

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Coagadex 250 UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Coagadex 500 UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Coagadex 250 UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor X de coagulare uman 250 UI.

După reconstituirea cu 2,5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, Coagadex conține factor X de coagulare uman aproximativ 100 UI/ml.

Coagadex 500 UI/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal factor X de coagulare uman 500 UI.

După reconstituirea cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, Coagadex conține factor X de coagulare uman aproximativ 100 UI/ml.

Produs din plasmă provenită de la donatori umani.

Excipienți cu efect cunoscut

Coagadex conține sodiu până la 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Flaconul cu pulbere conține o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Flaconul cu solvent conține un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Coagadex este indicat pentru tratamentul și profilaxia episoadelor hemoragice și pentru abordarea terapeutică perioperatorie la pacienții cu deficit congenital de factor X.

Coagadex este indicat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor hemoragice rare.

Doze

Doza și durata tratamentului depind de severitatea deficitului de factor X (adică valoarea de bază a concentrației plasmatice a factorului X a pacientului), de localizarea și gradul de extensie al hemoragiei și de starea clinică a pacientului. Un control atent al terapiei de substituție este extrem de important în cazul unor intervenții chirurgicale majore sau al unor episoade hemoragice care pun în pericol viața.

Nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 UI/kg și zi la nicio grupă de vârstă.

La adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani, valoarea maximă preconizată a creșterii valorii factorului X *in vivo*, exprimată în UI/dl (sau % din valoarea normală), poate fi estimată cu ajutorul următoarei formule:

$$\text{Doză (UI)} = \text{greutate corporală (kg)} \times \text{creștere dorită a factorului X (UI/dl sau \% din valoarea normală)} \times 0,5$$

SAU

$$\text{Creștere valoare factor X (UI/dl sau \% din valoarea normală)} = [\text{doza totală (UI)/greutate corporală (kg)}] \times 2$$

În următoarele exemple, se presupune că valoarea de bază a concentrației plasmatice a factorului X a pacientului este <1 UI/dl:

1. O doză de Coagadex 2000 UI administrată la un pacient cu greutatea de 70 kg ar trebui să determine, după administrarea perfuziei, o creștere maximă a valorii factorului X de 2000 x {[2,0 UI/dl]/[UI/kg]}/[70 kg] = 57 UI/dl (adică 57% din valoarea normală)
2. La un pacient cu greutatea de 70 kg, valoarea maximă a factorului X ar trebui să fie de 90% din valoarea normală. În această situație, doza adecvată ar fi:

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

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic individual. Pacienții pot prezenta diferențe din punct de vedere al farmacocineticii (de exemplu, timp de înjumătățire plasmatică, recuperare *in vivo*) și răspunsuri clinice diferite la Coagadex. Cu toate că doza poate fi estimată folosind formulele de mai sus, când este posibil, trebuie efectuate analize de laborator adecvate, cum sunt testări specifice, repetate pentru Factorul X, pentru a ajuta la ajustarea dozei.

Controlarea episoadelor hemoragice

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mult, pentru tratarea episoadelor hemoragice: trebuie injectată o doză de Coagadex 25 UI/kg la primul semn de sângerare sau chiar înaintea debutului preconizat al sângerării menstruale. Se repetă la interval de 24 de ore, până când hemoragia încetează. Fiecare hemoragie trebuie evaluată în funcție de severitatea sa.

Pentru profilaxia secundară a unei hemoragii repetate sau pentru profilaxia pe termen scurt înainte de o activitate fizică anticipată sau de o programare la stomatolog: trebuie injectată o doză de Coagadex 25 UI/kg și se repetă, dacă este necesar.

Profilaxia de rutină a episoadelor hemoragice

Din cauza variabilității interpacienți și intrapacient, se recomandă ca valorile minime ale factorului X să fie monitorizate la anumite intervale de timp, în special în primele săptămâni de tratament sau după modificările dozei. Schema de administrare trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic și în vederea menținerii unor valori minime ale factorului X de cel puțin 5 UI/dl.

Datele privind utilizarea de lungă durată a Coagadex în scop profilactic la adulți sunt limitate. Nu sunt disponibile date privind profilaxia de rutină la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între >12 și <18 ani. Doza inițială propusă în scop profilactic la pacienți cu vârsta >12 ani este de 25 UI/kg de două ori pe săptămână, nivelurile dozelor și intervalele de administrare urmând a fi ajustate după cum este indicat din punct de vedere clinic. În funcție de răspunsul clinic individual, pot fi adecvate intervale mai lungi, de exemplu, o dată pe săptămână (vezi pct. 5.1).

Abordare terapeutică perioperatorie (Adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani)

Înainte unei intervenții chirurgicale: se calculează doza de Coagadex pentru creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale factorului X la 70-90 UI/dl. Controlul atent al dozei și duratei tratamentului este extrem de important în cazul unor intervenții chirurgicale majore.

Doza necesară (UI) = greutate corporală (kg) x creștere dorită a valorii factorului X (UI/dl) x 0,5

Creșterea dorită a factorului X este diferența dintre valoarea concentrației plasmatice de factor X a pacientului și valoarea dorită și este bazată pe recuperarea observată la 2 UI/dl per UI/kg.

