

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Coagadex 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Coagadex 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Coagadex 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora X.

Coagadex sadrži otprilike 100 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora X nakon rekonstitucije s 2,5 ml sterilizirane vode za injekcije.

### Coagadex 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora X.

Coagadex sadrži otprilike 100 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora X nakon rekonstitucije s 5 ml sterilizirane vode za injekcije.

Proizvodi se iz plazme ljudskih donora.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bočica s praškom sadrži bijeli ili bjelkasti prašak.

Bočica s otapalom sadrži prozirnu bezbojnu tekućinu.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Coagadex je indiciran za liječenje i profilaksu epizoda krvarenja i za perioperativno zbrinjavanje bolesnika s nasljednim nedostatkom faktora X.

Coagadex je inidiciran za primjenu u svim dobnim skupinama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju rijetkih poremećaja hemostaze.

#### Doziranje

Doza i trajanje liječenja ovise o težini nedostatka faktora X (tj. bolesnikovoj početnoj vrijednosti razine faktora X), o mjestu i opsegu krvarenja te o kliničkom stanju bolesnika. Pažljiva kontrola nadomjesne terapije posebno je važna u slučajevima većeg operativnog zahvata ili epizode krvarenja opasnog po život.

Ni u jednoj dobnj skupini ne smije se primjenjivati više od 60 IU/kg dnevno.

U odraslih i adolescenata u dobi od najmanje 12 godina, očekivani vršni porast razine faktora X *in vivo* izražen kao IU/dl (ili % normalne vrijednosti) može se procijeniti primjenom sljedeće formule:

**Doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora X (IU/dl ili % normalne vrijednosti) x 0,5**

**ILI**

**Porast razine faktora X (IU/dl ili % normalne vrijednosti) = [ukupna doza (IU)/tjelesna težina (kg)] x 2**

Sljedeći primjeri pretpostavljaju da je bolesnikova početna vrijednost razine faktora X < 1 IU/dl:

1. Očekuje se da će doza od 2000 IU lijeka Coagadex primijenjena bolesniku od 70 kg nakon infuzije rezultirati vršnim porastom faktora X od  $2000 \times \{[2 \text{ IU/dl}]/[\text{IU/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ IU/dl}$  (tj. 57 % normalne vrijednosti)
2. Vršna razina faktora X od 90 % normalne vrijednosti potrebna je u bolesnika tjelesne težine od 70 kg. U toj situaciji, odgovarajuća doza bi bila:

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

Dozu i učestalost treba temeljiti na pojedinačnom kliničkom odgovoru. Bolesnici se mogu razlikovati prema farmakokinetici (npr. poluvijek, *in vivo* povrat) i kliničkom odgovoru na Coagadex. Iako se doza može procijeniti korištenjem izračuna navedenih iznad, kad god je moguće treba provesti odgovarajuće laboratorijske testove, kao što su serijski testovi faktora X, kako bi vodili prilagodbu doze.

#### *Kontrola epizoda krvarenja*

Za liječenje epizoda krvarenja u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina: potrebno je injicirati 25 IU/kg lijeka Coagadex kada se pojavi prvi znak krvarenja ili neposredno prije očekivanog početka menstrualnog krvarenja. Ponavljajte u intervalima od 24 sata sve dok krvarenje ne prestane. Svako pojedino krvarenje treba procijeniti prema njegovoj težini.

Za sekundarnu profilaksu protiv ponovnog krvarenja ili kratkoročnu profilaksu prije očekivane fizičke aktivnosti ili zakazanog pregleda kod zubara: potrebno je injicirati 25 IU/kg lijeka Coagadex, i ponoviti po potrebi.

#### *Rutinska profilaksa epizoda krvarenja*

Zbog varijabilnosti između bolesnika te u svakog pojedinog bolesnika, preporučuje se u intervalima pratiti najnižu koncentraciju faktora X u krvi, osobito u prvim tjednima terapije ili nakon promjene doze. Režim doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i najnižim koncentracijama faktora X od najmanje 5 IU/dl.

Ograničeni su podaci o primjeni lijeka Coagadex tijekom duljih razdoblja profilakse u odraslih. Nema dostupnih podataka o rutinskoj profilaksi u pedijatrijskih bolesnika u dobi >12 do <18 godina. Za profilaksu u bolesnika u dobi >12 godina kao početna doza predlaže se 25 IU/kg dva puta tjedno, s tim da razine doze i intervale doziranja treba prilagoditi kako je klinički indicirano. Ovisno o kliničkom odgovoru u svakog pojedinog bolesnika, mogu biti dovoljni dulji intervali, npr. jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

#### *Perioperativno zbrinjavanje (odraslih i adolescenata u dobi od najmanje 12 godina)*

Prije operativnog zahvata: izračunajte dozu lijeka Coagadex za porast razine faktora X u plazmi na 70-90 IU/dl. Pažljiva kontrola doze i trajanja liječenja posebno je važna u slučajevima velikog operativnog zahvata.

**Potrebna doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora X (IU/dl) x 0,5**

Željeni porast faktora X je razlika između razine faktora X u plazmi bolesnika i željene razine, a temelji se na opaženom povratu od 2 IU/dl po IU/kg.

