

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Coagadex ir 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Coagadex ir 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Coagadex 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 250 SV cilvēka X koagulācijas faktora (*human coagulation factor X*).

Coagadex satur aptuveni 100 SV/ml cilvēka X koagulācijas faktora pēc sagatavošanas ar 2,5 ml sterilizēta ūdens injekcijām.

### Coagadex 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 500 SV cilvēka X koagulācijas faktora (*human coagulation factor X*).

Coagadex satur aptuveni 100 SV/ml cilvēka X koagulācijas faktora pēc sagatavošanas ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām.

Izgatavots no cilvēku donoru plazmas.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Coagadex satur līdz 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulvera flakons satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

Šķīdinātāja flakons satur dzidru, bezkrāsainu šķīdumu.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Coagadex ir paredzēts asiņošanas ārstēšanai un profilaksei un perioperatīvai aprūpei pacientiem ar iedzimtu X faktora deficītu.

Coagadex ir paredzēts visām vecuma grupām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze retu asinreces traucējumu ārstēšanā.

### Devas

Ārstēšanas deva un ilgums ir atkarīgi no X faktora deficīta smaguma pakāpes (t.i., pacienta X faktora līmeņa sākumstāvoklī), asiņošanas vietas un apmēra un pacienta klīniskā stāvokļa. Rūpīga aizstājterapijas kontrole ir īpaši svarīga lielu operāciju vai dzīvībai bīstamas asiņošanas gadījumos.

Visās vecuma grupās jāievada ne vairāk kā 60 SV/kg dienā.

Pieaugušajiem un vismaz 12 gadus veciem pusaudžiem sagaidāmo augstāko *in vivo* X faktora līmeņa pieaugumu, izteiktu kā SV/dl (vai % no normālā), var aprēķināt, lietojot šādas formulas:

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais X faktora pieaugums (SV/dl vai \% no normālā)} \times 0,5$$

### VAI

$$\text{X faktora līmeņa pieaugums (SV/dl vai \% no normālā)} = [\text{kopējā deva(SV)/ķermeņa masa (kg)}] \times 2$$

Turpmākajos piemēros tiek pieņemts, ka pacienta sākumstāvoklī X faktora līmenis ir <1 SV/dl:

1. Paredzams, ka 2000 SV liela Coagadex deva, kas ievadīta pacientam ar ķermeņa masu 70 kg, izraisīs šādu augstāko X faktora pieaugumu pēc infūzijas:  $2000 \times \{[2 \text{ SV/dl}]/[\text{SV/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ SV/dl}$  (t.i., 57 % no normālā)
2. Pacientam ar ķermeņa masu 70 kg vajadzīgs augstākais X faktora līmenis 90 % no normālā. Šajā situācijā atbilstoša deva būs:

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

Devas un ievadīšanas biežums ir jāpamato ar individuālo klīnisko reakciju. Pacientiem var būt atšķirīgas farmakokinētiskās (piemēram, eliminācijas pusperiods, *in vivo* atgūšana) un klīniskās reakcijas uz Coagadex. Kaut arī devu var aprēķināt, izmantojot iepriekš dotās formulas, kad vien iespējams jāveic atbilstoši laboratoriskie testi, piemēram, sērijveida X faktora analīzes, lai vadītu devas pielāgojumus.

#### *Asiņošanas epizožu kontrole*

Asiņošanas epizožu apturēšanai pieaugušajiem un vismaz 12 gadus veciem bērniem: jāinjicē 25 SV/kg Coagadex, kad parādās pirmās asiņošanas pazīmes, vai tieši pirms paredzamā menstruālās asiņošanas sākuma. Atkārtojiet ar 24 stundu intervālu, līdz asiņošana ir apturēta. Katrs asiņošanas gadījums ir jānovērtē pēc tā smaguma.

Sekundārai profilaksei pret asiņošanas atkārtošanos vai īslaicīgai profilaksei pirms paredzētas fiziskas aktivitātes vai vizītes pie stomatologa: jāinjicē 25 SV/kg Coagadex, un jāatkārto pēc vajadzības.

#### *Asiņošanas epizožu rutīnas profilakse*

Atšķirību starp pacientiem un atšķirību konkrētam pacientam dēļ ieteicams uzraudzīt minimālo X faktora līmeni asinīs noteiktos intervālos, jo īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā vai pēc devas maiņas. Devu režīms jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un minimālajam X faktora līmenim, nosakot to vismaz 5 SV/dl apmērā.

Dati par Coagadex ilgstošu lietošanu profilaksei pieaugušajiem ir ierobežoti. Nav pieejamu datu par rutīnas profilaksi 12-18 gadus veciem pediatriem pacientiem. 25 SV/kg divreiz nedēļā ir paredzētā sākuma deva profilaksei vismaz 12 gadus veciem pacientiem, un devu lielumi un intervāli tiek pielāgoti atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pamatojoties uz individuālu klīnisku reakciju, var būt piemēroti garāki intervāli, piemēram, lietošana vienreiz nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Perioperatīvā aprūpe (pieaugušajiem un vismaz 12 gadus veciem pusaudžiem)*

Pirms operācijas: aprēķina Coagadex devu, kas paaugstinās plazmas X faktora līmeni līdz 70-90 SV/dl. Rūpīga devas un ārstēšanas ilguma kontrole ir īpaši svarīga lielu operāciju gadījumā.

$$\text{Nepieciešamā deva(SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais X faktora pieaugums (SV/dl)} \times 0,5$$

Vēlamais X faktora pieaugums ir starpība starp pacienta X faktora līmeni plazmā un vēlamo līmeni, un tā pamatā ir novērotā 2 SV/dl atgūšana uz SV/kg.

