodów krwawienia u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej: należy wstrzyknąć 25 j.m./kg produktu leczniczego Coagadex przy wystąpieniu pierwszej oznaki krwawienia lub tuż przed oczekiwanym początkiem krwawienia miesięczkowego. Powtarzać w odstępach dobowych do czasu ustąpienia krwawienia. Każde krwawienie należy indywidualnie ocenić pod kątem ciężkości.

Dla wtórnej profilaktyki przeciwko ponownym krwawieniom lub krótkoterminowej profilaktyki przed przewidywaną aktywnością fizyczną lub wizytami dentystycznymi: należy wstrzyknąć 25 j.m./kg produktu leczniczego Coagadex i powtarzać, jeśli wymagane.

Rutynowa profilaktyka epizodów krwawienia

Ze względu na zmienność między- i wewnątrzsobniczą zaleca się okresowe monitorowanie minimalnego poziomu czynnika X, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia lub po zmianie dawki. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi i przy minimalnym stężeniu czynnika X wynoszącym co najmniej 5 j.m./dl.

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Coagadex u dorosłych pacjentów przez długie okresy profilaktyki są ograniczone. Brak danych dotyczących rutynowej profilaktyki u dzieci i młodzieży w wieku 12-18 lat. Proponowana dawka początkowa w profilaktyce u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej wynosi 25 j.m./kg dwa razy w tygodniu, przy czym wielkość dawki i częstość podawania należy dostosowywać według wskazań klinicznych. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej, odpowiednie mogą być dłuższe przerwy, np. dawkowanie raz w tygodniu (patrz punkt 5.1).

Postępowanie okołoperacyjne (dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i powyżej)

Przed zabiegiem: wyliczyć dawkę produktu leczniczego Coagadex tak, by podnieść poziom czynnika X w osoczu do 70–90 j.m./dl. Staranne kontrolowanie dawki i czasu trwania leczenia jest szczególnie ważne w przypadkach poważnych zabiegów chirurgicznych.

Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika X (j.m./dl) x 0,5

Wymagany wzrost poziomu czynnika X to różnica między poziomem czynnika X w osoczu pacjenta a pożądanym poziomem, na podstawie obserwowanego odzysku wynoszącego 2 j.m./dl na j.m./kg.

Przykład: aby podnieść poziom czynnika X w osoczu z 15 j.m./dl do 90 j.m./dl u pacjenta o masie 70 kg, właściwa dawka wyniesie:

$$70 \times (90 - 15) \times 0,5 = 2625 \text{ j.m.}$$

Po zabiegu: dawka wymagana do utrzymania stężenia czynnika X w osoczu na minimalnym poziomie 50 j.m./dl do czasu, aż pacjentowi przestanie zagrażać ryzyko krwawienia w związku z zabiegiem chirurgicznym.

Zaleca się mierzenie poziomu czynnika X w osoczu po wlewie u każdego pacjenta przed i po zabiegu chirurgicznym w celu upewnienia się, że poziom hemostazy został osiągnięty i utrzymany.

Osoby starsze

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Upośledzenie czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Upośledzenie czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Leczenie doraźne w przypadku krwawienia u dzieci w wieku poniżej 12 lat: w momencie wystąpienia pierwszych objawów krwawienia należy wstrzyknąć 30 j.m./kg produktu leczniczego Coagadex. Powtarzać w odstępach dobowych do czasu ustąpienia krwawienia. Każde krwawienie należy indywidualnie ocenić pod kątem ciężkości.

We wtórnej profilaktyce przeciwko ponownym krwawieniom lub w krótkoterminowej profilaktyce przed przewidywaną aktywnością fizyczną lub wizytami dentystycznymi: należy wstrzyknąć 30 j.m./kg produktu leczniczego Coagadex i powtarzać, jeśli wymagane.

Rutynowa profilaktyka epizodów krwawienia u dzieci w wieku poniżej 12 lat: 40 j.m./kg dwa razy w tygodniu. Ze względu na zmienność między- i wewnątrzsobniczą zaleca się okresowe monitorowanie minimalnego poziomu czynnika X, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia lub po zmianie dawki. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi i przy minimalnym stężeniu czynnika X wynoszącym co najmniej 5 j.m./dl. U niektórych pacjentów żądany poziom minimalny czynnika X może zostać osiągnięty przy podawaniu raz w tygodniu (patrz punkt 5.1).

Postępowanie okołoperacyjne u dzieci w wieku poniżej 12 lat: Przed zabiegiem: wyliczyć dawkę produktu leczniczego Coagadex tak, by podnieść poziom czynnika X w osoczu do 70-90 j.m./dl. Staranne kontrolowanie dawki i czasu trwania leczenia jest szczególnie ważne w przypadkach poważnych zabiegów chirurgicznych.

Oczekiwany szczytowy wzrost poziomu czynnika X *in vivo* wyrażony w j.m./dl (lub % normy) można oszacować za pomocą następującego wzoru:

Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu czynnika X (j.m.) (j.m./dl lub % normy) x 0,6

LUB

Zwiększenie poziomu czynnika X (j.m./dl lub % normy) = [dawka całkowita (j.m.)/masa ciała (kg)] x 1,7

Po zabiegu: dawka wymagana do utrzymania stężenia czynnika X w osoczu na minimalnym poziomie 50 j.m./dl do czasu, aż pacjentowi przestanie zagrażać ryzyko krwawienia w związku z zabiegiem chirurgicznym.