Primjer: kako bi podigli razinu faktora X u plazmi s 15 IU/dl na 90 IU/dl u bolesnika od 70 kg, odgovarajuća doza je:

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

Nakon operativnog zahvata: dozirati prema potrebi za održavanje razina faktora X u plazmi od najmanje 50 IU/dl sve dok kod osobe više ne postoji rizik od krvarenja uslijed operativnog zahvata.

Preporučuje se da se razine faktora X u plazmi nakon infuzije mjere za svakog bolesnika prije i nakon operativnog zahvata, kako bi se osiguralo ostvarivanje i održavanje hemostatskih razina.

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

**Za kontrolu epizoda krvarenja prema potrebi u djece mlađe od 12 godina:** kada se pojavi prvi znak krvarenja potrebno je injicirati 30 IU/kg lijeka Coagadex. Ponavljajte u intervalima od 24 sata sve dok krvarenje ne prestane. Svako pojedino krvarenje treba procijeniti prema njegovoj težini.

Za sekundarnu profilaksu protiv ponovnog krvarenja ili kratkoročnu profilaksu prije očekivane fizičke aktivnosti ili zakazanog pregleda kod zubara: potrebno je injicirati 30 IU/kg lijeka Coagadex, i ponoviti po potrebi.

**Za rutinsku profilaksu epizoda krvarenja u djece mlađe od 12 godina:** 40 IU/kg dva puta tjedno. Zbog varijabilnosti između bolesnika te u svakog pojedinog bolesnika, preporučuje se u intervalima pratiti najnižu koncentraciju faktora X u krvi, osobito u prvim tjednima terapije ili nakon promjene doze. Režim doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i najnižim koncentracijama faktora X od najmanje 5 IU/dl. U nekih se bolesnika željena koncentracija faktora X može postići profilaktičkom terapijom jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

**Za perioperativno zbrinjavanje djece mlađe od 12 godina:** Prije operativnog zahvata: izračunajte dozu lijeka Coagadex za porast razine faktora X u plazmi na 70-90 IU/dl. Pažljiva kontrola doze i trajanja liječenja posebno je važna u slučajevima velikog operativnog zahvata.

Očekivani vršni porast razine faktora X *in vivo* izražen kao IU/dl (ili % normalne vrijednosti) može se procijeniti primjenom sljedeće formule:

$$\text{Doza (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora X (IU/dl ili \% normalne vrijednosti)} \times 0,6$$

**ILI**

$$\text{Porast razine faktora X (IU/dl ili \% normalne vrijednosti)} = [\text{ukupna doza (IU)} / \text{tjelesna težina (kg)}] \times 1,7$$

Nakon operativnog zahvata: dozirati prema potrebi za održavanje razina faktora X u plazmi od najmanje 50 IU/dl, sve dok u osobe više ne postoji rizik od krvarenja uslijed operativnog zahvata.

Preporučuje se da se razine faktora X u plazmi nakon infuzije mjere za svakog bolesnika prije i nakon operativnog zahvata, kako bi se osiguralo ostvarivanje i održavanje hemostatskih razina.

### Način primjene

Intravenska primjena.

Nakon rekonstitucije lijek treba primijeniti intravenski preporučenom brzinom od 10 ml/min, ali ne više od 20 ml/min.

Za liječenje kod kuće, bolesnika treba odgovarajuće obučiti te ga redovito kontrolirati.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Coagadex sadrži tragove ljudskih proteina koji nisu faktor X. Bolesnike treba informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući angioedem, upalu na mjestu infuzije (npr. žarenje, peckanje, eritem), zimicu, kašalj, omaglicu, vrućicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, bolove u mišićima i kostima, mučninu, pruritus, osip, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju. Ako se pojavi bilo koji od tih simptoma, treba ih savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i obrate se svom liječniku. U slučaju šoka, treba primijeniti važeće medicinske standarde za liječenje šoka.

#### Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) za faktor X moguća je komplikacija u liječenju osoba s nedostatkom faktora X.

Općenito, sve bolesnike liječene ljudskim koagulacijskim faktorom X treba pažljivo pratiti na razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim pregledima i laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora X ili ako krvarenje nije kontrolirano očekivanom dozom, provedite test koji mjeri koncentraciju inhibitora faktora X.

#### Inhibitori faktora Xa

Učinak Coagadexa vjerojatno će biti poništen inhibitorima faktora Xa, direktnim ili indirektnim. Ti antitrombotski lijekovi ne smiju se primjenjivati u bolesnika s nedostatkom faktora X. Coagadex se ne smije primijeniti kao antidot za učinke direktnih oralnih antikoagulansa (engl. *direct oral anti-coagulants*, DOAC) u bolesnika koji nemaju nedostatak faktora X.

#### Prenosivi uzročnici

Standardne mjere sprječavanja infekcija koje su posljedica primjene lijekova proizvedenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir donora, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme radi otkrivanja specifičnih markera infekcije i uključenje učinkovitih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos tome, kad se primjenjuju lijekovi pripremljeni od ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa uzročnika infekcija. To je primjenjivo i na nepoznate ili novootkrivene viruse i ostale patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom poput HIV-a, HBV-a i HCV-a i za viruse bez ovojnice HAV i parvovirus B19.

Cijepljenje protiv hepatitisa A i B u bolesnika koji redovito ili opetovano primaju lijekove s faktorom X dobivenim iz ljudske plazme može biti opravdano.

