

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Coagadex 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Coagadex 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Coagadex 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 250 UI de facteur X de coagulation humain.

Coagadex contient environ 100 UI/ml de facteur X de coagulation humain après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables.

### Coagadex 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 500 UI de facteur X de coagulation humain.

Coagadex contient environ 100 UI/ml de facteur X de coagulation humain après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

### Excipient(s) à effet notoire :

Coagadex contient jusqu'à 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Flacon de poudre contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Flacon de solvant contenant un liquide limpide et incolore.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Coagadex est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

Coagadex est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hémorragiques rares.

#### Posologie

La dose et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur X (c'est-à-dire, le taux de facteur X de référence du patient), de la localisation et de l'importance de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Un contrôle rigoureux du traitement substitutif est particulièrement important en cas de chirurgie majeure ou d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital.

Il ne faut pas administrer plus de 60 UI/kg par jour, quelle que soit la tranche d'âge.

Chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, l'augmentation attendue *in vivo* du pic de concentration du facteur X exprimé en UI/dl (ou % de la normale) peut être estimée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5$$

OU

$$\text{Augmentation du taux de facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} = [\text{dose totale (UI)/poids corporel (kg)}] \times 2$$

Dans les exemples suivants, on suppose que le taux de facteur X de référence du patient est < 1 UI/dl :

1. On doit s'attendre à ce que l'administration d'une dose de 2 000 UI de Coagadex à un patient de 70 kg entraîne une augmentation du pic de facteur X après perfusion de  $2\,000 \times \{[2 \text{ UI/dl}]/[\text{UI/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ UI/dl}$  (c'est-à-dire 57 % de la normale).
2. Un pic de concentration de facteur X égal à 90 % de la normale est requis chez un patient de 70 kg. Dans ce cas, la dose appropriée serait :

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ UI/dl} / \{[2 \text{ UI/dl}]/[\text{UI/kg}]\} = 3\,150 \text{ UI.}$$

La dose et la fréquence doivent être basées sur la réponse clinique individuelle. La pharmacocinétique (c'est-à-dire la demi-vie, la récupération *in vivo*) et les réponses cliniques à Coagadex peuvent varier chez les patients. Bien que la dose puisse être estimée à l'aide des calculs ci-dessus, lorsque cela est possible, des analyses biologiques appropriées, telles que des dosages sériels du facteur X, doivent être effectuées afin de guider les ajustements de posologie.

#### *Contrôle des épisodes hémorragiques*

Pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans : 25 UI/kg de Coagadex doivent être injectées dès la survenue du premier signe d'hémorragie ou juste avant le début prévu d'une menstruation. Renouveler les injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Chaque hémorragie doit être évaluée individuellement en fonction de sa sévérité.

Pour une prophylaxie secondaire contre une récurrence d'hémorragie ou pour une prophylaxie à court terme avant une activité physique ou des rendez-vous chez le dentiste prévus : 25 UI/kg de Coagadex doivent être injectées et renouveler l'injection, si nécessaire.

#### *Prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques*

En raison de la variabilité inter- et intra-patient, il est recommandé de contrôler les taux sanguins minimaux de facteur X à intervalles réguliers, en particulier au cours des premières semaines de traitement ou après des modifications de posologie. Le schéma posologique doit être ajusté en fonction de la réponse clinique et pour maintenir des taux minimaux de facteur X d'au moins 5 UI/dl.

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Coagadex pendant de longues périodes de prophylaxie chez les adultes. Il n'existe pas de données concernant la prophylaxie de routine chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. La dose de 25 UI/kg deux fois par semaine est la dose initiale recommandée pour la prophylaxie chez les patients âgés de plus de 12 ans, les doses et les intervalles posologiques devant être ajustés comme il est cliniquement indiqué. En fonction de la réponse clinique individuelle, des intervalles plus longs, par exemple administration une fois par semaine, pourraient être appropriés (voir rubrique 5.1).

### *Prise en charge péri-opératoire (adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans)*

Préopératoire : calculer la dose de Coagadex nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl. Un contrôle rigoureux de la posologie et de la durée du traitement est particulièrement important en cas de chirurgie lourde.

**Dose nécessaire (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl) x 0,5**

L'augmentation souhaitée en facteur X correspond à la différence entre le taux plasmatique de facteur X du patient et le taux souhaité, et est basée sur la récupération observée correspondant à 2 UI/dl par UI/kg.

Exemple : pour augmenter le taux plasmatique de facteur X de 15 UI/dl à 90 UI/dl chez un patient de 70 kg, la dose adéquate est :

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

Postopératoire : dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie dû à la chirurgie.

Il est recommandé que les taux plasmatiques de facteur X post-perfusion soient mesurés pour chaque patient, avant et après la chirurgie, afin de garantir l'obtention et le maintien de taux hémostatiques.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Population pédiatrique*

**Pour le contrôle à la demande des épisodes hémorragiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans :** 30 UI/kg de Coagadex doivent être injectées dès la survenue du premier signe d'hémorragie. Renouveler les injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Chaque hémorragie doit être évaluée individuellement en fonction de sa sévérité.