Zaleca się mierzenie poziomu czynnika X w osoczu po wlewie u każdego pacjenta przed zabiegiem i po zabiegu chirurgicznym w celu upewnienia się, że poziom hemostazy został osiągnięty i utrzymany.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Po rekonstytucji produkt należy podać dożylnie z sugerowaną prędkością 10 ml/min, ale nie szybciej niż 20 ml/min.

W wypadku terapii domowej pacjent powinien być odpowiednio przeszkolony i okresowo kontrolowany.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Możliwe jest występowanie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. Produkt leczniczy Coagadex zawiera śladowe ilości białek ludzkich innych niż czynnik X. Pacjentów należy poinformować o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, takich jak obrzęk naczynioworuchowy, stan zapalny w miejscu podania wlewu (np. pieczenie, kłucie, rumień), dreszcze, kaszel, zawroty głowy, gorączka, zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, spadek ciśnienia, apatia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, świąd, wysypka, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Pacjentów należy poinstruować, by w przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów natychmiast przerwali stosowanie produktu i skontaktowali się z lekarzem. W razie wstrząsu należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych w zakresie leczenia wstrząsów.

Inhibitory

Powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika X jest możliwym powikłaniem w leczeniu osób z niedoborem czynnika X.

Zasadniczo wszyscy pacjenci leczenia ludzkim X czynnikiem krzepnięcia krwi powinni być ściśle monitorowani pod kątem powstawania inhibitorów przez stosowanie właściwej obserwacji klinicznej i testów laboratoryjnych. Jeśli nie uzyskuje się oczekiwanego poziomu aktywności czynnika X lub jeśli krwawienia nie udaje się kontrolować oczekiwaną dawką należy przeprowadzić oznaczenie stężenia inhibitora czynnika X.

Inhibitory czynnika Xa

Produkt leczniczy Coagadex może być hamowany przez inhibitory czynnika Xa, bezpośrednie lub pośrednie. Te środki przeciwzakrzepowe nie powinny być stosowane u pacjentów z niedoborem czynnika X. Coagadex nie powinien być stosowany jako antidotum na działanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC) u pacjentów, u których nie występuje niedobór czynnika X.

Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegające zakażeniom w wyniku stosowania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują dobór dawców, kontrolę poszczególnych partii i pul osocza pobranych od dawców w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz włączenie skutecznych kroków mających na celu dezaktywację/usunięcie wirusów. Pomimo tych działań przy podawaniu leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przekazania czynników zakaźnych. Dotyczy to również wszelkich nieznanych lub nowo powstających wirusów i innych patogenów.

Podjęte środki uznaje się za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus HIV, HBV i HCV, oraz dla wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B19.

Uzasadnione może być szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B pacjentów, którzy regularnie lub w powtarzanych cyklach otrzymują produkty z czynnikiem X pochodzącym z ludzkiego osocza.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Coagadex zawiera maksymalnie 9,2 mg sodu na ml roztworu po rekonstytucji, co odpowiada 0,0046% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Coagadex może być hamowany przez inhibitory czynnika Xa, bezpośrednie lub pośrednie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z powodu rzadkości występowania dziedzicznego niedoboru czynnika X nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Coagadex w okresie ciąży i karmienia piersią. Coagadex powinien zatem być stosowany w okresie ciąży tylko, gdy są ku temu wyraźne wskazania.

Karmienie piersią

Z powodu rzadkości występowania dziedzicznego niedoboru czynnika X, nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Coagadex podczas ciąży i laktacji. W związku z tym produkt leczniczy Coagadex powinien być stosowany w okresie karmienia piersią tylko, gdy są ku temu wyraźne wskazania.

Płodność

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję dla produktu leczniczego Coagadex.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Coagadex nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działaniami niepożądanymi (ang. *adverse reactions*, ADR), które występowały z największą częstotliwością, były rumień w miejscu podania wlewu, ból w miejscu podania wlewu, zmęczenie i ból pleców.

Reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioworuchowy, pieczenie i klucie w miejscu podania wlewu, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwowano rzadko przy leczeniu hemofilii innego typu, lecz mogą one w pewnych przypadkach rozwinąć się w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs). W badaniach klinicznych dotyczących produktu Coagadex nie zgłoszono reakcji nadwrażliwości, reakcji alergicznych ani anafilaktycznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 27 pacjentów leczonych produktem Coagadex zgłoszono następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Na podstawie dostępnych danych nie można oszacować częstości występowania zdarzeń określanych jako : niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) albo bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu infuzji Ból w miejscu infuzji Zmęczenie	Często

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci będzie taka sama, jak u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono jedno zdarzenie przypadkowego przedawkowania, w którym uczestnik otrzymał około 80 j.m./kg produktu Coagadex w leczeniu krwawienia. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z tym przedawkowaniem. W przypadku przedawkowania istnieje jednak ryzyko zakrzepu z zatorami, który może się wiązać ze skróceniem czasu protrombinowego poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych. Zalecana jest wnikliwa ocena kliniczna przeprowadzona przez doświadczonego lekarza, w której można wykorzystać skalę Wells, kliniczne testy laboratoryjne hemostazy i odpowiednie obrazowanie ultrasonograficzne. Stwierdzoną lub podejrzaną zakrzepicę żył głębokich należy leczyć z zastosowaniem standardowych procedur, lecz w połączeniu z monitorowaniem aktywności czynnika krzepnięcia X.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, witamina K i inne leki hemostatyczne, czynnik krzepnięcia X, kod ATC: B02BD13.