#### Sadržaj natrija

Coagadex sadrži do 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natrija po ml rekonstituirane otopine, što odgovara 0,0046% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinak Coagadexa će vjerojatno biti poništen inhibitorima faktora Xa, direktnim ili indirektnim (vidjeti dio 4.4).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Zbog rijetkosti nasljednog nedostatka faktora X, nije dostupno iskustvo u pogledu primjene lijeka Coagadex tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se Coagadex smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je jasno indicirano.

#### Dojenje

Zbog rijetkosti nasljednog nedostatka faktora X, nije dostupno iskustvo u pogledu primjene lijeka Coagadex tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se Coagadex smije primjenjivati tijekom dojenja samo ako je jasno indicirano.

#### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka na reprodukciju u životinja s lijekom Coagadex.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Coagadex ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale bile su eritem na mjestu infuzije, bol na mjestu infuzije, umor i bol u leđima.

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) rijetko su zabilježene u liječenju drugih hemofilija i u nekim se slučajevima mogu razviti u tešku anafilaksiju (uključujući šok). Reakcije preosjetljivosti, alergijske reakcije i anafilaksija nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima lijeka Coagadex.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima koja uključuju 27 bolesnika liječenih lijekom Coagadex. Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$  osoba); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Učestalosti manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

## Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava po MedDRA terminologiji	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Eritem na mjestu infuzije Bol na mjestu infuzije Umor	Često

### Pedijatrijska populacija

Kod djece se očekuje jednaka učestalost, vrsta i težina nuspojava kao i kod odraslih (vidjeti dio 5.1).

Za sigurnosne informacije o prenosivim uzročnicima vidjeti dio 4.4.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Prijavljen je jedan slučaj slučajnog predoziranja u kliničkim ispitivanjima, u kojem je ispitanik primio otprilike 80 IU/kg lijeka Coagadex za liječenje krvarenja. Nisu prijavljeni štetni događaji vezani uz to predoziranje. Međutim, pri predoziranju moguća je pojava tromboembolije, što je vjerojatno povezano sa skraćivanjem protrombinskog vremena ispod normalnog raspona. Preporučuje se pažljiva klinička procjena iskusnog kliničara, uz Wellsov rezultat ili bez njega, provedba kliničkih laboratorijskih testova za hemostazu i odgovarajući pregled ultrazvukom. U slučaju dokazane duboke venske tromboze ili sumnje na duboku vensku trombozu, liječenje treba provoditi prema uobičajenom postupku ali uz praćenje faktora X.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragijski lijekovi, vitamin K i drugi hemostatici, koagulacijski faktor X, ATK oznaka: B02BD13.

#### Mehanizam djelovanja

Faktor X neaktivni je zimogen, kojeg može aktivirati faktor IXa (unutrašnjim putem) ili faktor VIIa (vanjskim putem). Faktor X prelazi iz svog neaktivnog oblika u aktivni oblik (faktor Xa) cijepanjem peptida od 52 ostatka s teškog lanca. Faktor Xa povezuje se s faktorom Va na fosfolipidnoj površini kako bi formirao protrombinski kompleks koji aktivira protrombin u trombin u prisutnosti iona kalcija. Trombin zatim djeluje na topivi fibrinogen i faktor XIII kako bi stvorio unakrsno vezani fibrinski ugrušak.

#### Farmakodinamički učinci

Coagadex se dobiva iz ljudske plazme i koristi kao zamjena za prirodno postojeći koagulacijski faktor X u bolesnika s nasljednim nedostatkom faktora X.

#### Klinička djelotvornost

U multicentričnom, otvorenom, nerandomiziranom kliničkom ispitivanju za procjenu farmakokinetike, sigurnosti i djelotvornosti lijeka Coagadex, 16 ispitanika (u dobi od 12 godina i više), s umjerenim do

teškim nasljednim nedostatkom faktora X (FX:C <5 IU/dl) primalo je dozu od 25 IU/kg Coagadexa za liječenje epizoda spontanog, traumatskog i menstrualnog krvarenja.

Djelotvornost lijeka Coagadex u liječenju epizoda krvarenja procijenjena je od strane ispitanika i/ili ispitivača za svaku novu epizodu krvarenja prethodno zadanom ljestvicom ocjenjivanja krvarenja sa stavkama odlično, dobro, slabo i nemoguće procijeniti. Od 208 epizoda krvarenja liječenih lijekom Coagadex, 187 epizoda krvarenja kod 15 ispitanika procijenjeno je za djelotvornost. Devedeset osmero (53%) bile su epizode teškog krvarenja, a 88 (47%) su bila manja krvarenja (jedno krvarenje nije ocijenjeno). Lijek Coagadex smatrao se dobrim (7%) ili izvrsnim (91%) u liječenju 98% epizoda krvarenja. Od 187 epizoda krvarenja u analizi djelotvornosti, 155 krvarenja (83%) liječeno je jednom infuzijom, 28 krvarenja (15%) s dvije infuzije, 3 krvarenja (2%) s tri infuzije i 1 krvarenje (0,5%) s četiri infuzije. Srednja doza po infuziji i ukupna doza lijeka Coagadex bile su 25,4 IU/kg, odnosno 30,4 IU/kg. Četiri epizode krvarenja u dva ispitanika smatrane su neuspješnim liječenjem. Preporučena doza od 25 IU/kg lijeka Coagadex za liječenje krvarenja održavala se tijekom ispitivanja kod 14 od 16 ispitanika. Drugo dvoje ispitanika primalo je doze do 30 IU/kg i 33 IU/kg.