Exemplu: pentru a crește valoarea concentrației plasmatice a factorului X de la 15 UI/dl la 90 UI/dl, la un pacient cu greutatea de 70 kg, doza adecvată este:

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

În urma unei intervenții chirurgicale: se stabilește doza, după cum este necesar, pentru a menține valoarea concentrației plasmatice a factorului X la un minimum de 50 UI/dl, până când subiectul nu mai prezintă risc de hemoragie cauzată de intervenția chirurgicală.

Se recomandă ca valorile concentrațiilor plasmatice ale factorului X după administrarea medicamentului să fie măsurate pentru fiecare pacient înainte și după intervenția chirurgicală, pentru a asigura obținerea și menținerea valorilor hemostatice.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Pentru controlul la cerere al hemoragiei la copii cu vârsta mai mică de 12 ani: trebuie injectată o doză de Coagadex 30 UI/kg la primul semn de sângerare. Se repetă la interval de 24 ore până când hemoragia încetează. Fiecare hemoragie trebuie evaluată în funcție de severitatea sa.

Pentru profilaxia secundară a unei hemoragii repetate sau pentru profilaxia pe termen scurt înainte de o activitate fizică anticipată sau de o programare la stomatolog: trebuie injectată o doză de Coagadex 30 UI/kg și se repetă, dacă este necesar.

Pentru profilaxia de rutină a episoadelor hemoragice la copii cu vârsta mai mică de 12 ani: 40 UI/kg de două ori pe săptămână. Din cauza variabilității interpacienți și intrapacient, se recomandă ca valorile minime ale factorului X să fie monitorizate la anumite intervale, în special în primele săptămâni de tratament sau după modificările dozei. Schema de administrare trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic și în vederea menținerii unor valori minime ale factorului X de cel puțin 5 UI/dl. Unii pacienți pot atinge valorile minime dorite ale factorului X cu tratament profilactic o dată pe săptămână (vezi pct. 5.1).

Pentru abordarea terapeutică perioperatorie la copii cu vârsta mai mică de 12 ani: Înainte unei intervenții chirurgicale: se calculează doza de Coagadex pentru creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale factorului X la 70-90 UI/dl. Controlul atent al dozei și duratei tratamentului este deosebit de important în cazul unor intervenții chirurgicale majore.

Valoarea maximă preconizată a creșterii valorii factorului X *in vivo*, exprimată în UI/dl (sau % din valoarea normală), poate fi estimată cu ajutorul următoarelor formule:

$$\text{Doză (UI)} = \text{greutate corporală (kg)} \times \text{creștere dorită a valorii factorului X (UI/dl sau \% din valoarea normală)} \times 0,6$$

SAU

$$\text{Creștere valoare factor X (UI/dl sau \% din valoarea normală)} = [\text{doza totală (UI)/greutate corporală (kg)}] \times 1,7$$

În urma unei intervenții chirurgicale: se stabilește doza, după cum este necesar, pentru a menține valoarea concentrației plasmatice a factorului X la un minimum de 50 UI/dl, până când subiectul nu mai prezintă risc de hemoragie cauzată de intervenția chirurgicală.

Se recomandă ca valorile concentrațiilor plasmatice ale factorului X după administrarea medicamentului să fie măsurate pentru fiecare pacient înainte și după intervenția chirurgicală, pentru a asigura obținerea și menținerea valorilor hemostatice.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

După reconstituire, medicamentul trebuie administrat intravenos, cu o viteză de perfuzare recomandată de 10 ml/min, însă nu mai mare de 20 ml/min.

Pentru tratamentul la domiciliu, pacientul trebuie instruit în mod adecvat, iar administrarea la domiciliu trebuie evaluată periodic.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv anafilaxie. Coagadex conține și alte urme de proteine umane, în afara factorului X. Pacienții trebuie informați despre semnele incipiente ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ angioedem, inflamație la nivelul locului de administrare a perfuziei (de exemplu, senzații de arsură, înțepături, eritem), frisoane, tuse, amețeli, febră, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, dureri musculo-scheletice, greață, prurit, erupții cutanate, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing. În cazul apariției oricăror dintre aceste simptome, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. În caz de apariție a șocului anafilactic, trebuie respectate standardele medicale curente pentru tratamentul șocului.

Inhibitori

Formarea de anticorpi neutralizanți (inhibitori) ai factorului X este o posibilă complicație în cadrul abordării terapeutice a persoanelor cu deficit de factor X.

În general, toți pacienții tratați cu factor X de coagulare uman trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a detecta apariția inhibitorilor. Dacă nu se obțin valorile

preconizate ale factorului X sau dacă sângerarea nu este controlată cu o doză preconizată, se va efectua un test care măsoară concentrația plasmatică de inhibitori ai factorului X.

Inhibitorii factorului Xa

Efectul Coagadex poate fi contracarat de inhibitorii factorului Xa, direcți sau indirecți. Acești agenți antitrombotici nu trebuie utilizați la pacienții cu deficit de factor X. Coagadex nu trebuie utilizat ca antidot pentru efectele anticoagulantelor orale directe (DOAC) la pacienții fără deficit de factor X.

Microorganisme transmisibile

Măsurile standard pentru prevenirea infecției asociate utilizării medicamentelor din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, evaluarea donatorilor individuali și a depozitelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecție și implementarea măsurilor efective în procesul de producție pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În pofida acestor acțiuni, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii microorganismelor infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. Această atenționare este valabilă și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și al altor microorganisme patogene.