Mechanizm działania

Czynnik X to nieaktywny proenzym, który może zostać aktywowany przez czynnik IXa (przez szlak wewnątrzpochodny) lub przez czynnik VIIa (przez szlak zewnątrzpochodny). Czynnik X ulega konwersji z formy nieczynnej do czynnej (czynnika Xa) przez odcięcie 52-aminokwasowego peptydu od łańcucha ciężkiego. Czynnik Xa wiąże się z czynnikiem Va na powierzchni fosfolipidowej tworząc kompleks protrombinazy, aktywujący protrombinę do trombiny w obecności jonów wapnia. Następnie trombina działa na rozpuszczalny fibrynogen i czynnik XIII, tworząc usieciowany skrzep fibrynowy.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Coagadex został wyekstrahowany z ludzkiego osocza i zastosowany jako zastępstwo dla naturalnie występującego czynnika krzepnięcia X u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X.

Skuteczność kliniczna

W wieloośrodkowym, nierandomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym mającym na celu ocenę właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i skuteczności produktu Coagadex 16 uczestników (w wieku 12 lat i starszych) z dziedzicznym niedoborem czynnika X o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (FX:C < 5 j.m./dl) otrzymywało dawkę 25 j.m./kg produktu Coagadex w celu leczenia spontanicznych, pourazowych i miesięczkowych epizodów krwawienia.

Skuteczność produktu Coagadex w leczeniu epizodów krwawienia była oceniana przez uczestnika i/lub badacza dla każdego nowego epizodu krwawienia przy użyciu określonej wstępnie, dotyczącej krwawienia porządkowej skali oceniającej z podziałem na ocenę doskonałą, dobrą, słabą i na brak możliwości oceny. Spośród 208 epizodów krwawienia leczonych za pomocą produktu Coagadex 187 epizodów u 15 uczestników zostało ocenionych pod kątem skuteczności. Dziewięćdziesiąt osiem (53%) stanowiły poważne epizody krwawienia, a 88 (47%) stanowiły drobne epizody krwawienia (jedno krwawienie nie zostało ocenione). Produkt Coagadex został uznany za dobry (7%) lub doskonały (91%) w leczeniu 98% epizodów krwawienia. Spośród 187 epizodów krwawienia w analizie skuteczności 155 krwawień (83%) zostało wyleczonych za pomocą jednego wlewu, 28 krwawień (15%) za pomocą dwóch wlewów, 3 krwawienia (2%) za pomocą trzech wlewów, a 1 krwawienie (0,5%) za pomocą czterech wlewów. Średnia wielkość dawki na wlew i dawka całkowita produktu Coagadex wyniosły odpowiednio 25,4 j.m./kg i 30,4 j.m./kg. Cztery epizody krwawienia u dwóch uczestników uznane zostały za niepowodzenie leczenia. Zalecana dawka 25 j.m./kg produktu Coagadex w celu leczenia krwawienia była utrzymywana w trakcie badania dla 14 z 16 uczestników. Dwaj pozostali uczestnicy otrzymywali dawki do 30 j.m./kg i 33 j.m./kg.

W ramach postępowania prewencyjnego podano w sumie 184 wlewy produktu Coagadex. Dwóch uczestników otrzymywało rutynową profilaktykę. Jeden uczestnik, w wieku 58 lat, otrzymywał dawkę 28 j.m./kg raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie 25 j.m./kg co 2 tygodnie przez ponad 5 miesięcy. Drugi uczestnik, w wieku 22 lat, otrzymywał dawkę 24,6 j.m./kg raz w tygodniu przez 8,5 miesiąca. Żaden z uczestników nie miał żadnych krwawień w tych okresach.

Profilaktyka epizodów krwawienia

W trzecim badaniu oceniano stosowanie produktu leczniczego Coagadex w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u dziewięciorga dzieci w wieku poniżej 12 lat. Średnia wieku wynosiła 7,3 roku (zakres 2,6 do 11,9). U ośmiorga dzieci występował ciężki niedobór czynnika X, a u dziewiętego uczestnika występował niedobór umiarkowany. Czworo dzieci było w wieku od 0 do 5 lat, a pięcioro w wieku od 6 do 11 lat. Rutynową profilaktykę rozpoczęto od dawek 40-50 j.m./kg i podczas pierwszych 6 miesięcy mierzono minimalny poziom czynnika X celem dostosowania dawkowania tak, aby utrzymać minimalny poziom wynoszący 5 j.m./dl. Łącznie podano 537 profilaktycznych wlewów (średnia 59,7 na pacjenta). Mediana dawki profilaktycznej na pacjenta wynosiła 39,60 j.m./kg (średnia 38,76 j.m./kg), a zakres od 18,0 do 47,3 j.m./kg. Mediana dawki i średnia dawka u czworga dzieci w wieku poniżej 6 lat wynosiły 40,1 j.m./kg ((95% CI 30,70; 49,57), a u pięciorga dzieci w wieku od 6 do 11 lat mediana dawki wynosiła 39,6 j.m./kg, a średnia dawka – 37,7 j.m./kg (95% CI: 23,42; 51,91). Mediana odstępów między dawkowaniem u wszystkich dzieci wynosiła 3 dni (zakres od 2 do 8 dni). W trakcie profilaktyki u sześciorga dzieci (66,7%) nie wystąpiły krwawienia. U trojga dzieci (33,3%) - u jednego w grupie wiekowej od 0 do 5 lat i dwojga w grupie wiekowej od 6 do 11 lat - wystąpiło łącznie 10 krwawień z nosa lub pourazowych lub miesięczkowych epizodów krwawienia. Wszystkim dzieciom podano jeden wlew produktu Coagadex; średnia dawka i mediana dawki wynosiły 31,7 j.m./kg (zakres od 24,6 do 38,8 j.m./kg), a wszystkie odnotowane oceny skuteczności skategoryzowano jako doskonałe. U dzieci w wieku poniżej 12 lat nie wystąpiły żadne działania niepożądane związane z lekiem.