Ukupno 184 infuzije lijeka Coagadex primijenjene su kao preventivna mjera. Dvoje ispitanika primalo je rutinsku profilaksu. Jedan ispitanik, u dobi od 58 godina, primao je 28 IU/kg jednom tjedno tijekom 8 tjedana i kasnije 25 IU/kg svaka 2 tjedna tijekom više od 5 mjeseci. Drugi ispitanik, u dobi od 22 godine, primao je 24,6 IU/kg jednom tjedno tijekom 8,5 mjeseci. Nijedan ispitanik u tom razdoblju nije imao krvarenja.

#### Profilaksa epizoda krvarenja

U trećem ispitivanju procijenjena je primjena lijeka Coagadex za rutinsku profilaksu epizoda krvarenja u devetero djece mlađe od 12 godina. Srednja vrijednost dobi bio je 7,3 godine (raspon od 2,6 do 11,9 godina). Osam ispitanika imalo je teški nedostatak faktora X, u ostalih je nedostatak bio umjeren. Četiri ispitanika bila su u dobi između 0 i 5 godina, a pet ih je bilo u dobi od 6 do uključivo 11 godina. Rutinska profilaksa započeta je jediničnim dozama od 40-50 IU/kg, a tijekom prvih 6 tjedana mjerene su najniže koncentracije faktora X kako bi se režim doziranja prilagodio tako da se održi najmanja koncentracija od barem 5 IU/dL. Primijenjeno je ukupno 537 (srednja vrijednost 59,7 po ispitaniku) profilaktičkih infuzija. Medijan profilaktičke doze po infuziji po ispitaniku iznosio je 39,60 IU/kg (srednja vrijednost 38,76 IU/kg), a raspon je iznosio od 18,0 do 47,3 IU/kg. Medijan i srednja vrijednost doza po infuziji u četvero djece mlađe od 6 godina bile su obje 40,1 IU/kg (95% CI 30,70; 49,57), a u petero djece u dobi od 6 do uključivo 11 godina medijan doze bio je 39,6 IU/kg dok je srednja vrijednost doze bila 37,7 IU/kg (95% CI: 23,42; 51,91). Medijan intervala doziranja u svih devetero ispitanika bio je 3 dana (raspon od 2 do 8 dana). Tijekom rutinske profilakse u šestero djece (66,7%) nije se pojavilo krvarenje. Troje djece (33,3%), jedno dijete iz dobne skupine od 0 do 5 godina i dva djeteta iz dobne skupine od 6 do 11 godina, imalo je ukupno 10 krvarenja zbog epistakse, traume ili menoragije. Svi su liječeni jednom infuzijom lijeka Coagadex; srednja vrijednost i medijan doza iznosili su 31,7 IU/kg (raspon od 24,6 do 38,8 IU/kg) a sve zabilježene ocjene djelotvornosti bile su kategorizirane kao odlične. U ovom ispitivanju nije bilo nuspojava lijeka u djece mlađe od 12 godina.

#### Kirurška hemostaza

Sigurnost i djelotvornost lijeka Coagadex za perioperativno zbrinjavanje procijenjene su kod petero ispitanika u dobi od 14 do 59 godina s blagom (n=2), umjerenom (n=1) i teškom (n=2) bolešću koji su prošli ukupno sedam kirurških zahvata.

Kod svih kirurških zahvata lijek Coagadex ocijenjen je kao odličan (bez postoperativnog krvarenja, bez potrebe za transfuzijom krvi, te gubitak krvi nije bio veći 'od očekivanog') u kontroli gubitka krvi tijekom i nakon operacije. Kod većih operativnih zahvata za održavanje hemostaze bio je potreban medijan od 13 infuzija (raspon 2 do 15 infuzija) i medijan kumulativne doze od 181 IU/kg (raspon 45 do 210 IU/kg). Za manje operativne zahvate, za održavanje hemostaze koristio se medijan od 2,5 infuzije (raspon 1 do 4 infuzije) i medijan kumulativne doze od 89 IU/kg (raspon 51 do 127 IU/kg).



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

U kliničkom ispitivanju lijeka Coagadex u ispitanika s teškim ili umjerenim nedostatkom faktora X (bazalna aktivnost faktora X <5 IU/dl), farmakokinetika lijeka Coagadex ocijenjena je kod 16 ispitanika nakon primjene nominalne doze od 25 IU/kg. Farmakokinetički (FK) parametri izračunati su iz mjerenja aktivnosti faktora X u plazmi (jednofazni test zgrušavanja) nakon oduzimanja vrijednosti prije doziranja. Udruživanje vrijednosti prirasta po jedinici doze za aktivnost faktora X pri početnom posjetu (n=16) i ponovljenoj procjeni FK (n=15) dalo je ukupnu srednju geometrijsku vrijednost prirasta po jedinici doze od 2,07 IU/dl po IU/kg danog lijeka (n=31). Slično tome, udruživanje vrijednosti  $t_{1/2}$  kod početnog posjeta i ponovljene procjene FK dalo je ukupnu geometrijsku sredinu  $t_{1/2}$  od 29,36 sati. Sistemska izloženost aktivnosti faktora X kod ponovljenog posjeta za FK (najmanje 6 mjeseci kasnije) bila je ekvivalentna onoj početnoj jer su omjeri ponovljenog/početnog za sve FK parametre bili unutar raspona od 90% do 110%.