Măsurile prevăzute sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC), și în cazul virusurilor neîncapsulate: virusul hepatitic A și parvovirusul B19.

Trebuie luată în considerare vaccinarea corespunzătoare împotriva hepatitei A și B în cazul pacienților cărora li se administrează în mod regulat sau repetat medicamente care conțin factor X derivat din plasmă umană.

Conținutul de sodiu

Coagadex conține până la 9,2 mg sodiu pe ml de soluție reconstituită echivalent cu 0,0046% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Coagadex poate fi contracarat de inhibitorii factorului Xa, direct sau indirect (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Având în vedere raritatea deficitului congenital de factor X, nu sunt disponibile date despre utilizarea Coagadex în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, Coagadex trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Având în vedere raritatea deficitului congenital de factor X, nu sunt disponibile date despre utilizarea Coagadex în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, Coagadex trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu Coagadex referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Coagadex nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RAM) care au apărut cu cea mai crescută frecvență au fost eritem la nivelul locului de administrare a perfuziei, durere la nivelul locului de administrare a perfuziei, oboseală și dureri de spate.

Reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, arsuri și usturimi la nivelul locului de administrare a perfuziei, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate rar în cazul tratamentului pentru alte hemofilii, iar acestea au progresat în unele cazuri către anafilaxie severă (inclusiv șoc). În cadrul studiilor clinice cu Coagadex nu s-au raportat reacții de hipersensibilitate, reacții alergice și anafilaxie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice în care 27 pacienți au fost tratați cu Coagadex. Frecvențele au fost evaluate pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$ subiecți); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Frecvența reacțiilor mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$) nu poate fi estimată din datele disponibile.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la nivelul locului de administrare a perfuziei Durere la nivelul locului de administrare a perfuziei Oboseală	Frecvente

Copii și adolescenți

Se preconizează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt aceleași ca la adulți (vezi pct. 5.1).

Pentru informații referitoare la siguranță cu privire la microorganismele transmisibile, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul unor studii clinice, s-a raportat un caz de supradozaj accidental, în care subiectului i s-a administrat o doză de aproximativ 80 UI/kg Coagadex pentru a trata o hemoragie. Nu s-au raportat evenimente adverse asociate cu acest supradozaj. Există totuși un potențial de tromboembolie în caz de supradozaj, asociat probabil unei reduceri a timpului de protrombină sub valorile normale. Se recomandă o evaluare clinică atentă de către un medic cu experiență, cu sau fără utilizarea scorului Wells, teste clinice de laborator pentru hemostază și un examen ecografic corespunzător. Tratamentul trombozei

venoase profunde (TVP) confirmate sau suspectate trebuie să urmeze procedurile obișnuite, însă împreună cu monitorizarea FX.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anti-hemoragice, vitamina K și alte hemostatice, Factor X de coagulare, codul ATC: B02BD13.

Mecanism de acțiune

Factorul X este o proenzimă inactivă, care poate fi activată de factorul IXa (pe cale intrinsecă) sau de factorul VIIa (pe cale extrinsecă). Factorul X este convertit de la forma sa inactivă la forma sa activă (factor Xa) prin clivajul unei peptide reziduale 52 de pe lanțul greu. Factorul Xa se asociază cu factorul Va pe o suprafață fosfolipidă, formând un complex protrombinazic, care activează protrombina în trombină, în prezența ionilor de calciu. Apoi, trombina acționează asupra fibrinogenului solubil și factorului XIII, generând un cheag de fibrină.

Efecte farmacodinamice

Coagadex este derivat din plasmă umană și este utilizat ca substituent al factorului X de coagulare natural, la pacienții cu deficit congenital de factor X.

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu clinic multicentric, în regim deschis, nerandomizat, de evaluare a farmacocineticii, siguranței și eficacității Coagadex, efectuat la 16 subiecți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu deficit congenital moderat până la sever de factor X (FX:C < 5 UI/dl) s-a administrat o doză de 25 UI/kg de Coagadex pentru tratarea episoadelor hemoragice spontane, traumatice și menoragice.

Eficacitatea Coagadex în tratarea episoadelor hemoragice a fost evaluată de către subiect și/sau investigator pentru fiecare nou episod hemoragic, utilizând o scală de evaluare ordinală specifică hemoragiilor, prestabilită, cu următoarele categorii: excelent, bun, slab și neevaluabil. Din cele 208 de episoade hemoragice tratate cu Coagadex, 187 de episoade hemoragice, raportate la 15 subiecți, au fost evaluate din punct de vedere al eficacității. Nouăzeci și opt (53%) au fost episoade hemoragice majore, iar 88 (47%) au fost hemoragii minore (una dintre hemoragii nu a fost evaluată). Coagadex a fost considerat a fi bun (7%) sau excelent (91%) în tratarea a 98% dintre episoadele hemoragice. Din cele 187 de episoade hemoragice din cadrul analizei de eficacitate, 155 de hemoragii (83%) au fost tratate cu o perfuzie, 28 de hemoragii (15%) cu două perfuzii, 3 hemoragii (2%) cu trei perfuzii și o hemoragie (0,5%) cu patru perfuzii. Doza medie per perfuzie și doza totală de Coagadex au fost de 25,4 UI/kg și respectiv 30,4 UI/kg. Patru episoade hemoragice, raportate la doi subiecți au fost considerate drept eșec al tratamentului. Doza recomandată de 25 UI/kg de Coagadex pentru tratarea unei hemoragii a fost menținută pe durata studiului pentru 14 din cei 16 subiecți. La ceilalți doi subiecți s-au utilizat doze de până la 30 UI/kg și 33 UI/kg.