Piemērs: lai paaugstinātu plazmas X faktora līmeni no 15 SV/dl līdz 90 SV/dl pacientā ar svaru 70 kg, atbilstošā deva ir:

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

Pēc operācijas: dozējiet pēc nepieciešamības, lai uzturētu plazmas X faktora līmeni minimāli 50 SV/dl, līdz pacients vairs nav pakļauts asiņošanas riskam operācijas dēļ.

Ieteicams plazmas X faktora līmeni pēc infūzijas noteikt katram pacientam pirms un pēc operācijas, lai nodrošinātu hemostāzes līmeņa sasniegšanu un uzturēšanu.

#### *Gados vecāki pacienti*

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Pediātriskā populācija*

**Asiņošanas kontrolei bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, pēc nepieciešamības:** jāinjicē 30 SV/kg Coagadex, kad parādās pirmās asiņošanas pazīmes. Atkārtojiet ar 24 stundu intervālu, līdz asiņošana ir apturēta. Katrs asiņošanas gadījums jānovērtē pēc tā smaguma.

Sekundārai profilaksei pret asiņošanas atkārtošanos vai īslaicīgai profilaksei pirms paredzētas fiziskas aktivitātes vai vizītes pie stomatologa: jāinjicē 30 SV/kg Coagadex un jāatkārto pēc vajadzības.

**Asiņošanas epizožu rutīnas profilaksei bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem:** 40 SV/kg divreiz nedēļā. Atšķirību starp pacientiem un atšķirību konkrētam pacientam dēļ ieteicams uzraudzīt minimālo X faktora līmeni asinīs noteiktos intervālos, jo īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā vai pēc devas maiņas. Devu režīms jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un minimālajam X faktora līmenim, nosakot to vismaz 5 SV/dl apmērā. Dažiem pacientiem ir iespējams sasniegt vēlamo minimālo FX līmeni, veicot profilaktisku ārstēšanu vienreiz nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**Perioperatīvai aprūpei bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem:** pirms operācijas: aprēķina Coagadex devu, kas paaugstinās plazmas X faktora līmeni līdz 70-90 SV/dl. Rūpīga devas un ārstēšanas ilguma kontrole ir īpaši svarīga lielu operāciju gadījumā.

Sagaidāmo augstāko *in vivo* X faktora līmeņa pieaugumu, izteiktu kā SV/dl (vai % no normālā), var aprēķināt, lietojot šādas formulas:

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais X faktora pieaugums (SV/dl vai \% no normālā)} \times 0,6$$

VAI

$$\text{X faktora līmeņa pieaugums (SV/dl vai \% no normālā)} = \frac{[\text{kopējā deva (SV)} / \text{ķermeņa masa (kg)}]}{\times 1,7}$$

Pēc operācijas: dozējiet pēc nepieciešamības, lai uzturētu plazmas X faktora līmeni vismaz 50 SV/dl, līdz pacients vairs nav pakļauts asiņošanas riskam operācijas dēļ.

Ieteicams plazmas X faktora līmeni pēc infūzijas noteikt katram pacientam pirms un pēc operācijas, lai nodrošinātu hemostāzes līmeņa sasniegšanu un uzturēšanu.

### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Pēc izšķīdināšanas zāles jāievada intravenozi ar ieteicamo ātrumu 10 ml/min, bet ne vairāk kā 20 ml/min.

Mājas terapijas gadījumā pacientam jāsniedz atbilstoša apmācība un periodiskos intervālos tā jāpārskata.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Paaugstināta jutība

Ir iespējamas alergiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi. Coagadex satur nelielu daudzumu cilvēka proteīnu, kas nav X faktors. Pacienti jāinformē par agrīnām paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm, ieskaitot angioneirotisko tūsku, iekaisumu infūzijas vietā (piemēram, dedzināšanas, dzelšanas sajūtu, eritēmu), drebuļus, klepu, reiboni, drudzi, pietvīkumu, vispārēju nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, apātiju, skeleta-muskuļu sāpes, nelabumu, niezi, izsitumus, nemieru, tahikardiju, spiediena sajūtu krūtīs, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu. Ja parādās kādi no šiem simptomiem, pacientiem jāiesaka pārtraukt zāļu lietošanu un sazināties ar savu ārstu. Šoka gadījumā jāievēro pašreizējie medicīniskie standarti šoka ārstēšanā.

#### Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret X faktoru ir iespējama komplikācija, ārstējot personas ar X faktora nepietiekamību.

Kopumā, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratoriskos izmeklējumus, rūpīgi jāuzrauga, vai neattīstās inhibitori visiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar cilvēka X koagulācijas faktoru. Ja netiek sasniegts paredzētais X faktora līmenis, vai, ja netiek nodrošināta asiņošanas kontrole ar paredzēto devu, jāveic analīze, ar ko nosaka X faktora inhibitora koncentrāciju.

#### Xa faktora inhibitori

Coagadex iedarbību var traucēt tieši vai netieši Xa faktora inhibitori. Šos prettrombotiskos līdzekļus nedrīkst lietot pacienti ar X faktora deficītu. Coagadex nedrīkst izmantot kā pretlīdzekli tiešai iekšķīgi lietojamu antikoagulantu (*direct oral anti-coagulants*, DOAC) iedarbībai pacientiem, kuriem nav X faktora deficīta.

#### Pārnesanas aģenti

Standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas rodas, lietojot zāles, kuras izgatavotas no cilvēka asinīm vai plazmas, ietver donoru atlasi, individuāli nodoto materiālu un plazmas banku skrīningu attiecībā uz īpašiem infekciju marķieriem un efektīvu pasākumu izmantošanu ražošanas procesā vīrusi inaktivācijai/likvidēšanai. Neraugoties uz šiem pasākumiem, ja tiek ievadītas no cilvēka asinīm vai plazmas sagatavotas zāles, nevar pilnībā izslēgt infekciju nodošanas iespējamību. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem vai citiem patogēniem.