Srednja vrijednost (CV%) za prirast po jedinici doze bila je 2,08 (18,1). Srednja vrijednost (CV%) najviše koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) bila je 0,504 (17,2) IU/ml.

Srednja vrijednost (CV%) površine ispod krivulje ( $AUC_{0-144h}$ ) bila je 17,1 (21,0) IU. h/ml.

Ljudski koagulacijski faktor X velikim dijelom se zadržava u krvožilnom odjeljku: srednji prividni volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) bio je 56,3 (24,0) ml/kg.

Srednji (CV%) poluvijek ljudskog koagulacijskog faktora X bio je 30,3 (22,8) h, a klirens je iznosio 1,35 (21,7) ml/kg/h.

### Oštećenje bubrega

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena, ali ne predviđa se učinak spola ili bubrežne funkcije na farmakokinetički profil lijeka Coagadex.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena, ali ne predviđa se učinak spola ili jetrene funkcije na farmakokinetički profil lijeka Coagadex.

### Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena, ali ne predviđa se učinak dobi na farmakokinetički profil lijeka Coagadex.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u djece mlađe od 12 godina. U ispitivanju s djecom (vidjeti dio 5.1) mjereno je prirast po jedinici doze (engl. *incremental recovery*, IR) 30 minuta nakon prve doze ( $IR_{30min}$ ) te nakon posljednje doze primljene u okviru ispitivanja (otprilike 6 mjeseci kasnije) (vidjeti dio 5.1) Kombinacijom vrijednosti  $IR_{30min}$  za aktivnost faktora X na početku ispitivanja (n=9) i vrijednosti iz ponovljene farmakokinetičke procjene (n=9) dobivena je geometrijska sredina ukupnog prirasta po jedinici doze od 1,74 (raspon 1,3-2,2) IU/dl po primijenjenim IU/kg (n=9). U dobnoj skupini od 6 do 11 godina (n=5), geometrijska sredina  $IR_{30min}$  iznosila je 1,91 (raspon 1,6-2,2) IU/ml po IU/kg, a u podskupini najmlađe djece, od 0 do 5 godina (n=4) iznosila je 1,53 (raspon 1,3-1,8) IU/ml po IU/kg. Najniže razine aktivnosti faktora X mjerene su u prvih 6 tjedana ispitivanja kako bi se individualizirao režim doziranja i zadržala najniža koncentracija od najmanje 5 IU/dl. Tijekom faze prilagodbe doze, dvije najniže koncentracije bile su  $\leq 5$  IU/dl, ali poslije toga nijedna vrijednost nije bila ispod tog praga.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljene doze, trombogenosti i lokalne ponošljivosti.

Ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti kao ni reproduktivne ili razvojne toksičnosti nisu provedena jer je koagulacijski faktor X iz ljudske plazme (sadržan u lijeku Coagadex) endogeni protein.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

Citratna kiselina

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat

Natrijev klorid

Saharoza

#### Otapalo

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Lijek se smije rekonstituirati samo pomoću naprave Mix2Vial koja je priložena u pakiranju (vidjeti dio 6.6).

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije.

Međutim, utvrđena je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 1 sata na sobnoj temperaturi (do 25°C +/-2°C).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Neposredni spremnici

Bočica s praškom: 250 IU ili 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora X u bočici od stakla tipa I, zatvorenoj čepom od halobutilne gume, prekrivenim aluminijskim lakiranim prstenom sa polipropilenskim zatvaračem.

Bočica s otapalom: 2,5 ml ili 5 ml otapala u bočici od stakla tipa I zatvorenoj čepom od halobutilne gume i zaštitnim zatvaračem.

1 naprava za prijenos (Mix2Vial).

### Veličine pakiranja

#### Coagadex 250 IU

1 bočica s 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora X kao praška za otopinu za injekciju

1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

1 naprava za prijenos (Mix2Vial)

#### Coagadex 500 IU

1 bočica s 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora X kao praška za otopinu za injekciju

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

1 naprava za prijenos (Mix2Vial)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se smije rekonstituirati samo vodom za injekcije koja je priložena u pakiranju. Pakiranje od 250 IU treba rekonstituirati s 2,5 ml, odnosno pakiranje od 500 IU s 5 ml vode za injekcije.

Nemojte koristiti vodu za injekcije ako ima vidljivih čestica.

Bočice treba zagrijati na sobnu temperaturu (ne iznad 30°C) prije skidanja „snap-off“ zatvarača s bočice praška.



**1. korak:** Skinite zatvarač s bočice praška i očistite vrh čepa vaticom natopljenom alkoholom.

Ponovite ovaj korak s bočicom otapala.

Odljepite pokrov s pakiranja naprave za prijenos, ali ostavite napravu u pakiranju.



**2. korak:** Stavite plavi kraj naprave za prijenos na bočicu s otapalom i pritisnite ga prema dolje sve dok šiljak ne probije gumeni čep i sjedne na svoje mjesto.

Uklonite plastično vanjsko pakiranje s naprave za prijenos i bacite ga, pazeći da ne dodirujete izloženi dio naprave.



**3. korak:** Okrenite bočicu s otapalom naopako s još uvijek pričvršćenom napravom za prijenos.

Stavite proziran kraj naprave za prijenos na bočicu s praškom i pritisnite ga prema dolje sve dok šiljak ne probije gumeni čep i sjedne na svoje mjesto.