Un total de 184 de perfuzii de Coagadex a fost administrat ca măsură de prevenire. Profilaxia de rutină fost utilizată de doi subiecți. Un subiect, cu vârsta de 58 de ani, a utilizat o doză de 28 UI/kg o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni și, ulterior, 25 UI/kg o dată la 2 săptămâni, timp de mai mult de 5 luni. Celălalt subiect, cu vârsta de 22 de ani, a utilizat o doză de 24,6 UI/kg o dată pe săptămână, timp de 8,5 luni. Niciunul dintre subiecți nu a prezentat hemoragii în aceste perioade.

Profilaxia episoadelor hemoragice

Cel de al treilea studiu a evaluat utilizarea Coagadex în profilaxia de rutină a episoadelor hemoragice la nouă copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Vârsta medie a fost de 7,3 (interval cuprins între 2,6 și 11,9) ani. Opt subiecți aveau deficit sever de factor X; ceilalți aveau deficit moderat. Patru subiecți aveau vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani și cinci subiecți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani inclusiv. Profilaxia de rutină a fost începută cu doze unitare de 40-50 UI/kg și, în primele 6 săptămâni, valorile minime ale

factorului X au fost măsurate pentru a se ajusta schema de administrare în vederea menținerii unei valori minime de cel puțin 5 UI/dl. În total au fost administrate 537 (număr mediu: 59,7 per subiect) perfuzii profilactice. Doza profilactică mediană per perfuzie per subiect a fost de 39,60 UI/kg (valoare medie: 38,76 UI/kg) și s-a încadrat în intervalul cuprins între 18,0 și 47,3 UI/kg. Dozele mediană și medie per perfuzie la cei patru copii cu vârsta mai mică de 6 ani au fost, ambele, de 40,1 UI/kg (Î 95%: 30,70; 49,57), iar la cei cinci copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani inclusiv, doza mediană a fost de 39,6 UI/kg și doza medie a fost de 37,7 UI/kg (Î 95%: 23,42; 51,91). Perioada de administrare mediană pentru toți cei nouă copii a fost de 3 zile (interval cuprins între 2 și 8 zile). Șase copii (66,7%) au menținut absența hemoragiilor în timpul profilaxiei de rutină. Trei copii (33,3%), unul din grupa de vârstă de 0-5 ani și doi din grupa de vârstă de 6-11 ani au avut în total 10 hemoragii cauzate de epistaxis, traumatism sau menoragie. Toți au fost tratați cu o perfuzie unică de Coagadex; dozele medie și mediană au fost de 31,7 UI/kg (interval cuprins între 24,6 și 38,8 UI/kg) și toate scorurile de eficacitate au fost clasificate ca „excelent”. Nu au apărut reacții adverse la medicament în cadrul acestui studiu la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani.

Hemostaza chirurgicală

Siguranța și eficacitatea Coagadex pentru indicația de abordare terapeutică perioperatorie au fost evaluate la cinci subiecți cu vârsta cuprinsă între 14 și 59 de ani, cu boală ușoară (n=2), moderată (n=1) și severă (n=2), cărora li s-au efectuat în total șapte intervenții chirurgicale.

Pentru toate procedurile chirurgicale, Coagadex a fost evaluat ca excelent (nicio hemoragie post-operatorie, fără necesar de transfuzii de sânge, iar pierderea de sânge nu a depășit cantitatea așteptată) din punct de vedere al controlului pierderii de sânge în timpul intervenției chirurgicale și după aceasta. Pentru intervențiile chirurgicale majore, au fost necesare un număr median de 13 perfuzii (interval de la 2 la 15 perfuzii) și o doză cumulată mediană de 181 UI/kg (interval de la 45 la 210 UI/kg) pentru a menține hemostaza. Pentru intervențiile chirurgicale minore, au fost utilizate un număr median de 2,5 perfuzii (interval de la 1 la 4 perfuzii) și o doză cumulată mediană de 89 UI/kg (interval de la 51 la 127 UI/kg) pentru a menține hemostaza.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cadrul unui studiu clinic cu Coagadex efectuat la subiecți cu deficit de factor X sever sau moderat (FX:C bazală <5 UI/dl), farmacocinetica Coagadex a fost evaluată la 16 subiecți după administrarea unei doze nominale de 25 UI/kg. Parametrii farmacocinetici (FC) au fost calculați pornind de la măsurarea activității factorului în plasmă X:C (test de coagulare cu fază unică) după scăderea valorii calculate anterior administrării dozei. Combinarea valorilor IR pentru FX:C la vizita inițială (n=16) și a evaluării FC repetate (n=15) a furnizat o medie geometrică globală a IR de 2,07 UI/dl per UI/kg administrată (n=31). Similar, combinarea valorilor $t_{1/2}$ la vizita inițială și a evaluării FC repetate a furnizat o medie geometrică globală a $t_{1/2}$ de 29,36 ore. Expunerea sistemică la FX:C la vizita pentru evaluarea FC repetată (după cel puțin 6 luni) a fost echivalentă cu cea de la momentul inițial, având în vedere că rapoartele evaluării repetate/evaluării la momentul inițial pentru toți parametrii FC s-au situat în intervalul cuprins între 90% și 110%.