Veiktie pasākumi tiek uzskatīti par efektīviem pret apvalkotiem vīrusiem, piemēram, HIV, HBV un HCV, un neapvalkotiem vīrusiem HAV un parovīrusu B19.

Vakcinācija pret A un B hepatītu pacientiem, kuri regulāri vai atkārtoti saņem no cilvēka plazmas iegūtas X faktora zāles, varētu būt pamatota.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur līdz 9,2 mg nātrija uz mililitru sagatavotā šķīduma, kas ir līdzvērtīgi 0,0046% no PVO ieteiktās 2 g maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Coagadex iedarbību var traucēt tieši vai netieši Xa faktora inhibitori (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Iedzimta X faktora deficīta retas sastopamības dēļ, dati par Coagadex lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti periodā nav pieejami. Tādēļ Coagadex drīkst lietot grūtniecības laikā tikai, ja tas skaidri indicēts.

##### Barošana ar krūti

Iedzimtas X faktora deficīta retas sastopamības dēļ, pieredze saistībā ar Coagadex lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā nav pieejama. Tādēļ Coagadex drīkst lietot barošanas ar krūti periodā tikai, ja tas skaidri indicēts.

##### Fertilitāte

Ar Coagadex nav veikti reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Coagadex neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības (NB), kas radās visbiežāk, bija eritēma infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā, nogurums un sāpes mugurā.

Retos gadījumos tika novērotas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu), ārstējot citas hemofilijas, un dažos gadījumos tās attīstījās līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). Nav ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, alerģiskām reakcijām un anafilaksi klīniskajos pētījumos ar Coagadex.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības novērotas klīniskajos pētījumos, kuros bija iesaistīti 27 ar Coagadex ārstēti pacienti. Biežums tika novērtēts atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$  personām); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ). Biežuma iedalījumus - retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Eritēma infūzijas vietā Sāpes infūzijas vietā Nogurums	Bieži

### Pediatriskā populācija

Paredzams, ka nevēlamo reakciju biežums, veids un smagums bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Drošuma informāciju par pārnešanas aģentiem skatīt 4.4. apakšpunktā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos novēroja vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kurā pacients asiņošanas ārstēšanai saņēma aptuveni 80 SV/kg Coagadex. Saistībā ar šo pārdozēšanu nenovēroja nekādas nevēlamās blakusparādības. Tomēr pārdozējot pastāv trombembolijas potenciāls, kas, iespējams, saistāms ar protrombīna laika samazināšanos zem normālā diapazona. Pieredzējušam ārstam ir ieteicams veikt rūpīgu klīnisko novērtējumu, izmantojot vai neizmantojot Velsa rādītājus, hemostāzes klīniskos laboratorijas testus un atbilstošu ultraskaņas attēlveidošanu. Pierādīta vai iespējama DzVT jāārstē saskaņā ar parastajām procedūrām, taču ir jāuzrauga FX.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihemorāģiskie līdzekļi, K vitamīna un citi hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas X faktors, ATĶ kods: B02BD13.

#### Darbības mehānisms

X faktors ir neaktīvs zīmogēns, ko var aktivēt IXa faktors (ar iekšēju ceļu), vai VIIa faktors (ar ārēju ceļu). X faktors tiek pārvērsts no tā neaktīvās formas par aktīvo formu (Xa faktoru), atšķeļot no 52 aminoskābju atlikumiem sastāvošu peptīdu no smagās ķēdes. Xa faktors saistās ar Va faktoru uz fosfolipīdu virsmas, veidojot protrombināzes kompleksu, kas kalcija jonu klātbūtnē aktivē protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns iedarbojas uz šķīstošo fibrinogēnu un XIII faktoru, lai ar kovalentām saitēm izveidotu fibrīna recekli.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Coagadex ir iegūts no cilvēka plazmas un tiek lietots kā dabīgi eksistējoša koagulācijas faktora X aizstājējs pacientiem ar iedzimtu X faktora nepietiekamību.

#### Klīniskā efektivitāte

Daudzcentru, atklātā, nerandomizētā klīniskajā pētījumā, lai novērtētu Coagadex farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti, 16 pacienti (vecumā no 12 gadiem) ar vidēju līdz smagu iedzimtu X faktora deficītu (FX:C <

5 SV/dl) saņēma 25 SV/kg Coagadex devu, lai ārstētu spontānas, traumatiskas un menorāģiskas asiņošanas epizodes.

Coagadex efektivitāti asiņošanas epizožu ārstēšanā novērtēja pacients un/vai pētnieks katrai jaunai asiņošanas epizodei, izmantojot iepriekš noteiktu asiņošanai specifisku vērtēšanas skalu ar vērtējumiem teicami, labi, slikti un nav novērtējams. No 208 asiņošanas epizodēm, kas tika ārstētas ar Coagadex, 187 asiņošanas epizodēm 15 pacientiem tika novērtēta efektivitāte. Deviņdesmit astoņas (53%) bija smagas asiņošanas epizodes un 88 (47%) bija nelielas asiņošanas (viena asiņošana netika novērtēta). Coagadex tika uzskatīta kā labas (7%) vai teicamas (91%) 98% asiņošanas epizožu ārstēšanā. No 187 asiņošanas epizodēm efektivitātes analīzē 155 asiņošanas (83%) tika ārstētas ar vienu infūziju, 28 asiņošanas (15%) ar divām infūzijām, 3 asiņošanas (2%) ar trīs infūzijām un 1 asiņošana (0,5%) ar četrām infūzijām. Vidējā Coagadex infūziju deva un kopējā deva bija attiecīgi 25,4 SV/kg un 30,4 SV/kg. Četrās ārstēšanas epizodes diviem pacientiem tika uzskatītas par ārstēšanas neveiksmēm. Ieteiktā Coagadex deva 25 SV/kg, lai ārstētu asiņošanu, tika uzturēta pētījuma laikā 14 no 16 pacientiem. Divi pārējie pacienti lietoja devas līdz 30 SV/kg un 33 SV/kg.