**4. korak:** Otapalo će se uvući u bočicu s praškom pomoću vakuuma koji se nalazi u njoj.

Nježno provrtite bočicu kako biste bili sigurni da je prašak u potpunosti izmiješan. Nemojte tresti bočicu.

Trebali biste dobiti bezbojnu, prozirnu ili blago opalescentnu otopinu, obično u manje od 1 minute (najviše 5 minuta).



**5. korak:** Odvojite praznu bočicu otapala i plavi dio naprave za prijenos od prozirnog dijela odvrćući suprotno od kazaljke na satu.

Uzmite praznu štrcaljku (ne dobije se u pakiranju lijeka Coagadex) i povlačenjem klipa uvucite u nju volumen zraka koji je jednak potrebnom volumenu vode dodane u 4. koraku. Spojite štrcaljku na prozirni dio naprave za prijenos i potisnite zrak u bočicu.



**6. korak:** Odmah preokrenite bočicu s otopinom, koja će se uvući u štrcaljku. Odvojite napunjenu štrcaljku od naprave.

Slijedite normalne sigurnosne postupke za primjenu lijeka.

**Napomena:** Ako vam je potrebno više od jedne bočice kako biste napravili svoju dozu, ponovite korake od 1. do 6. povlačeći otopinu iz bočice u istu štrcaljku.

Naprava za prijenos isporučena s lijekom je sterilna i ne može se koristiti više od jedanput. Kada je postupak rekonstitucije završen, iskorištenu napravu za prijenos treba odložiti u „spremnik za oštre predmete“.

Otopina mora biti bezbojna, bistra ili blago opalescentna kada se primjenjuje. Ne primjenjujte otopine koje su mutne ili imaju taloge. Rekonstituirane lijekove prije primjene treba vizualno provjeriti na pojavu čestica ili promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. ožujka 2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. ožujka 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bio Products Laboratory Limited  
Dagger Lane,  
Elstree,  
Borehamwood,  
WD6 3BX,  
Ujedinjeno Kraljevstvo

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA OD 250 IU****1. NAZIV LIJEKA**

Coagadex 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
ljudski koagulacijski faktor X

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

250 IU ljudskog koagulacijskog faktora X, približno 100 IU/ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži:

Bočica s praškom: citratna kiselina, natrijev hidroksid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, saharoza.

Bočica s otapalom: voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom

1 napravu za prijenos

1 bočicu otapala s 2,5 ml vode za injekcije

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije otopine

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Upotrijebiti unutar 1 sata nakon rekonstitucije otopine.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1087/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

coagadex 250 iu

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA ZA BOČICU OD 250 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Coagadex 250 IU prašak za otopinu za injekciju  
ljudski koagulacijski faktor X

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije otopine

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

250 IU

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA ZA BOČICU S OTAPALOM OD 2,5 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE**

Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA OD 500 IU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Coagadex 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
ljudski koagulacijski faktor X

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

500 IU ljudskog koagulacijskog faktora X, približno 100 IU/ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži:

Bočica s praškom: citratna kiselina, natrijev hidroksid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, saharoza

Bočica s otapalom: voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom

1 napravu za prijenos

1 bočicu otapala s 5 ml vode za injekcije

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije otopine

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: .

Upotrijebiti unutar 1 sata nakon rekonstitucije otopine.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1087/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

coagadex 500 iu

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA ZA BOČICU OD 500 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Coagadex 500 IU prašak za otopinu za injekciju  
ljudski koagulacijski faktor X

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije otopine

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 IU

**6. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA ZA BOČICU S OTAPALOM OD 5 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE**

Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Coagadex 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju Coagadex 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

ljudski koagulacijski faktor X

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Coagadex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Coagadex
3. Kako primjenjivati Coagadex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Coagadex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Coagadex i za što se koristi**

Coagadex je koncentrat ljudskog koagulacijskog faktora X, protein koji je potreban za zgrušavanje krvi. Faktor X u lijeku Coagadex se dobiva iz ljudske plazme (tekućeg dijela krvi). Koristi se za liječenje i sprečavanje krvarenja u bolesnika s nasljednim nedostatkom faktora X, uključujući tijekom operativnog zahvata.

Bolesnici s nedostatkom faktora X nemaju dovoljne količine faktora X za normalno zgrušavanje krvi što uzrokuje prekomjerno krvarenje. Coagadex zamjenjuje nedostajući faktor X i omogućuje normalno zgrušavanje krvi.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Coagadex**

##### **Nemojte primjenjivati Coagadex:**

- ako ste alergični na ljudski koagulacijski faktor X ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Provjerite s liječnikom ako mislite da se navedeno odnosi na Vas.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Coagadex:

- ako imate obilnije ili dugotrajnije krvarenje nego što je uobičajeno i ono se ne zaustavi nakon injekcije lijeka Coagadex
- ako uzimate lijek za sprečavanje zgrušavanja krvi koji djeluje tako što blokira faktor zgrušavanja Xa. Ti lijekovi mogu spriječiti djelovanje lijeka Coagadex.

Neki bolesnici s nedostatkom faktora X tijekom liječenja mogu razviti inhibitore (protutijela) na faktor X. To bi moglo značiti da liječenje neće imati odgovarajući učinak. Vaš liječnik redovito će kontrolirati razvoj tih

protutijela, a posebno prije operacije. I prije i nakon liječenja ovim lijekom, pogotovo kod prve kure liječenja, Vaš će liječnik vjerojatno provesti testove u svrhu provjere razine faktora X u Vašoj krvi.