Pour une prophylaxie secondaire contre une récurrence d'hémorragie ou pour une prophylaxie à court terme avant une activité physique ou des rendez-vous chez le dentiste prévus : 30 UI/kg de Coagadex doivent être injectées et renouveler l'injection, si nécessaire.

**Pour la prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans :** 40 UI/kg deux fois par semaine. En raison de la variabilité inter- et intra-patient, il est recommandé de contrôler les taux sanguins minimaux de facteur X à intervalles réguliers, en particulier au cours des premières semaines de traitement ou après des modifications de posologie. Le schéma posologique doit être ajusté en fonction de la réponse clinique et pour maintenir des concentrations résiduelles de facteur X d'au moins 5 UI/dl. Chez certains patients, le taux minimal de FX souhaité peut être obtenu avec un traitement prophylactique administré une fois par semaine (voir rubrique 5.1).

#### **Pour la prise en charge péri-opératoire chez les enfants âgés de moins de 12 ans :**

Préopératoire : calculer la dose de Coagadex nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl. Un contrôle rigoureux de la posologie et de la durée du traitement est particulièrement important en cas de chirurgie majeure.

L'augmentation attendue *in vivo* du pic de concentration du facteur X exprimé en UI/dl (ou en % de la normale) peut être estimée à l'aide de la formule suivante :

**Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou % de la normale) x 0,6**

**OU**

**Augmentation du taux de facteur X (UI/dl ou % de la normale) = [dose totale (UI)/poids corporel (kg)] x 1,7**

Postopératoire : dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie dû à la chirurgie.

Il est recommandé que les taux plasmatiques de facteur X post-perfusion soient mesurés pour chaque patient, avant et après la chirurgie, afin de garantir l'obtention et le maintien de taux hémostatiques.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Après reconstitution, le produit doit être administré par voie intraveineuse dans l'heure suivante à une vitesse conseillée de 10 ml/min, jusqu'à un maximum de 20 ml/min.

Pour le traitement à domicile, les patients doivent recevoir une formation appropriée et être revus à intervalles réguliers.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité, notamment anaphylaxie, sont possibles. Coagadex contient des traces de protéines humaines autres que le facteur X. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité notamment angioœdème, inflammation au site de perfusion (par exemple, brûlure, picotements, érythème), frissons, toux, vertiges, fièvre, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, douleurs musculo-squelettiques, nausée, prurit, éruption cutanée, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante. En cas d'apparition de ces symptômes, les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter immédiatement l'utilisation du produit et de contacter leur médecin. En cas de choc, les procédures habituelles de traitement doivent être mises en œuvre.

#### Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur X est une complication possible de la prise en charge des individus atteints d'un déficit en facteur X.

En général, le développement d'inhibiteurs doit être étroitement surveillé par des examens cliniques et des analyses biologiques appropriés chez tous les patients traités par facteur X de coagulation humain. Si les taux d'activité de facteur X attendus ne sont pas atteints, ou si une hémorragie n'est pas contrôlée avec une dose prévue, il faut réaliser un dosage mesurant la concentration d'inhibiteur du facteur X.

#### Inhibiteurs du facteur Xa

Coagadex est susceptible d'être neutralisé par les inhibiteurs du facteur Xa, directs ou indirects. Ces agents antithrombotiques ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'un déficit en facteur X. Coagadex ne doit pas être utilisé comme antidote des effets des anticoagulants oraux directs (AOD) chez des patients qui ne sont pas atteints d'un déficit en facteur X.

### Agents transmissibles

Les mesures standards pour prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique aussi aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises peuvent être considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et pour les virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B chez les patients qui reçoivent régulièrement ou de manière répétée des préparations de facteur X peut être justifiée.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 9,2 mg de sodium par ml de solution reconstituée, ce qui équivaut à 0,0046 % de l'apport alimentaire quotidien recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Coagadex est susceptible d'être neutralisé par des inhibiteurs du facteur Xa, directs ou indirects (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

En raison de la rareté du déficit héréditaire en facteur X, il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de Coagadex au cours de la grossesse et de l'allaitement. Par conséquent, Coagadex ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

### Allaitement

En raison de la rareté du déficit héréditaire en facteur X, il n'existe pas de données sur l'utilisation de Coagadex au cours de la grossesse et de l'allaitement. Par conséquent, Coagadex ne doit être utilisé au cours de l'allaitement qu'en cas d'absolue nécessité.

### Fertilité

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec Coagadex.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Coagadex n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables qui sont survenues à la fréquence la plus élevée étaient un érythème au site de perfusion, une douleur au niveau du site de perfusion, de la fatigue et des dorsalgies.