Media (CV%) pentru recuperarea incrementală a fost de 2,08 (18,1). Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) medie (CV%) a fost de 0,504 (17, 2) UI/ml.

Media (CV%) pentru aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-144ore}$) a fost de 17,1 (21,0) UI·oră/ml.

Factorul X de coagulare uman este reținut în mare măsură în compartimentul vascular: volumul de distribuție aparent mediu (V_{SE}) a fost de 56,3 (24,0) ml/kg.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu (CV%) al factorului X de coagulare uman a fost de 30,3 (22,8) ore, iar clearance-ul a fost de 1,35 (21,7) ml/kg și oră.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică, însă nu există efecte anticipate pe baza sexului sau funcției renale pentru profilul farmacocinetic al Coagadex.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică, însă nu există efecte anticipate pe baza sexului sau funcției hepatice pentru profilul farmacocinetic al Coagadex.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică, însă nu există efecte anticipate pe baza vârstei pentru profilul farmacocinetic al Coagadex.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică la copii cu vârsta sub 12 ani. Studiul la copii (vezi pct. 5.1) a măsurat recuperarea incrementală la 30 minute (IR_{30min}) după administrarea primei doze și după administrarea ultimei doze din cadrul studiului (aproximativ 6 luni mai târziu) (vezi pct. 5.1). Combinarea valorilor IR_{30min} pentru FX:C la vizita inițială (n=9) și a evaluării FC repetate (n=9) a furnizat o medie geometrică globală a IR de 1,74 (interval: 1,3-2,2) UI/dl per UI/kg administrată (n=9). Pentru subgrupul cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani (n=5), media geometrică a IR_{30min} a fost de 1,91 (interval: 1,6-2,2) UI/ml per UI/kg, iar pentru subgrupul cel mai tânăr, cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani (n=4), aceasta a fost de 1,53 (interval: 1,3-1,8) UI/dl per UI/kg.

Valorile minime ale FX:C au fost măsurate în primele 6 săptămâni ale studiului, în vederea individualizării schemei de administrare și a menținerii unei valori minime de cel puțin 5 UI/dl. În timpul fazei de ajustare a dozei, două valori minime au fost ≤ 5 UI/dl, dar ulterior, nicio valoare nu s-a mai situat sub acest prag.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate, trombogenitatea și tolerabilitatea locală.

Nu s-au efectuat investigații cu privire la genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere sau dezvoltării, deoarece factorul X de coagulare uman din plasmă (conținut în Coagadex) este o proteină endogenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Acid citric
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Fosfat disodic dihidrat
Clorură de sodiu
Zahăr

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Medicamentul trebuie reconstituit numai cu utilizarea Mix2Vial furnizat în ambalaj (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o oră, la temperatura camerei (până la 25°C +/- 2°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se ține recipientul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipientele primare

Flacon cu pulbere: 250 UI sau 500 UI de factor X de coagulare uman într-un flacon din sticlă de tip I, închis cu dop din cauciuc halobutlic, suprasigilat cu capac fără filet din polipropilenă, detașabil, cu margini cu înveliș din aluminiu lăcuit.

Flacon cu solvent: 2,5 ml sau 5 ml soluție într-un flacon din sticlă de tip 1, închis cu dop din cauciuc halobutlic și suprasigilare.

Dispozitiv de transfer (Mix2Vial).

Mărimi de ambalaj

Coagadex 250 UI

1 flacon a 250 UI factor X de coagulare uman pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon a 2,5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer (Mix2Vial)

Coagadex 500 UI

1 flacon a 500 UI factor X de coagulare uman pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon a 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer (Mix2Vial)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită numai cu apa pentru preparate injectabile furnizată în ambalaj. Concentrațiile de 250 UI sau 500 UI trebuie reconstituite utilizând 2,5 ml și respectiv 5 ml de apă pentru preparate injectabile.

A nu se utiliza apa pentru preparate injectabile dacă sunt vizibile particule.

Flacoanele trebuie aduse la temperatura camerei (cel mult 30°C) înainte de îndepărtarea capacului fără filet detașabil de pe flaconul cu pulbere.



Pasul 1: Se îndepărtează capacul de pe flaconul cu pulbere și se curăță suprafața dopului cu un tampon cu alcool. Se repetă acest pas cu flaconul cu solvent. Se îndepărtează partea superioară a ambalajului dispozitivului de transfer, dar se lasă dispozitivul în ambalaj.



Pasul 2: Se amplasează capătul albastru al dispozitivului de transfer pe flaconul cu solvent și se împinge drept, până când vârful penetrează dopul din cauciuc și se fixează în poziția necesară. Se îndepărtează ambalajul exterior din plastic de pe dispozitivul de transfer și se aruncă, având grijă să nu fie atins capătul expus al dispozitivului.



Pasul 3: Se răstoarnă flaconul cu solvent, în timp de dispozitivul de transfer este în continuare atașat. Se amplasează capătul transparent al dispozitivului de transfer pe flaconul cu pulbere și se împinge drept, până când vârful penetrează dopul din cauciuc și se fixează în poziția necesară.