Kopā kā profilakses pasākums tika ievadītas 184 Coagadex infūzijas. Rutīnas profilaksi lietoja divi pacienti. Viens 58 gadus vecs pacients lietoja 28 SV/kg vienreiz nedēļā 8 nedēļas un pēc tam 25 SV/kg reizi 2 nedēļās vairāk kā 5 mēnešus. Otrs 22 gadus vecs pacients lietoja 24,6 SV/kg vienreiz nedēļā 8,5 mēnešus. Nevienam no pacientiem šajā laikā nebija asiņošanu.

#### Asiņošanas epizožu profilakse

Trešajā pētījumā tika izvērtēta Coagadex lietošana asiņošanas epizožu rutīnas profilaksei deviņiem bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem. Vidējais vecums bija 7,3 gadi (diapazonā no 2,6 līdz 11,9 gadiem). Astoņiem pacientiem bija smags FX deficīts, bet pārējiem – vidēji smags deficīts. Četri pacienti bija vecumā no 0 līdz 5 gadiem, bet pieci pacienti – vecumā no 6 līdz 11 gadiem (ieskaitot). Rutīnas profilakse tika uzsākta ar devām 40-50 SV/kg, un pirmo 6 nedēļu laikā tika mērīts minimālais X faktora līmenis, lai pielāgotu devu režīmu minimālā līmeņa vismaz 5 SV/dl apmērā uzturēšanai. Kopā tika ievadītas 537 (vidēji 59,7 uz pacientu) profilaktiskas infūzijas. Mediānā profilaktiskā infūzijas deva uz vienu pacientu bija 39,60 SV/kg (vidējā deva 38,76 SV/kg) diapazonā no 18,0 līdz 47,3 SV/kg. Gan mediānā, gan vidējā vienas infūzijas deva četriem bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, bija 40,1 SV/kg (95% TI 30,70; 49,57), un pieciem bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (ieskaitot) mediānā deva bija 39,6 SV/kg un vidējā deva bija 37,7 SV/kg (95% TI: 23,42; 51,91). Mediānais devu intervāls visiem deviņiem bērniem bija 3 dienas (diapazonā no 2 līdz 8 dienām). Sešiem bērniem (66,7 %) rutīnas profilakses laikā neradās asiņošana. Trīs bērniem (33,3 %), vienam 0-5 gadu vecuma grupā un diviem 6-11 gadu vecuma grupā notika kopā 10 asiņošanas epizodes deguna asiņošanas (epistaksijas), traumas vai smagas menstruālās asiņošanas (menorāģijas) dēļ. Visi bērni tika ārstēti ar vienu Coagadex infūziju, mediānā un vidējā deva 31,7 SV/kg (diapazonā no 24,6 līdz 38,8 SV/kg), un visi dokumentētie efektivitātes rādītāji tika klasificēti kā teicami. Šajā pētījumā bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, netika novērotas zāļu blakusparādības.

#### Ķirurģiskā hemostāze

Coagadex drošums un efektivitāte perioperatīvajā aprūpē tika noteikts pieciem pacientiem vecumā no 14 līdz 59 gadiem ar vieglu (n=2), mērenu (n=1) un smagu (n=2) slimību, kuri kopā pārcieta septiņas operācijas.

Visās ķirurģiskās procedūrās asins zuduma kontrole ar Coagadex tika novērtēta kā teicami (nebija asiņošana pēc operācijas, nebija asins pārliešanas nepieciešamība un netika zaudēts vairāk asiņu, „nekā paredzēts”) operācijas laikā un pēc tās. Lielām operācijām, lai uzturētu hemostāzi, vidēji bija nepieciešamas 13 infūzijas (2 līdz 15 infūziju diapazonā) un vidējā kumulatīvā deva bija 181 SV/kg (diapazonā no 45 līdz 210 SV/kg). Nelielām operācijām, lai uzturētu hemostāzi, tika lietotas vidēji 2,5 infūzijas (diapazonā no 1 līdz 4 infūzijām) un vidējā kumulatīvā deva bija 89 SV/kg (diapazonā no 51 līdz 127 SV/kg).



## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Coagadex klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagu vai mērenu X faktora nepietiekamību (pamata FX:C <5 SV/dl) Coagadex farmakokinētiku novērtēja 16 pacientiem pēc nominālas 25 SV/kg devas ievadīšanas. Farmakokinētikas (FK) parametrus aprēķināja no plazmas faktora X:C (viena posma recēšanas pārbaudes) aktivitātes mērījumiem pēc pirmdozēšanas vērtības atņemšanas. Kombinētās IR vērtības FX:C sākumstāvokļa vizītes laikā (n=16) un atkārtotā FK novērtējumā (n=15) deva vispārēju IR ģeometrisko vidējo vērtību 2,07 SV/dl uz ievadītajām SV/kg (n=31). Līdzīgi, kombinējot  $t_{1/2}$  vērtības sākumstāvokļa vizītē un atkārtotajā FK novērtējumā tika iegūta vispārējā ģeometriskā vidējā vērtība  $t_{1/2}$  29,36 stundas. Sistēmiska iedarbība uz FX:C atkārtotās FK vizītē (vismaz 6 mēnešus vēlāk) bija līdzvērtīga sākuma stāvoklim, jo atkārtotā/sākuma stāvokļa vērtību attiecība visiem FK parametriem bija diapazonā no 90% līdz 110%.