Postępowanie okołooperacyjne

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Coagadex w postępowaniu okołooperacyjnym było oceniane u pięciu uczestników w wieku od 14 do 59 lat, u których występowała choroba o natężeniu łagodnym (n=2), umiarkowanym (n=1) i ciężkim (n=2) i którzy zostali poddani łącznie siedmiu zabiegom chirurgicznym.

W odniesieniu do wszystkich zabiegów chirurgicznych produkt Coagadex został oceniony jako doskonały (brak krwawienia pooperacyjnego, brak konieczności transfuzji krwi i utrata krwi na poziomie nie większym niż oczekiwany) w kontroli utraty krwi w trakcie operacji i po niej. W wypadku poważnej operacji do utrzymania hemostazy konieczna była mediana 13 wlewów (zakres od 2 do 15 wlewów) i mediana dawki kumulacyjnej 181 j.m./kg (zakres od 45 do 210 j.m./kg). W wypadku drobnego zabiegu chirurgicznego w celu utrzymania hemostazy zastosowana została mediana 2,5 wlewów (zakres od 1 do 4 wlewów) i mediana dawki kumulacyjnej 89 j.m./kg (zakres od 51 do 127 j.m./kg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym produktu Coagadex u uczestników z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem czynnika X (wyjściowa wartość FX:C <5 j.m./dl) farmakokinetykę produktu Coagadex oceniano u 16 uczestników po podaniu dawki nominalnej wynoszącej 25 j.m./kg. Parametry farmakokinetyczne (PK) wyliczono z pomiarów aktywności czynnika X:C (jednoetapowy test krzepnięcia) po odjęciu wartości sprzed podania dawki. Połączenie wartości odzysku przyrostowego (IR) FX:C podczas wizyty wyjściowej (n=16) i powtórnej oceny PK (n=15) pozwoliło na uzyskanie ogólnej średniej geometrycznej IR 2,07 j.m./kg na podaną j.m./kg (n=31). Podobnie, połączenie wartości $t_{1/2}$ podczas wizyty wyjściowej i powtórnej oceny PK pozwoliło na uzyskanie ogólnej średniej geometrycznej $t_{1/2}$ 29,36 godzin. Układowe narażenie na FX:C podczas powtórnej wizyty z oznaczeniem PK (co najmniej

6 miesięcy później) było równoważne wyjściowemu, ponieważ stosunki powtórzone/wyjściowe dla wszystkich parametrów PK mieściły się w zakresie od 90% do 110%.

Średnia (CV%) dla odzysku przyrostowego 2,08 (18,1). Średnie (CV%) maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wyniosło 0,504 (17,2) j.m./ml.

Średnia (CV%) dla obszaru pod krzywą (AUC_{0-144h}) wyniosła 17,1 (21,0) j.m.h/ml.

Ludzki czynnik krzepnięcia X jest w znacznej mierze zatrzymywany w przedziale naczyniowym: średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) wyniosła 56,3 (24,0) ml/kg.

Średni (CV%) okres półtrwania ludzkiego czynnika krzepnięcia X wyniósł 30,3 (22,8) godz., a klirens 1,35 (21,7) ml/kg/h.

Upośledzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetycznych, ale nie przewiduje się wpływu płci lub czynności nerek na profil farmakokinetyczny produktu Coagadex.

Upośledzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetycznych, ale nie przewiduje się wpływu płci lub czynności wątroby na profil farmakokinetyczny produktu Coagadex.

Osoby starsze

Nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetycznych, ale nie przewiduje się wpływu wieku na profil farmakokinetyczny produktu Coagadex.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci poniżej 12. roku życia. W badaniu z udziałem dzieci (patrz punkt 5.1) mierzono odzysk przyrostowy po 30 minutach (IR_{30min}) od pierwszej dawki i po ostatniej dawce w badaniu (około 6 miesięcy później). Połączenie wartości IR_{30min} dla FX:C podczas wizyty wyjściowej ($n=9$) i powtórnej oceny PK ($n=9$) pozwoliło na uzyskanie ogólnej średniej geometrycznej IR wynoszącej 1,74 (zakres 1,3 – 2,2) j.m./dl na podaną j.m./kg ($n=9$). W podgrupie w wieku 6 do 11 lat ($n=5$) ogólna średnia geometryczna IR_{30min} wynosiła 1,91 (zakres 1,6-2,2) j.m./ml na j.m./kg, a w przypadku najmłodszej grupy 0-5 lat ($n=4$) wynosiła 1,53 (zakres 1,3-1,8) j.m./ml na j.m./kg.