### **Sigurnost s obzirom na virusne infekcije**

Kada se lijekovi dobivaju iz ljudske krvi ili plazme, poduzimaju se određene mjere opreza kako bi se spriječilo prenošenje infekcija na primatelje. One uključuju:

- pažljiv odabir darivatelja krvi i plazme kako bi bili sigurni da su isključeni oni koji nose rizik prenošenja infekcija,
- testiranje darovane plazme na znakove virusa/infekcija,
- uključivanje koraka u obradi krvi ili plazme koji mogu onesposobiti ili ukloniti viruse.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za sljedeće viruse: virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, virus hepatitisa A i parvovirus B19. Usprkos tim mjerama, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni od ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To također vrijedi za sve nepoznate ili novootkrivene viruse ili za druge tipove infekcija.

Izrazito se preporučuje da se svaki put kada primite dozu lijeka Coagadex zapiše naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenim serijama.

Vaš liječnik može Vam preporučiti da razmotrite cijepljenje protiv hepatitisa A i B ako redovito ili opetovano primite lijekove s faktorom X dobivenim iz ljudske plazme.

### **Djeca i adolescenti**

Navedena upozorenja i mjere opreza za odrasle primjenjive su i na djecu (u dobi od 2 do 11 godina) te adolescente (u dobi od 12 do 18 godina).

### **Drugi lijekovi i Coagadex**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema poznatih učinaka ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **Coagadex sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži do 9,2 mg/ml natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom mililitru otopine. To odgovara 0,0046% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako primjenjivati Coagadex**

Vaše liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja krvarenja.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Coagadex treba injicirati izravno u venu. Prije injiciranja ovog lijeka kod kuće, morate primiti obuku od zdravstvenog djelatnika o tome kako to učiniti.

Vaš će Vam liječnik objasniti koliko lijeka trebate primijeniti, kada ga trebate primijeniti i kako dugo. Vaš će Vam liječnik obično reći Vašu dozu koja se odnosi na broj punih bočica koje daju dozu koja Vam najviše odgovara. Ni u jednoj dobnoj skupini ne smije se primijeniti više od 60 IU/kg dnevno.

## Primjena u odraslih

### Koliko lijeka Coagadex treba primijeniti za liječenje krvarenja ili sprečavanje daljnjeg krvarenja?

Vaš će Vam liječnik reći koju količinu lijeka Coagadex treba primijeniti za liječenje krvarenja i za sprečavanje daljnjeg krvarenja; potrebna doza ovisit će o Vašoj normalnoj razini faktora X u krvi

### Koliko lijeka se daje prije, tijekom i nakon velikog operativnog zahvata?

**Prije:** Primijenjena doza lijeka Coagadex treba biti dovoljna da podigne Vašu razinu faktora X u krvi na vrijednost između 70 i 90 jedinica/dl. Doza koja Vam je potrebna ovisit će o Vašoj normalnoj razini faktora X u krvi te će je izračunati Vaš liječnik.

**Poslije:** Tijekom prvih nekoliko dana nakon operativnog zahvata, redovito će se provjeravati koncentracija faktora X u Vašoj plazmi. Preporučuje se da se razina faktora X u Vašoj krvi održava iznad 50 jedinica/dl. Dozu koja Vam je potrebna izračunat će Vaš liječnik.

Ako je koncentracija faktora X u Vašoj krvi previše niska (to će ispitati Vaš liječnik) ili ako se smanjuje brže nego što je očekivano, možda je prisutan inhibitor faktora X koji zaustavlja pravilno djelovanje lijeka. Vaš će liječnik dogovoriti odgovarajuće laboratorijske testove kako bi se utvrdilo radi li se o tome.

### Koliko se lijeka redovito primjenjuje za dugoročno sprječavanje krvarenja?

Vaš liječnik će Vas uputiti je li ovakva primjena odgovarajuća za Vas, te ako jest, u kojoj dozi.

## Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuću dozu za Vas ili Vaše dijete preporučit će liječnik. Doze za djecu mlađu od 12 godina obično su veće od doza za adolescente i odrasle. Doze za adolescente slične su onima za odrasle.

## Kada injicirati Coagadex

- Lijek treba injicirati kada se pojavi prvi znak krvarenja.
- Injekciju treba ponavljati prema potrebi kako bi se zaustavilo krvarenje.
- Treba procijeniti težinu svakog pojedinog krvarenja.
- Ako koristite lijek po prvi put, Vaš će Vas liječnik nadgledati.

## Otapanje lijeka prije primjene

Vaš se lijek **smije** otopiti samo u otapalu koje je isporučeno s lijekom.

Količina lijeka Coagadex	Volumen otapala
250 IU	2,5 ml
500 IU	5 ml

Coagadex se isporučuje s količinom otapala koja je prikazana u tablici.

Ovaj lijek možete otopiti pomoću naprave za prijenos bez igle Mix2Vial koja se nalazi u svakom pakiranju.

Spremnici lijeka Coagadex trebaju doseći sobnu temperaturu prije miješanja.