Vidējā (CV%) pakāpeniskas atveseļošanās vērtība bija 2,08 (18,1). Vidējā (CV%) maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) bija 0,504 (17,2) SV/ml.

Vidējais (CV%) laukums zem līknes ( $AUC_{0-144h}$ ) bija 17,1 (21,0) SV.h/ml.

Cilvēka koagulācijas X faktors tiek lielā mērā saglabāts vaskulārajā daļā: vidējais šķietamais izkļiedes tilpums ( $V_{ss}$ ) bija 56,3 (24,0) ml/kg.

Vidējais (CV%) cilvēka koagulācijas X faktora pusperiods bija 30,3 (22,8) stundas un klīrenss bija 1,35 (21,7) ml/kg/hr.

### Nieru darbības traucējumi

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi, bet nav sagaidāma dzimuma vai nieru funkcijas ietekme uz Coagadex farmakokinētikas profilu.

### Aknu darbības traucējumi

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi, bet nav sagaidāma dzimuma vai aknu funkcijas ietekme uz Coagadex farmakokinētikas profilu.

### Gados vecāki cilvēki

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi, bet nav sagaidāma vecuma ietekme uz Coagadex farmakokinētikas profilu.

### Pediatrikā populācija

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi bērniem līdz 12 gadu vecumam. Pētījumā par bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika novērtēta pakāpeniskā atveseļošanās 30 min ( $IR_{30min}$ ) pēc pirmās devas un pēc pēdējās pētījuma devas (aptuveni 6 mēnešus vēlāk) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kombinējot FX:C  $IR_{30min}$  vērtības sākumstāvokļa vizītē (n = 9) un atkārtotajā FK novērtējumā (n = 9), tika iegūta vispārējā ģeometriskā vidējā IR vērtība 1,74 (diapazonā no 1,3 līdz 2,2) ievadītās SV/dl uz vienu SV/kg (n = 9). 6-11 gadu vecuma apakšgrupā (n = 5) ģeometriskā vidējā  $IR_{30min}$  vērtība bija 1,91 (diapazonā no 1,6 līdz 2,2) SV/ml uz vienu SV/kg, bet jaunāko, 0-5 gadu vecu, pacientu apakšgrupā (n = 4) tā bija 1,53 (diapazonā no 1,3 līdz 1,8) SV/ml uz vienu SV/kg.

Pirmo 6 nedēļu laikā tika novērtēts minimālais FX:C līmenis, lai individuāli pielāgotu devu režīmu un uzturētu minimālo līmeni vismaz 5 SV/dl apmērā. Devu pielāgošanas fāzē diviem pacientiem minimālais līmenis bija 5 SV/dl vai zemāks, bet pēc tam vairs netika novērots zemāks līmenis.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienas devas un atkārtotu devu toksicitāti, trombogenicitāti un lokālu panesamību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, jo cilvēka plazmas koagulācijas X faktors (ko satur Coagadex) ir endogēns proteīns.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Pulveris

Citronskābe

Nātrijs hidroksīds (pH noregulēšanai)

Nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts

Nātrijs hlorīds

Saharoze

#### Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Zāles drīkst sagatavot tikai, izmantojot iepakojumā iekļauto Mix2Vial (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties pēc sagatavošanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 1 stundas periodam istabas temperatūrā (līdz 25°C +/- 2°C).

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

#### Tiešie iepakojumi

Pulvera flakons: 250 SV vai 500 SV cilvēka koagulācijas X faktors I klases stikla flakonā, kurš aiztaisīts ar halobutilgumijas aizbāzni, noslēgts ar noplēšamu polipropilēna vāciņu un alumīnija lakas pārklājumu.

Šķīdinātāja flakons: 2,5 ml vai 5 ml šķīdums I klases stikla flakonā, kurš noslēgts ar halobutilgumijas aizbāzni un pārklājumu.

Pārnesšanas ierīce (Mix2Vial).

#### Iepakojumu lielumi

Coagadex 250 SV

1 flakons ar 250 SV cilvēka X koagulācijas faktora pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām

1 pārnesšanas ierīce (Mix2Vial)

Coagadex 500 SV

1 flakons ar 500 SV cilvēka X koagulācijas faktora pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 5 ml ūdens injekcijām

1 pārnesšanas ierīce (Mix2Vial)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulveri drīkst sagatavot tikai ar ūdeni injekcijām, kas ir ievietots iepakojumā. 250 SV un 500 SV iepakojumi jā sagatavo, izmantojot attiecīgi 2,5 ml un 5 ml ūdens injekcijām.

Nelietojiet ūdeni injekcijām, ja ir redzamas sīkas daļiņas.

Flakoniem ir jāļauj sasniegt istabas temperatūru (ne vairāk kā 30° C) pirms vāciņa noņemšanas no pulvera flakona.



**1. darbība.** Noņemiet vāciņu no pulvera flakona un notīriet aizbāžņa augšdaļu ar spirtā samērcētu tamponu. Atkārtojiet šo darbību šķīdinātāja flakonam. Noņemiet pārnesšanas ierīces augšdaļu, bet atstājiet ierīci iepakojumā.



**2. darbība.** Novietojiet pārnesšanas ierīces zilo galu uz šķīdinātāja flakona un spiediet taisni leju, līdz smailais gals izkļūst cauri gumijas aizbāžnim un nofiksējas vietā. Noņemiet plastmasas ārējo iepakojumu no pārnesšanas ierīces un izmetiet to, uzmanoties, lai nepieskartos ierīces atklātajam galam.



**3. darbība.** Apgrieziet otrādi šķīdinātāja flakonu, kam joprojām pievienota ierīce. Novietojiet pārnesšanas ierīces caurspīdīgo galu uz pulvera flakona un spiediet taisni leju, līdz smailais gals izkļūst cauri gumijas aizbāžnim un nofiksējas vietā.