Poziomy minimalne FX:C mierzono podczas pierwszych 6 tygodni badania celem indywidualnego dostosowania dawkowania i utrzymania poziomu minimalnego wynoszącego 5 j.m./dl. Podczas fazy dostosowywania dawki stwierdzono dwa poziomy minimalne poniżej 5 j.m./dl, ale następnie takie poziomy już nie występowały.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, trombogenności i tolerancji miejscowej nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono żadnych badań w zakresie genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, ponieważ pochodzący z ludzkiego osocza czynnik krzepnięcia X (zawarty w produkcie Coagadex) jest białkiem endogennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Kwas cytrynowy

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Sodu wodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Wykonywać rekonstytucję produktu tylko za pomocą systemu Mix2Vial dołączonego do opakowania (patrz punkt 6.6).

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia należy zużyć produkt niezwłocznie po rekonstytucji.

Wykazano jednak stabilność chemiczną i fizyczną przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej (do 25°C +/-2°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania bezpośrednie

Fiolka z proszkiem: 250 j.m. lub 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia X w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy halobutyłowej zabezpieczonej zrywanym kapsłem polipropylenowym i osłoną z emaliowanego aluminium.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 2,5 ml lub 5 ml rozpuszczalnika w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy halobutyłowej i kapsłem.

System do transferu (Mix2Vial).

Wielkości opakowań

Coagadex 250 j.m.

1 fiolka 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia X, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka 2,5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu (Mix2Vial)

Coagadex 500 j.m.

1 fiolka 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia X, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka 5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu (Mix2Vial)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek powinien być odtwarzany wyłącznie wodą do wstrzykiwań dostarczaną w opakowaniu. Wielkości opakowań 250 j.m. i 500 j.m. powinny być odtwarzane odpowiednio za pomocą 2,5 ml i 5 ml wody do wstrzykiwań.

Nie używać wody do wstrzykiwań, jeżeli widoczne są cząsteczki.

Fiolki należy doprowadzić do temperatury pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) przed zdjęciem zrywanego kapsła z fiolki z proszkiem.



Krok 1: Zdjąć wieczko z fiolki z proszkiem i przetrzeć wierzch korka wacikiem zwilżonym alkoholem.
Powtórzyć ten krok dla fiolki z rozpuszczalnikiem.
Zerwać wierzch opakowania systemu transferowego, ale pozostawić urządzenie w opakowaniu.



Krok 2: Umieścić niebieską końcówkę systemu transferowego na fiolce z rozpuszczalnikiem i wcisnąć pionowo w dół do przebicia gumowego korka przez kolec, który zaskoczy na miejscu.
Zdjąć zewnętrzne plastikowe opakowanie z systemu transferowego i je wyrzucić, uważając, by nie dotknąć odsłoniętego końca urządzenia.



Krok 3: Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem przy wciśnięciu podłączonym systemem transferowym.
Umieścić przezroczystą końcówkę systemu transferowego na fiolce z proszkiem i wcisnąć pionowo w dół do przebicia gumowego korka przez kolec, który zaskoczy na miejscu.



Krok 4: Rozpuszczalnik zostanie wciągnięty do fiolki z proszkiem dzięki panującemu w niej podciśnieniu.
Delikatnie obracać fiolkę, aby się upewnić, że proszek został dobrze wymieszany. Nie potrząsać fiolką.
Bezbarwny, przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór powinno się uzyskać zazwyczaj w czasie krótszym niż 1 minuta (maksimum 5 minut).



Krok 5: Oddzielić pustą fiolkę po rozpuszczalniku i niebieską część systemu transferowego od jego przezroczystej części przez odkręcenie w lewo. Wziąć pustą strzykawkę (niezawarta w opakowaniu produktu leczniczego Coagadex) i wciągnąć do niej powietrze przez odcignięcie tłoczka do objętości równej objętości wody dodanej w kroku 4. Podłączyć strzykawkę do przezroczystej części systemu transferowego i wcisnąć powietrze do fiołki.



Krok 6: Natychmiast odwrócić fiolkę z roztworem, który zostanie wypchnięty do strzykawki. Odłączyć napełnioną strzykawkę od urządzenia. Postępować zgodnie ze standardowymi zasadami bezpieczeństwa przy podawaniu produktu leczniczego.

Uwaga: Jeśli do przygotowania dawki wymagana jest więcej niż jedna fiołka, powtórzyć kroki od 1 do 6, pobierając roztwór z fiolek do tej samej strzykawki.

Dostarczony do produktu system transferowy jest jałowy i nie może być używany więcej niż jeden raz. Po zakończeniu procesu rekonstytucji należy wyrzucić zużyty system transferowy do pojemnika na odpady medyczne.

Przy podawaniu roztwór powinien być bezbarwny, przejrzysty lub lekko opalizujący. Nie używać roztworów mętnych lub z osadami. Odtworzone produkty należy przed podaniem obejrzyć pod kątem cząstek i zmiany zabarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1087/001

EU/1/16/1087/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marzec 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 marzec 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Bio Products Laboratory Limited
Dagger Lane,
Elstree,
Borehamwood,
WD6 3BX,
Wielka Brytania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2
79539 Lörrach
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I:
Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2

dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO 250 j.m.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Coagadex 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ludzki X czynnik krzepnięcia krwi

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

250 j.m. ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi, około 100 j.m./ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również:

Fiolka z proszkiem: kwas cytrynowy, sodu wodorotlenek, sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, sacharoza.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem

1 system do transferu

1 fiolkę z rozpuszczalnikiem z 2,5 ml wody do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podawania dożylnego po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE/OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Zużyć w ciągu 1 godziny po rekonstytucji.