Pasul 4: Solventul va fi extras în flaconul cu pulbere datorită vidului din acesta. Se rotește ușor flaconul pentru a se asigura faptul că pulberea s-a amestecat în totalitate. A nu se agita flaconul. Trebuie să se obțină o soluție incoloră, limpede sau ușor opalescentă, de regulă în mai puțin de 1 minut (maxim 5 minute).



Pasul 5: Se separă flaconul cu solvent gol și componenta albastră a dispozitivului de transfer de pe capătul transparent, defiletând în sens invers acelor de ceas. Se ia o seringă goală (aceasta nu este furnizată în ambalajul Coagadex) și se trage aer în aceasta, trăgând pistonul până la nivelul volumului de apă adăugat la pasul 4. Se conectează seringă la partea transparentă a dispozitivului de transfer și se împinge aerul în flacon.



Pasul 6: Se răstoarnă imediat flaconul cu soluția, care va fi extrasă în seringă. Se deconectează seringă umplută de pe dispozitiv. A se respecta măsurile de siguranță uzuale atunci când se administrează medicamentul.

Notă: Dacă sunt necesare mai multe flacoane pentru a obține doza, se repetă pașii de la 1 până la 6, extrăgând soluția din flacon în aceeași seringă.

Dispozitivul de transfer furnizat cu medicamentul este steril și poate fi utilizat o singură dată. După finalizarea procesului de reconstituire, dispozitivul de transfer folosit trebuie aruncat în „recipientul pentru obiecte ascuțite”.

Soluția trebuie să fie incoloră, limpede sau ușor opalescentă atunci când este administrată. A nu se utiliza soluțiile tulburi sau care conțin depuneri. Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie verificat vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 martie 2016
Data ultimei reînnoiri: 17 martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 250 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Coagadex 250 UI
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
factor X de coagulare uman

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

250 UI factor X de coagulare uman, aproximativ 100 UI/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea:
Flacon cu pulbere: acid citric, hidroxid de sodiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, zahăr.
Flacon cu solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Fiecare ambalaj conține:
1 flacon cu pulbere
1 dispozitiv de transfer
1 flacon cu solvent a 2,5 ml apă pentru preparate injectabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 1 oră după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
63263 Neu-Isenburg
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1087/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

coagadex 250 ui

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON 250 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Coagadex 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă
factor X de coagulare uman

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare i.v. după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON SOLVENT 2,5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 500 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Coagadex 500 UI
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
factor X de coagulare uman

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

500 UI factor X de coagulare uman, aproximativ 100 UI/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea:

Flacon cu pulbere: acid citric, hidroxid de sodiu, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, zahăr.

Flacon cu solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 dispozitiv de transfer

1 flacon cu solvent a 5 ml apă pentru preparate injectabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 1 oră după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
63263 Neu-Isenburg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1087/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

coagadex 500 ui

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON 500 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Coagadex 500 UI
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
factor X de coagulare uman

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare i.v. după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON SOLVENT 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Coagadex 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Coagadex 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

factor X de coagulare uman

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Coagadex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Coagadex
3. Cum se utilizează Coagadex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Coagadex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Coagadex și pentru ce se utilizează

Coagadex este un concentrat de factor X de coagulare uman, o proteină necesară pentru coagularea sângelui. Factorul X din Coagadex este extras din plasmă umană (partea lichidă a sângelui). Este utilizat pentru tratarea și prevenirea sângerărilor la pacienți cu deficit congenital de factor X, inclusiv în timpul unei intervenții chirurgicale.

Pacienții cu deficit de factor X nu au suficient factor X pentru ca sângele lor să se coaguleze în mod adecvat, ceea ce duce la sângerări excesive. Coagadex înlocuiește factorul X absent și contribuie la coagularea normală a sângelui acestor persoane.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Coagadex

Nu utilizați Coagadex:

- dacă sunteți alergic la factorul X de coagulare uman sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că acest lucru este valabil pentru dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Coagadex, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți o sângerare mai intensă sau mai lungă decât în mod obișnuit, iar sângerarea nu se oprește după injectarea Coagadex.
- dacă luați orice medicament pentru prevenirea coagulării sângelui care acționează prin blocarea factorului Xa de coagulare. Aceste medicamente pot împiedica acțiunea corectă a Coagadex.

La unii pacienți cu deficit de factor X, în timpul tratamentului pot apărea inhibitori (anticorpi) ai factorului X. Acest lucru poate însemna că tratamentul nu va funcționa în mod adecvat. Medicul

dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat pentru a detecta eventuala apariție a acestor anticorpi, în special înaintea unei intervenții chirurgicale. Atât înainte, cât și după tratamentul cu acest medicament, în mod special în decursul primei cure de tratament, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize pentru a determina concentrația de factor X din sângele dumneavoastră.

Siguranță privind virusurile

În cazul în care medicamentele sunt fabricate din sânge sau plasmă umană, sunt instituite anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura excluderea persoanelor care prezintă riscul de a fi purtătoare de infecții,
- testarea plasmelor donate pentru depistarea semnelor prezenței virusurilor/infecțiilor,
- includerea de etape care pot inactiva sau înlătura virusurile în timpul prelucrării sângelui sau plasmelor.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru următoarele virusuri: virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul hepatitei A și parvovirusul B16. În pofida acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de infecții nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest lucru este valabil în cazul oricăror virusuri necunoscute sau nou-apărute sau al altor tipuri de infecții.