**4. darbība.** Pulvera flakonā esošais vakuums ievilks flakonā šķīdinātāju. Uzmanīgi pagroziet pulvera flakonu, lai pārlicinātos, ka zāles ir kārtīgi sajaukušās. Nekratiet flakonu. Ir jāiegūst bezkrāsas, caurspīdīgs vai nedaudz opalescējošs šķīdums, parasti mazāk nekā 1 minūtē (maksimāli 5 minūtēs).



**5. darbība.** Atdaliet tukšo šķīdinātāja flakonu un pārnesanas ierīces zilo daļu no caurspīdīgās daļas, atskrūvējot pretēji pulksteņrādītāja virzienam.

Paņemiet tukšu šļirci (netiek piegādāta Coadex iepakojumā) un ievielciet tajā gaisu, atvelkot virzuli atbilstoši 4. darbībā pievienotā ūdens tilpumam.

Pievienojiet šļirci caurspīdīgajai pārnesanas ierīces daļai un iespiediet gaisu flakonā.



**6. darbība.** Nekavējoties apvērsiet flakonu ar šķīdumu, kas tiks ievilktas šļircē. Atvienojiet papildīto šļirci no ierīces.

Ievadot savas zāles, ievērojiet parasto drošuma praksi.

**Piezīme.** Ja savai devai Jums jā sagatavo vairāk nekā viens flakons, atkārtojiet 1. līdz 6. darbību, lai tai pašā šļircē ievilktu flakonā esošo šķīdumu.

Pārnesanas ierīce, kas iekļauta zāļu komplektācijā, ir sterila un to nedrīkst lietot vairāk nekā vienu reizi. Kad sagatavošanas process pabeigts, izmetiet izlietoto pārnesanas ierīci “aso priekšmetu konteinerā”.

Ievadāmajam šķīdumam jābūt bezkrāsainam, caurspīdīgam vai nedaudz opalescējošam. Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai ar nogulsnēm. Pirms ievadīšanas sagatavotās zāles vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 16. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 17. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

### **• Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 250 SV**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Coagadex 250 SV  
pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Human coagulation factor X

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

250 SV cilvēka X koagulācijas faktors, apmēram 100 SV/ml

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī:

Pulvera flakons: citronskābe, nātrija hidroksīds, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, saharoze.

Šķīdinātāja flakons: ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Katrs iepakojums satur:

1 pulvera flakonu

1 pārvešanas ierīci

1 šķīdinātāja flakonu ar 2,5 ml ūdens injekcijām.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Izlietot 1 stundas laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1087/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

coagadex 250 sv

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE 250 SV**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Coagadex 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Human coagulation factor X

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE 2,5 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Ūdens injekcijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2,5 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 500 SV**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Coagadex 500 SV  
pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
Human coagulation factor X

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

500 SV cilvēka X koagulācijas faktors, apmēram 100 SV/ml

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī:

Pulvera flakons: citronskābe, nātrijs hidroksīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, saharoze.

Šķīdinātāja flakons: ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Katrs iepakojums satur:

1 pulvera flakonu

1 pārnesšanas ierīci

1 šķīdinātāja flakonu ar 5 ml ūdens injekcijām

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

Izlietot 1 stundas laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

63263 Neu-Isenburg

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1087/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

coagadex 500 sv

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE 500 SV**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Coagadex 500 SV  
pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Human coagulation factor X

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 SV

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE 5 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Ūdens injekcijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Coagadex 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Coagadex 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Human coagulation factor X

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Coagadex un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Coagadex lietošanas
3. Kā lietot Coagadex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Coagadex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Coagadex un kādam nolūkam to lieto**

Coagadex ir cilvēka X koagulācijas faktora koncentrāts, olbaltumvielas, kuras nepieciešamas asins sarecēšanai. Coagadex X faktors tiek iegūts no cilvēka plazmas (asins šķidrās daļas). To lieto asiņošanas profilaksei un ārstēšanai pacientiem ar iedzimtu X faktora nepietiekamību, tostarp operācijas laikā.

Pacientiem ar X faktora deficītu nepietiek X faktora, kas nepieciešams normālai asins sarecēšanai, tādējādi izraisot pārmērīgu asiņošanu. Coagadex aizvieto trūkstošo X faktoru un ļauj asinīm normāli sarecēt.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Coagadex lietošanas**

**Nelietojiet Coagadex šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret cilvēka koagulācijas X faktoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Konsultējieties ar ārstu, ja uzskatāt, ka tas attiecas uz Jums.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Coagadex lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir lielāka un ilgāka asiņošana nekā parasti un asiņošana neapstājas pēc Coagadex injekcijas;
- Jūs lietojat zāles, lai novērstu asins recēšanu, kas darbojas, bloķējot asinsreces Xa faktoru. Šīs zāles var kavēt Coadex iedarbību.

Dažiem pacientiem ar X faktora trūkumu ārstēšanas laikā var izveidoties inhibitori (antivielas) pret X faktoru. Tas nozīmē, ka ārstēšana neiedarbosies pareizi. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs, vai Jums nav izveidojušās šīs anti-antivielas un, jo īpaši, pirms operācijas. Gan pirms, gan pēc ārstēšanas ar šīm zālēm, īpaši Jūsu pirmajam ārstēšanas kursam, Jūsu ārsts iespējams veiks testus, lai pārbaudītu X faktora līmeni Jūsu organismā.

**Drošums pret vīrusiem**

Kad zāles izgatavo no cilvēka asinīm vai plazmas, tiek veikti zināmi pasākumi, lai novērstu infekciju pārnesi uz pacientiem. Tie ietver:

- rūpīgu asins un plazmas donoru atlasī, lai pārliecinātos, ka tiek izslēgti donori ar infekciju pārnēsāšanas risku,
- nodotās plazmas pārbaudi, vai nav vīrusu/infekciju pazīmes;
- darbību iekļaušanu asins vai plazmas apstrādē, kas var deaktivizēt vai likvidēt vīrusus.