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1087/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

coagadex 250 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI 250 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA /DROGI PODANIA

Coagadex 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ludzki X czynnik krzepnięcia krwi

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ROZPUSZCZALNIKA 2,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO 500 j.m.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Coagadex 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ludzki X czynnik krzepnięcia krwi

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

500 j.m. ludzkiego X czynnika krzepnięcia krwi, około 100 j.m./ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również:

Fiolka z proszkiem: kwas cytrynowy, sodu wodorotlenek, sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, sacharoza.

Fiolka z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem

1 system do transferu

1 fiolkę z rozpuszczalnikiem z 5 ml wody do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE/OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Zużyć w ciągu 1 godziny po rekonstytucji.

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1087/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

coagadex 500 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI 500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Coagadex 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
ludzki X czynnik krzepnięcia krwi

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rekonstytucji

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ROZPUSZCZALNIKA 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Coagadex 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Coagadex 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

ludzki X czynnik krzepnięcia krwi

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli oznaki jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Coagadex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Coagadex
3. Jak stosować lek Coagadex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Coagadex
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Coagadex i w jakim celu się go stosuje

Lek Coagadex to koncentrat ludzkiego X czynnika krzepnięcia, białka potrzebnego do krzepnięcia krwi. Czynnik X w leku Coagadex jest wyodrębniony z ludzkiego osocza (płynnej części krwi). Jest on stosowany do leczenia i zapobiegania krwawień u pacjentów z dziedzicznym niedoborem czynnika X, również w trakcie operacji.

Pacjenci z niedoborem czynnika X nie mają wystarczającej ilości czynnika X, aby ich krew prawidłowo krzepła, co prowadzi do nadmiernych krwawień. Coagadex zastępuje brakujący czynnik X i umożliwia normalne krzepnięcie krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Coagadex

Kiedy nie stosować leku Coagadex:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ludzki czynnik X krzepnięcia krwi lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent przyjmuje lek zapobiegający krzepnięciu krwi, który działa przez hamowanie czynnika krzepnięcia Xa. Leki takie mogą uniemożliwić działanie leku Coagadex.

W razie podejrzenia takiego uczulenia należy skonsultować się ze swoim lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Coagadex należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- w przypadku większego lub dłuższego krwawienia niż zazwyczaj i jeżeli krwawienie nie ustaje po wstrzyknięciu leku Coagadex.

U niektórych pacjentów z niedoborem czynnika X w trakcie leczenia mogą wytworzyć się inhibitory (przeciwciała) skierowane przeciwko czynnikowi X. Może to oznaczać, że leczenie nie zadziała prawidłowo. Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy rozwinęły się takie przeciwciała, zwłaszcza przed operacją. Zarówno przed, jak i po zakończeniu leczenia tym lekiem, zwłaszcza w wypadku pierwszego cyklu leczenia, lekarz prawdopodobnie zleci wykonanie badań określających stężenie czynnika X we krwi.

Bezpieczeństwo wirusologiczne

W przypadku, gdy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, podejmuje się pewne działania, które mają zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Obejmują one:

- staranny dobór dawców krwi i osocza w celu upewnienia się, że wykluczono ryzyko przenoszenia chorób zakaźnych,
- badanie osocza pobranego od dawców pod kątem występowania oznak wirusów/zakażeń,
- wprowadzenie do procesu przetwarzania krwi lub osocza kroków mających na celu inaktywację lub usunięcie wirusów.

Podejmowane działania uznaje się za skuteczne dla następujących wirusów: wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C, wirus zapalenia wątroby typu A i parwowirus B19. Pomimo tych działań przy podawaniu leków wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Dotyczy to również wszelkich nieznanych lub nowo powstających wirusów lub innych rodzajów zakażeń.

Zdecydowanie zaleca się, by przy każdym przyjęciu leku Coagadex zapisać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania użytych numerów serii.

Lekarz może zalecić rozważenie szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B, jeśli pacjent regularnie lub wielokrotnie przyjmuje produkty zawierające czynnik X pochodzenia ludzkiego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dla dorosłych dotyczą również dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat).

Lek Coagadex a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak znanych efektów tego leku na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Coagadex zawiera sód

Lek zawiera maksymalnie 9,2 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym mililitrze roztworu. Odpowiada to 0,0046% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Coagadex

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krwawienia.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Coagadex powinien być wstrzykiwany bezpośrednio do żyły. Przed przyjęciem tego leku w domu pacjent powinien zostać przeszkolony przez pracownika służby zdrowia w zakresie wykonywania wstrzyknięć.

Lekarz wyjaśni pacjentowi, jaką dawkę należy zastosować, kiedy ją stosować i przez jak długi okres. Lekarz zazwyczaj poda pacjentowi dawkę w formie liczby pełnych fiolek, które dostarczają najlepszą dla niego dawkę. Nie należy podawać dawki większej niż 60 j.m./kg na dobę w żadnej grupie wiekowej.