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Coagadex, să fie înregistrate numele și numărul seriei medicamentului, pentru a se păstra o evidență a seriilor utilizate.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați în considerare vaccinarea împotriva hepatitei A și B dacă vi se administrează în mod regulat sau repetat medicamente care conțin factor X derivat din plasmă umană.

Copii și adolescenți

Lista atenționărilor și precauțiilor pentru adulți este valabilă și pentru copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani).

Coagadex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există efecte cunoscute ale acestui medicament asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Coagadex conține sodiu

Acest medicament conține până la 9,2 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare mililitru de soluție. Aceasta este echivalentă cu 0,0046% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se utilizează Coagadex

Tratamentul dumneavoastră trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de sângerare.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Coagadex trebuie injectat direct într-o venă. Înainte de injectarea acestui medicament la domiciliu, trebuie să fiți instruit de un profesionist din domeniul sănătății în legătură cu procedura de administrare.

Medicul dumneavoastră vă va explica ce cantitate să utilizați, când trebuie s-o utilizați și cât timp. De regulă, medicul dumneavoastră vă va spune doza exprimată ca numărul de flacoane pline care vor furniza doza cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Nu trebuie administrată o doză mai mare de 60 UI/kg și zi la nicio grupă de vârstă.

Utilizarea la adulți

Ce cantitate de Coagadex este administrată pentru tratarea unei sângerări sau prevenirea sângerărilor ulterioare?

Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate de Coagadex trebuie să administrați pentru tratarea unei sângerări sau prevenirea sângerărilor ulterioare; doza necesară va depinde de valoarea uzuală de factor X în sângele dumneavoastră

Ce cantitate trebuie administrată înainte, în timpul și după o intervenție chirurgicală majoră?

Înainte: doza de Coagadex utilizată trebuie să fie suficientă pentru a crește valoarea de factor X din sânge la o valoare cuprinsă între 70 și 90 unități/dl. Doza de care aveți nevoie depinde de valoarea uzuală de factor X în sângele dumneavoastră și va fi calculată de medicul dumneavoastră.

După: în timpul primelor câteva zile după operație, vi se va verifica regulat concentrația de factor X din plasmă. Se recomandă ca valoarea concentrației de factor X din sânge să fie menținută peste 50 unități/dl. Doza de care aveți nevoie va fi calculată de medicul dumneavoastră.

În cazul în care concentrația de factor X din sângele dumneavoastră este prea mică (medicul va verifica acest lucru) sau dacă aceasta crește mai repede decât se aștepta, ați putea avea în sânge un inhibitor de factor X, care împiedică acțiunea corectă a medicamentului. Medicul dumneavoastră va recomanda efectuarea de teste de laborator adecvate pentru a verifica dacă aceasta este cauza.

Ce cantitate se administrează în mod regulat pentru prevenirea pe termen lung a sângerărilor?

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă această utilizare este potrivită pentru dumneavoastră și, în cazul în care este potrivită, vă va comunica doza adecvată.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră vă va recomanda doza potrivită pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Dozele pentru copiii cu vârsta mai mică de 12 ani sunt în general mai mari decât pentru adolescenți și adulți. Dozele pentru adolescenți vor fi similare celor pentru adulți.

Când trebuie să se injecteze Coagadex

- Acest medicament trebuie injectat când apare primul semn de hemoragie.
- Injectarea trebuie repetată, după cum este necesar, pentru a opri hemoragia.
- Fiecare hemoragie trebuie evaluată în funcție de severitate.
- Dacă utilizați acest medicament pentru prima dată, medicul dumneavoastră vă va supraveghea.

Dizolvarea medicamentului înainte de utilizare

Medicamentul trebuie dizolvat **doar cu** solventul furnizat în același ambalaj.

Cantitatea de Coagadex	Volumul de solvent
250 UI	2,5 ml
500 UI	5 ml

Coagadex este furnizat împreună cu cantitatea adecvată de solvent, după cum se arată în tabel.

Puteți dizolva acest medicament folosind un dispozitiv de transfer Mix2Vial™ fără ac, inclus în fiecare ambalaj.

Aduceți recipientele cu Coagadex la temperatura camerei înainte de a amesteca.

Preparați medicamentul după cum urmează:



Pasul 1

- Scoateți capacul de pe flaconul cu pulbere și curățați partea de sus a dopului cu un tampon cu alcool.
- Repetați acest pas și pentru flaconul cu solvent.
- Îndepărtați partea superioară a ambalajului dispozitivului, dar lăsați dispozitivul în ambalaj.



Pasul 2

- Amplasați capătul albastru al dispozitivului de transfer pe flaconul cu solvent și împingeți drept, până când vârful penetrează dopul din cauciuc și se fixează în poziția necesară.
- Îndepărtați ambalajul exterior din plastic de pe dispozitivul de transfer și aruncați-l, având grijă să nu atingeți capătul expus al dispozitivului.



Pasul 3

- Răsuciți vertical flaconul cu solvent, în timp ce dispozitivul este în continuare atașat.
- Amplasați capătul transparent al dispozitivului de transfer pe flaconul cu pulbere și împingeți drept, până când vârful penetrează dopul din cauciuc și se fixează în poziția necesară.