Veiktie pasākumi tiek uzskatīti kā efektīvi šādiem vīrusiem: cilvēku imūndeficīta vīrusam (HIV), B hepatīta vīrusam, C hepatīta vīrusam, A hepatīta vīrusam un parvovīrusam B19. Neraugoties uz šiem pasākumiem, ja tiek ievadītas no cilvēka asinīm vai plazmas sagatavotas zāles, nevar pilnībā izslēgt infekciju nodošanas iespējamību. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jauniem vīrusiem vai citiem infekciju veidiem.

Tiek stingri ieteikts, lai katru reizi, kad saņemat Coagadex devu, tiktu reģistrēts zāļu nosaukums un sērija, lai uzturētu izmantoto sēriju reģistru.

Jūsu ārsts var ieteikt Jums apsvērt vakcināciju pret A un B hepatītu, ja regulāri vai atkārtoti saņemat no cilvēka plazmas iegūtas X faktora zāles.

### **Bērni un pusaudži**

Pieaugušajiem uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 18 gadiem).

### **Citas zāles un Coagadex**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav zināma šo zāļu ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Coagadex satur nātriju**

Šīs zāles satur līdz 9,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā šķīduma mililitrā. Tas ir līdzvērtīgi 0,0046% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā lietot Coagadex**

Jūsu ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze asinsreces traucējumu ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Coagadex ir jāinjicē tieši vēnā. Pirms šo zāļu injicēšanas mājās Jums jāsaņem apmācība pie Jūsu veselības aprūpes speciālista, kā to darīt.

Jūsu ārsts paskaidros, cik daudz, kad un cik ilgi Jums tās jālieto. Jūsu ārsts parasti Jums pateiks devu pilnu flakonu skaitā, kas nodrošina Jums piemērotāko devu. Visās vecuma grupās jāievada ne vairāk kā 60 SV/kg dienā.

### **Lietošana pieaugušajiem**

#### **Cik daudz Coagadex lieto, lai ārstētu asiņošanu vai novērstu tālāku asiņošanu?**

Jūs ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Coagadex jāievada, lai ārstētu asiņošanu un novērstu tālāku asiņošanu; vajadzīgā deva ir atkarīga no normālā X faktora līmeņa asinīs.

### **Cik daudz lieto pirms lielākas operācijas, tās laikā un pēc tās?**

**Pirms tās:** Coagadex devai jābūt pietiekamai, lai paaugstinātu X faktora līmeni Jūsu asinīs līdz 70–90 vienībām/dl. Jums vajadzīgā deva būs atkarīga no normālā X faktora līmeņa asinīs, un to aprēķinās Jūsu ārsts.

**Pēc tās:** Dažu pirmo dienu laikā pēc operācijas Jūsu plazmas X faktora koncentrāciju regulāri pārbaudīs. Ieteicams uzturēt Jūsu asins X faktora līmeni virs 50 vienībām/dl. Jums vajadzīgo devu aprēķinās ārsts.

Ja Jūsu asins X faktora koncentrācija ir pārāk zema (to noteiks ārsts), vai, ja tā pazeminās ātrāk nekā paredzēts, iespējams, ka Jums ir attīstījies X faktora inhibitors, kas aptur pareizu zāļu darbību. Jūsu ārsts noorganizēs piemērotus laboratorijas testus, lai to pārbaudītu.

### **Cik liela deva parasti tiek lietota asiņošanas profilaksei ilgtermiņā?**

Jūsu ārsts Jums ieteiks, vai šī lietošana Jums ir piemērota un, ja nepieciešams, pielāgos devu.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Jūsu ārsts ieteiks Jums vai Jūsu bērnam piemērotu devu. Devas bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, parasti ir lielākas nekā devas pusaudžiem vai pieaugušajiem. Devas pusaudžiem ir līdzīgas pieaugušo devām.

### **Kad injicēt Coagadex**

- Zāles jāinjicē, kad parādās pirmās asiņošanas pazīmes
- Injekcija jāatkārto, kā nepieciešams, lai apturētu asiņošanu
- Katra atsevišķā asiņošana jānovērtē pēc tās smaguma pakāpes
- Ja lietojat šīs zāles pirmo reizi, ārsts Jūs uzraudzīs

### **Zāļu izšķīdināšana pirms lietošanas**

Jūsu zāles jāizšķīdina **tikai** šķīdinātājā, kas tiek piegādāts kopā ar zālēm.

<b>Coagadex daudzums</b>	<b>Šķīdinātāja tilpums</b>
250 SV	2,5 ml
500 SV	5 ml

Coagadex tiek piegādātas ar šķīdinātāja daudzumu, kā norādīts tabulā.

Jūs varat izšķīdināt šīs zāles, izmantojot Mix2Vial™ bezadatas pārnesšanas ierīci, kas iekļauta katrā iepakojumā.

Pirms samaisīšanas ļaujiet Coagadex sasniegt istabas temperatūru.

Sagatavojiet zāles šādi:



#### **1. darbība**

- Noņemiet vāciņu no flakona ar pulveri un notīriet aizbāžņa virspusi ar spirtā samitrinātu tamponu.
- Atkārtojiet šo darbību ar šķīdinātāja flakonu.
- Atplēsiet pārnesšanas ierīces iepakojuma augšdaļu, bet atstājiet ierīci iepakojumā.