Stosowanie u dorosłych

Ile leku Coagadex podaje się w celu leczenia krwawienia lub zapobiegania dalszemu krwawieniu?

Lekarz poinformuje pacjenta, ile leku Coagadex podać w celu leczenia krwawienia i zapobiegania dalszemu krwawieniu; wymagana dawka będzie zależała od prawidłowego poziomu czynnika X we krwi pacjenta.

Ile leku podaje się przed, podczas lub po poważnym zabiegu chirurgicznym?

Przed: Dawka leku Coagadex powinna być wystarczająca do zwiększenia stężenia czynnika X we krwi pacjenta do poziomu od 70 do 90 jednostek/dl. Wymagana dawka będzie zależała od prawidłowego poziomu czynnika X we krwi i zostanie obliczona przez lekarza.

Po: Podczas pierwszych kilku dni po zabiegu chirurgicznym poziom czynnika X w osoczu pacjenta będzie regularnie kontrolowany. Zaleca się, by poziom czynnika X we krwi pacjenta był utrzymywany powyżej 50 jednostek/dl. Wymagana dawka zostanie obliczona przez lekarza.

Jeśli stężenie czynnika X we krwi pacjenta będzie zbyt niskie (lekarz stwierdzi to na podstawie badań krwi), lub jeśli będzie spadać szybciej niż oczekiwano, można podejrzewać obecność inhibitora czynnika X, który uniemożliwia prawidłowe działanie leku. Lekarz zaleci wykonanie odpowiednich testów laboratoryjnych w celu sprawdzenia, czy ma to miejsce.

Jaka ilość podawana jest regularnie w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień?

Lekarz poinformuje, czy takie zastosowanie jest odpowiednie dla danego pacjenta, a jeżeli tak, zaleci odpowiednią dawkę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz zaleci dawkę odpowiednią dla pacjenta lub dziecka. Dawki stosowane u dzieci w wieku poniżej 12 lat są zasadniczo większe od dawek stosowanych u młodzieży i dorosłych. Dawki stosowane u młodzieży są podobne do dawek stosowanych u dorosłych.

Kiedy wstrzykiwać lek Coagadex

- Lek powinien być wstrzykiwany przy wystąpieniu pierwszych oznak krwawienia.
- Wstrzyknięcia należy powtarzać tak często, jak będzie to konieczne do powstrzymania krwawienia.
- Każde krwawienie należy indywidualnie ocenić pod kątem ciężkości.
- W przypadku stosowania tego leku po raz pierwszy, lekarz będzie nadzorował pacjenta.

Rozpuszczanie leku przed użyciem

Lek należy rozpuszczać **wyłącznie** w rozpuszczalniku dostarczonym z produktem.

Ilość leku Coagadex	Ilość rozpuszczalnika
250 j.m.	2,5 ml
500 j.m.	5 ml

Lek Coagadex jest dostarczany z ilością rozpuszczalnika zgodnie z danymi w tabeli.

Pacjent może rozpuścić lek, używając bezigłowego systemu do transferu Mix2Vial dołączonego do każdego opakowania.

Przed wymieszaniem pojemniki z lekiem Coagadex należy doprowadzić do temperatury pokojowej.

Przygotować lek w następujący sposób:



Krok 1

- Zdjąć wieczko z fiołki z proszkiem i przetrzeć wierzch korka wacikiem zwilżonym alkoholem.
- Powtórzyć ten krok dla fiołki z rozpuszczalnikiem.
- Zerwać wierzch opakowania systemu transferowego, ale pozostawić urządzenie w opakowaniu.



Krok 2

- Umieścić niebieską końcówkę systemu transferowego na fiołce z rozpuszczalnikiem i wcisnąć pionowo w dół do przebicia gumowego korka przez kolec, który zaskoczy na miejscu.
- Zdjąć zewnętrzne plastikowe opakowanie z systemu transferowego i je wyrzucić, uważając, by nie dotknąć odsłoniętego końca systemu.



Krok 3

- Odwrócić fiołkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem przy wciąż podłączonym systemie.
- Umieścić przezroczystą końcówkę systemu transferowego na fiołce z proszkiem i wcisnąć pionowo w dół do przebicia gumowego korka przez kolec, który zaskoczy na miejscu.



Krok 4

- Rozpuszczalnik zostanie wciągnięty do fiołki z proszkiem dzięki panującemu w niej podciśnieniu.
- Delikatnie obracać fiołkę, aby się upewnić, że proszek został dobrze wymieszany. Nie potrząsać fiołką.
- Bezbarwny, przejrzysty bądź lekko perłowy roztwór powinno się uzyskać zazwyczaj w czasie krótszym niż 1 minuta (maksimum 5 minut).



Krok 5

- Oddzielić pustą fiolkę po rozpuszczalniku i niebieską część systemu transferowego od jego przezroczystej części przez odkręcenie w lewo.
- Wziąć pustą strzykawkę (niezawartą w opakowaniu leku Coagadex) i wciągnąć do niej powietrze przez odciągnięcie tłoczka do wymaganej objętości równej objętości wody dodanej w kroku 4.
- Podłączyć strzykawkę do przezroczystej części systemu transferowego i wstrzyknąć powietrze ze strzykawki do fiolki.