Pasul 4

- Solventul va fi extras în flaconul cu pulbere datorită vidului din acesta.
- Rotiți ușor flaconul pentru a vă asigura că pulberea s-a amestecat în totalitate. Nu agitați flaconul.
- Trebuie să se obțină o soluție incoloră, limpede sau ușor perlată, de regulă în aproximativ 1 minut (maxim 5 minute).



Pasul 5

- Separați flaconul cu solvent gol și componenta albastră a dispozitivului de transfer de pe capătul transparent, defiletând în sens invers acelor de ceas.
- Luați o seringă goală (aceasta nu este furnizată în ambalajul Coagadex) și trageți aer în aceasta, trăgând pistonul până la nivelul volumului de apă adăugat la pasul 4.
- Conectați seringă la componenta transparentă a dispozitivului de transfer și împingeți aerul din seringă în flacon.



Pasul 6

- Răsturnați imediat flaconul cu soluție, care va fi extrasă în seringă.
- Deconectați seringă umplută de pe dispozitiv.
- Medicamentul este acum gata de utilizare. Respectați practicile obișnuite de siguranță pentru administrare. Asigurați-vă că folosiți medicamentul în decurs de o oră de la preparare.

Nu utilizați acest medicament:

- dacă solventul nu este aspirat în flacon (acest lucru indică pierderea de aer în flacon, iar pulberea nu trebuie folosită).
- dacă pulberea dizolvată și solventul formează un gel sau un cocoloș (în acest caz, adresați-vă unității medicale de la care ați procurat medicamentul și raportați numărul de serie imprimat pe flacon).

Dacă utilizați mai mult Coagadex decât trebuie

Dacă administrați mai mult din acest medicament decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, este posibilă apariția unui cheag de sânge. Dacă credeți că este posibil să fi administrat prea mult, opriți injectarea și spuneți-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Dacă știți că ați utilizat prea mult, spuneți-i medicului, farmacistului sau asistentei medicale cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Coagadex

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Injectați-vă doza uzuală imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Coagadex

Înainte de a decide să încetați tratamentul adresați-vă întotdeauna medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile alergice (reacții de hipersensibilitate) au apărut rar (care afectează până la 1 din 1000 persoane) în tratamentul tulburărilor de sângerare cu medicamente similare și uneori au progresat spre șoc anafilactic. Semnele acestora pot include erupția trecătoare pe piele (incluzând urticarie), furnicături, înroșire a pielii, greață, vărsături, dureri de cap, tuse, respirație șuierătoare, senzație de apăsare la nivelul pieptului, frisoane, bătaii rapide ale inimii, amețeală, letargie, neliniște, umflare a feței, senzație de constricție în gât, disconfort la locul de injectare.

Dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

La utilizarea Coagadex s-au raportat următoarele reacții adverse.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere sau înroșire la locul de injectare
- oboseală
- durere de spate

Reacții adverse la copii și adolescenți

Este de așteptat ca reacțiile adverse la copii și adolescenți să fie aceleași cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Coagadex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule mici în medicamentul dizolvat. Odată preparat, Coagadex trebuie utilizat în decurs de o oră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Centrul de tratament vă va furniza un recipient special pentru a elimina orice cantitate de soluție rămasă, orice seringi, ace utilizate și orice recipiente goale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Coagadex

- Substanța activă este factorul X de coagulare uman. Un flacon conține nominal 250 UI sau 500 UI de factor X de coagulare uman.
- Celelalte componente sunt: acid citric, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu și zahăr (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare despre componente).
- Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Coagadex și conținutul ambalajului

Coagadex este o pulbere de culoare albă până la aproape albă și este ambalat în cantități de 250 UI și 500 UI. După preparare, soluția este incoloră, limpede sau cu aspect asemănător perlei (opalescentă). Înainte de injectare, examinați soluția. Dacă soluția este tulbure sau conține particule, nu o utilizați.

Este furnizat și un dispozitiv de transfer numit Mix2Vial.

Conținutul ambalajului de 250 UI

1 flacon 250 UI pulbere

1 flacon 2,5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer (Mix2Vial)

Conținutul ambalajului de 500 UI

1 flacon 500 UI pulbere

1 flacon 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer (Mix2Vial)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

Dornhofstraße 34, 63263 Neu-Isenburg

Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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)

Luxembourg/Luxemburg

Bio Products Laboratory Ltd

Tél/Tel: + 44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Royaume-Uni/Verenigd

Koninkrijk/Großbritannien)

Česká republika

Bio Products Laboratory Ltd

Tel: +44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Velká Británie)

Magyarország

Bio Products Laboratory Ltd

Tel: +44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Egyesült Királyság)

Danmark

Bio Products Laboratory Ltd

Tlf: +44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Storbritannien)

Malta

Bio Products Laboratory Ltd

Tel: +44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Ir Renju Unit)

Deutschland

BPL Bioproducts Laboratory GmbH

Tel: +49 (0) 2408 146 0245

e-mail: bpl@medwiss-extern.de

Deutschland

Nederland

Bio Products Laboratory Ltd

Tel: +44 (0) 20 8957 2255

e-mail: medinfo@bpl.co.uk

(Verenigd Koninkrijk)

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)

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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)

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>