Pripremite lijek prema sljedećim uputama:



### 1. korak

- Skinite zatvarač s bočice s praškom i očistite vrh čepa vaticom natopljenom alkoholom.
- Ponovite ovaj korak s bočicom otapala.
- Odljepite pokrov s pakiranja naprave za prijenos, ali ostavite napravu u pakiranju.



### 2. korak

- Stavite plavi kraj naprave za prijenos na bočicu s otapalom i pritisnite ga prema dolje sve dok šiljak ne probije gumeni čep i sjedne na svoje mjesto.
- Uklonite plastično vanjsko pakiranje s naprave za prijenos i bacite ga, pazеći da ne dodirujete izloženi dio naprave.



### 3. korak

- Okrenite bočicu s otapalom naopako s još uvijek pričvršćenom napravom.
- Stavite proziran kraj naprave za prijenos na bočicu s praškom i pritisnite ga prema dolje sve dok šiljak ne probije gumeni čep i sjedne na svoje mjesto.



### 4. korak

- Otapalo će se uvući u bočicu s praškom pomoću vakuuma koji se nalazi u njoj.
- Nježno provrtite bočicu kako biste bili sigurni da je prašak u potpunosti izmiješan. Nemojte tresti bočicu.
- Trebali biste dobiti bezbojnu, prozirnu ili blago bisernu otopinu, obično unutar 1 minute (najviše 5 minuta).



### 5. korak

- Odvojite praznu bočicu otapala i plavi dio naprave za prijenos od prozirnog dijela odvrćući suprotno od kazaljke na satu.
- Uzmite praznu štrcaljku (ne dobije se u pakiranju lijeka Coagadex) i povlačenjem klipa uvucite u nju volumen zraka koji je jednak potrebnom volumenu vode dodane u 4. koraku.
- Spojite štrcaljku na prozirni dio naprave za prijenos i potisnite zrak iz štrcaljke u bočicu.



### 6. korak

- Odmah preokrenite bočicu s otopinom, koja će se uvući u štrcaljku.
- Odvojite napunjenu štrcaljku od naprave.
- Lijek je sada spreman za uporabu. Slijedite normalne sigurnosne postupke za primjenu lijeka. Pazite da primijenite lijek unutar jednog sata nakon pripreme.

Nemojte primijeniti ovaj lijek:

- ako se otapalo ne uvuče u bočicu (to pokazuje gubitak vakuuma u bočici, tako da se prašak ne smije koristiti).
- ako otopljeni prašak i otapalo stvaraju gel ili grudicu (ako se ovo dogodi, molimo Vas obavijestite zdravstvenog djelatnika i prijavite broj serije otisnut na bočici).

### **Ako primijenite više lijeka Coagadex nego što ste trebali**

Ako primijenite više lijeka nego što Vam je propisao liječnik, može doći do stvaranja krvnog ugruška.

Ako mislite da možda primjenjujete previše lijeka, prekinite injiciranje i obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Ako znate da ste primijenili previše lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Coagadex**

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Injicirajte svoju normalnu dozu kada se sjetite i tada nastavite doziranje prema uputama svog liječnika.

### **Ako prestanete primjenjivati Coagadex**

Uvijek konzultirajte svog liječnika prije nego odlučite prekinuti liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) rijetko se pojavljuju u liječenju poremećaja krvarenja sličnim lijekovima (javljaju se u do 1 na 1000 osoba) i ponekad prerastu u šok. Znakovi tih reakcija mogu uključivati kožni osip (uključujući koprivnjaču), trnce, navale crvenila, mučninu, povraćanje, glavobolju, kašalj, piskanje pri disanju, stezanje u prsnoj koži, zimicu, ubrzane srčane otkucaje, omaglicu, letargiju, nemir, oticanje lica, stezanje u grlu, neugodu na mjestu injekcije.

Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku.

Sljedeće nuspojave su prijavljene za lijek Coagadex.

### **Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- bol ili crvenilo na mjestu injekcije
- umor
- bol u leđima

### **Nuspojave kod djece i adolescenata**

Očekuju se da će nuspojave kod djece biti iste kao i kod odraslih.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Coagadex**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremnicima nakon oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite čestice u otopljenom lijeku. Nakon pripreme, Coagadex se mora primijeniti unutar jednog sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Centar za liječenje dat će Vam poseban spremnik za odlaganje ostataka otopine, svih iskorištenih štrcaljki, igala i praznih spremnika. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Coagadex sadrži**

- Djelatna tvar je ljudski koagulacijski faktor X. Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ili 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora X.
- Drugi sastojci su: citratna kiselina, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid i saharoza (vidjeti dio 2 za dodatne informacije o sastojcima).
- Otapalo: voda za injekcije.

### **Kako Coagadex izgleda i sadržaj pakiranja**

Coagadex je bijeli ili bjelkasti prašak i pakiran je u količinama od 250 IU i 500 IU. Nakon pripreme, otopina je bezbojna, prozirna ili biserna (opalescentna). Pregledajte otopinu prije ubrizgavanja. Ako je otopina zamućena ili sadrži čestice, nemojte je upotrijebiti.

Također je priložena naprava za prijenos nazvana Mix2Vial.

#### Sadržaj pakiranja od 250 IU

1 bočica s praškom od 250 IU  
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije  
1 naprava za prijenos (Mix2Vial)

#### Sadržaj pakiranja od 500 IU

1 bočica s praškom od 500 IU  
1 bočica s 5 ml vode za injekcije  
1 naprava za prijenos (Mix2Vial)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>