Krok 6

- Natychmiast odwrócić fiolkę z roztworem, który zostanie wypchnięty do strzykawki.
- Odłączyć napełnioną strzykawkę od systemu.
- Produkt jest teraz gotowy do użycia. Należy przestrzegać zgodnie ze standardowymi zasadami bezpieczeństwa dotyczącymi podawania. Należy dopilnować zużycia produktu w ciągu godziny od sporządzenia.

Kiedy nie stosować tego leku:

- jeśli rozpuszczalnik nie zostanie wciągnięty do fiolki (wskazuje to na brak podciśnienia co oznacza, że proszku nie wolno stosować).
- jeśli rozpuszczony proszek i rozpuszczalnik utworzą żel lub skrzep (w takim wypadku należy poinformować zakład zapewniający opiekę medyczną, zgłaszając numer serii wydrukowany na fiolce).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Coagadex

Podanie większej ilości leku niż przepisana przez lekarza może spowodować powstanie zakrzepu krwi. Jeśli pacjent uważa, że przyjmowana dawka może być zbyt duża, należy przerwać iniekcję i poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Jeśli pacjent wie, że przyjął zbyt dużą dawkę, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pominięcie zastosowania leku Coagadex

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć normalną dawkę zgodnie z pamiętanym harmonogramem, a następnie kontynuować przyjmowanie dawek zaleconych przez lekarza.

Przerwanie stosowania leku Coagadex

Przed przerwaniem leczenia należy zawsze skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości) występowały rzadko w leczeniu zaburzeń krwawienia za pomocą podobnych leków (dotyczyły do 1 na 1000 osób), a w niektórych przypadkach rozwijały się we wstrząs. Objawy takich reakcji mogą obejmować wysypkę skórą (w tym pokrzywkę), mrowienie, zaczerwienienie, mdłości, wymioty, ból głowy, kaszel, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, dreszcze, szybkie tętno, zawroty głowy, apatię, niepokój, obrzęk twarzy, ucisk w gardle, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

Przy stosowaniu leku Coagadex zgłoszono następujące działania niepożądane.

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie
- ból pleców

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci będą takie same, jak u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również wszelkich ewentualnych działań niepożądanych niewymienionych w niniejszej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Coagadex

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemnikach po symbolu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się małe cząstki w rozpuszczonym produkcie. Po przygotowaniu lek Coagadex musi zostać użyty w ciągu godziny.

Leków nie należy wrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Ośrodek leczenia przekaże pacjentowi specjalny pojemnik do utylizacji wszelkich pozostałości roztworów, zużytych strzykawek, igieł i pustych pojemników. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Coagadex

- Substancją czynną leku jest ludzki czynnik krzepnięcia X. Jedna fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. lub 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia X.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy, sodu wodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, sodu wodorotlenek i sacharoza (więcej informacji o składnikach znaleźć można w punkcie 2).
- Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Coagadex i co zawiera opakowanie

Lek Coagadex jest białym lub białawym proszkiem i jest pakowany w ilościach 250 j.m. oraz 500 j.m. Po sporządzeniu roztwór jest bezbarwny, przezroczysty lub perłowy (opalizujący). Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy obejrzeć roztwór. Jeśli jest mętny lub obecne są w nim jakiegokolwiek drobne cząstki, nie należy go używać.

Dostarczany jest również system do transferu Mix2Vial.

Zawartość opakowania 250 j.m.

1 fiolka 250 j.m. proszku

1 fiolka 2,5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu (Mix2Vial)

Zawartość opakowania 500 j.m.

1 fiolka 500 j.m.

1 fiolka 5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu (Mix2Vial)

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca), Włochy.

Wytwórca

PharmaKorell GmbH, Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Kedrion S.p.A.

Tél/Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italie/Italië/Italien)

Lietuva

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italija)

България

Kedrion S.p.A.

Тел.: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Италия)

Luxembourg/Luxemburg

Kedrion S.p.A.

Tél/Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italie/Italien)

Česká republika

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Itálie)

Magyarország

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Olaszország)

Danmark

Kedrion S.p.A.

Tlf: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italien)

Malta

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(l-Italja)

Deutschland

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italien)

Nederland

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italië)

Eesti

Kedrion S.p.A.

Tel: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Itaalia)

Norge

Kedrion S.p.A.

Tlf: +39 0583 767507

e-mail: medinfo@kedrion.com

(Italia)

Ελλάδα

Kedrion S.p.A.
Τηλ: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Ιταλία)

España

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italia)

France

Laboratoire Cevibra
Tel: +33 493705831
e-mail: contact@cevidra.com
France

Hrvatska

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italija)

Ireland

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italy)

Ísland

Kedrion S.p.A.
Sími: +39 0583 767507
Netfang: medinfo@kedrion.com
(Ítalíu)

Italia

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
Italia

Κύπρος

Kedrion S.p.A.
Τηλ: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Ιταλία)

Latvija

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Itālija)

Österreich

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italien)

Polska

Kedrion S.p.A.
Tel.: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Włochy)

Portugal

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Itália)

România

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italia)

Slovenija

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italija)

Slovenská republika

Kedrion S.p.A.
Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Taliano)

Suomi/Finland

Kedrion S.p.A.
Puh/Tel: +39 0583 767507
e-mail: medinfo@kedrion.com
(Italia)

Sverige

Scandinavian Biopharma Distribution AB
Tel: +46 (0)8 470 56 00
E-mail: info@scandinavianbiopharma.se
Sverige

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>