### 2. darbība

- Novietojiet pārnesšanas ierīces zilo galu uz šķīdinātāja flakona un spiediet taisni uz leju, līdz smaile izkļūst cauri gumijas aizbāžnim un nofiksējas vietā.
- Noņemiet plastmasas ārējo iepakojumu no pārnesšanas ierīces un izmetiet to, uzmanoties, lai nepieskartos ierīces atklātajam galam.



### 3. darbība

- Apgrieziet otrādi šķīdinātāja flakonu, kam joprojām pievienota ierīce.
- Novietojiet pārnesšanas ierīces caurspīdīgo galu uz pulvera flakona un spiediet uz leju, līdz smaile izkļūst cauri gumijas aizbāžnim un nofiksējas vietā.



### 4. darbība

- Pulvera flakonā esošais vakuums ievilks flakonā šķīdinātāju.
- Uzmanīgi groziet flakonu, lai pārlicinātos, ka pulveris ir labi samaisīts. Nekratiet flakonu.
- Ir jāiegūst bezkrāsains, caurspīdīgs vai nedaudz perlamutram līdzīgs šķīdums, parasti aptuveni 1 minūtē (maksimums 5 minūtēs).



### 5. darbība

- Atdaliet tukšo šķīdinātāja flakonu un pārnesšanas ierīces zilo daļu no caurspīdīgās daļas, atskrūvējot pretēji pulksteņrādītāja virzienam.
- Paņemiet tukšu šļirci (netiek piegādāta Coagadex iepakojumā) un ievielciet tajā gaisu, pavelkot virzuli atbilstoši 4. darbībā pievienotā šķīdinātāja tilpumam.
- Pievienojiet šļirci caurspīdīgajai pārnesšanas ierīces daļai un iestumiet šļircē esošo gaisu flakonā.



### 6. darbība

- Nekavējoties apvēršiet šķīduma, kurš tiks iesūkts šļircē, flakonu.
- Atvienojiet piepildīto šļirci no ierīces.
- Zāles tagad ir gatavas lietošanai. Ievērojiet parasto drošuma praksi ievadīšanai. Noteikti izlietojiet zāles stundas laikā pēc sagatavošanas.

Nelietojiet šīs zāles, ja:

- šķīdinātājs netiek ievilkts flakonā (tas norāda uz vakuuma zudumu flakonā, tāpēc pulveri nedrīkst lietot);
- izšķīdinātais pulveris un šķīdums izveido gēlu vai recekli (ja tas notiek, lūdzu, pasakiet to savam veselības aprūpes sniedzējam, paziņojot sērijas numuru, kas uzdrukāts uz flakona).



### **Ja esat lietojis Coagadex vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk šo zāļu nekā ārsts Jums parakstījis, ir iespējams, ka Jums varētu izveidoties asins receklis. Ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz, pārtrauciet injekciju un pastāstiet to savam ārstam. Ja zināt, ka esat lietojis pārāk daudz, pastāstiet to savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, cik drīz vien iespējams.

### **Ja esat aizmirsis lietot Coagadex**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Injicējiet savu parasto devu, tiklīdz kā atceraties, un tad turpiniet lietot devas, kā norādījis Jūsu ārsts.

### **Ja pārtraucat lietot Coagadex**

Vienmēr konsultējieties ar savu ārstu pirms nolemjāt pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retos gadījumos asinsreces traucējumu ārstēšanas ar līdzīgām zālēm laikā (ietekmē līdz 1 no 1000 cilvēkiem) ir radušās alerģiskas reakcijas un dažreiz tās izraisījušas šoku. To pazīmes var ietvert ādas izsitumus (tostarp nātreni), dzīnkstēšanu ausīs, pietūkumu, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes, klepu, sēkšanu, spiediena sajūtu krūtīs, drebuļus, paātrinātu sirdsdarbību, reiboni, letargiju, nemieru, sejas pietūkumu, žņaugšanas sajūta rīklē, diskomforta sajūtu injekcijas vietā. Šādā gadījumā sazinieties ar savu ārstu.

Ar Coagadex ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

### **Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- sāpes vai apsārtums injekcijas vietā;
- nogurums;
- sāpes mugurā.

### **Blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Paredzams, ka blakusparādības bērniem būs tādas pašas kā pieaugušajiem.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Coagadex**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojumiem pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasadēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt sīkas daļiņas izšķīdinātajās zālēs. Pēc sagatavošanas Coagadex jāizlieto vienas stundas laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu ārstēšanas centrs nodrošinās speciālu konteineru, kur izmest pārpalikušo šķīdumu, izlietotās šļirces, adatas un tukšos iepakojumus. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Coagadex satur**

- Aktīvā viela ir cilvēka koagulācijas X faktors. Viens flakons nomināli satur 250 SV vai 500 SV cilvēka koagulācijas X faktora.
- Citas sastāvdaļas ir: citronskābe, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds un saharoze (papildu informāciju par sastāvdaļām skatīt 2. punktā).
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

### **Coagadex ārējais izskats un iepakojums**

Coagadex balts vai gandrīz balts pulveris, un ir iepakots daudzumos pa 250 SV un 500 SV. Pēc sagatavošanas šķīdums ir bezkrāsains, dzidrs vai līdzīgs perlamutram (opalescējošs). Pirms injicēšanas apskatiet šķīdumu. Ja šķīdums ir duļķains vai tas satur daļiņas, nelietojiet to.

Ir iekļauta arī pārvešanas ierīce ar nosaukumu Mix2Vial.

#### 250 SV iepakojuma saturs

- 1 flakons ar 250 SV pulvera
- 1 flakons ar 2,5 ml ūdens injekcijām
- 1 pārvešanas ierīce (Mix2Vial)

#### 500 SV iepakojuma saturs

- 1 flakons ar 500 SV pulvera
- 1 flakons ar 5 ml ūdens injekcijām
- 1 pārvešanas ierīce (Mix2Vial)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Beigiē/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 Cevibra  
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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>