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure angioedème, sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisée, maux de tête, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées au cours du traitement d'autres

hémophilies et dans certains cas, ont pu évoluer vers une anaphylaxie sévère (incluant un choc). Des réactions d'hypersensibilité, des réactions allergiques et des anaphylaxies n'ont pas été rapportées dans les études cliniques avec Coagadex.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques impliquant 27 patients traités par Coagadex. Les fréquences ont été évaluées conformément à la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Les fréquences correspondant à peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

#### **Tableau des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site de perfusion Douleur au site de perfusion Fatigue	Fréquent

#### Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants sont supposées être identiques à celles des adultes (voir rubrique 5.1).

Pour les informations sur la sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Un cas de surdosage accidentel a été rapporté dans les essais cliniques, dans lequel un sujet a reçu environ 80 UI/kg de Coagadex pour le traitement d'une hémorragie. Aucun effet indésirable n'a été rapporté en rapport avec ce surdosage. En cas de surdosage toutefois, il existe une possibilité de thromboembolie, probablement due à une diminution du taux de prothrombine en dessous des valeurs normales. Une évaluation clinique attentive par un médecin expérimenté, avec ou sans utilisation du score de Wells, bilan d'hémostase et imagerie appropriée par échographie, est recommandé. Le traitement d'une TVP confirmée ou suspectée doit suivre les procédures habituelles, mais avec une surveillance du taux de FX.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, vitamine K et autres hémostatiques, facteur X de coagulation, Code ATC : B02BD13.

#### Mécanisme d'action

Le facteur X est un zymogène inactif, qui peut être activé par le facteur IXa (via la voie intrinsèque) ou par le facteur VIIa (via la voie extrinsèque). La forme inactive du facteur X est convertie en forme active (facteur Xa) par le clivage d'un peptide de 52 résidus de la chaîne lourde. Le facteur Xa s'associe au

facteur Va sur les phospholipides de surface pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine en présence d'ions calcium. La thrombine agit alors sur le fibrinogène soluble et le facteur XIII pour former un caillot de fibrine réticulée.

#### Effets pharmacodynamiques

Coagadex est dérivé du plasma humain et utilisé comme substitut du facteur X de coagulation existant à l'état naturel chez des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

#### Efficacité clinique

Dans un essai clinique multicentrique, en ouvert, non randomisé visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Coagadex, 16 patients (âgés de 12 ans et plus) atteints d'un déficit héréditaire en facteur X modéré à sévère (FX:C < 5 UI/dl) ont reçu une dose de 25 UI/kg de Coagadex pour traiter des épisodes hémorragiques spontanés, traumatiques et ménorragiques.

L'efficacité de Coagadex dans le traitement des épisodes hémorragiques a été évaluée par le patient et/ou l'investigateur pour chaque nouvel épisode hémorragique, à l'aide d'une échelle d'évaluation ordinale prédéfinie spécifique des hémorragies avec les scores suivants : excellent, bon, médiocre et non évaluable. Sur les 208 épisodes hémorragiques traités par Coagadex, 187 épisodes hémorragiques chez 15 patients ont été évalués sur le plan de l'efficacité. Quatre-vingt dix-huit (53 %) étaient des épisodes hémorragiques majeurs, et 88 (47 %) des hémorragies mineures (une hémorragie n'a pas été évaluée). Coagadex a été jugé bon (7 %) ou excellent (91 %) dans 98 % des épisodes hémorragiques traités. Sur les 187 épisodes hémorragiques de l'analyse d'efficacité, 155 hémorragies (83 %) ont été traitées par une seule perfusion, 28 hémorragies (15 %) par deux perfusions, 3 hémorragies (2 %) par trois perfusions et 1 hémorragie (0,5 %) par quatre perfusions. La dose moyenne par perfusion et la dose totale de Coagadex étaient de 25,4 UI/kg et 30,4 UI/kg, respectivement. Quatre épisodes hémorragiques chez deux patients ont été considérés comme des échecs thérapeutiques. La dose recommandée de 25 UI/kg de Coagadex pour traiter une hémorragie a été maintenue au cours de l'étude pour 14 des 16 patients. Les deux autres patients ont utilisé des doses allant jusqu'à 30 UI/kg et 33 UI/kg.

Au total, 184 perfusions de Coagadex ont été administrées en préventif. Une prophylaxie de routine a été utilisée par deux patients. Un patient, âgé de 58 ans, a utilisé 28 UI/kg une fois par semaine pendant 8 semaines et, ensuite, 25 UI/kg toutes les 2 semaines pendant plus de 5 mois. L'autre patient, âgé de 22 ans, a utilisé 24,6 UI/kg une fois par semaine pendant 8,5 mois. Aucun des patients n'a eu une hémorragie pendant ces périodes.

#### Prophylaxie des épisodes hémorragiques

Le troisième essai visait à évaluer l'utilisation de Coagadex en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez neuf enfants âgés de moins de 12 ans. L'âge moyen était de 7,3 ans (intervalle de 2,6 à 11,9 ans). Huit patients présentaient un déficit en FX sévère, l'autre un déficit modéré. Quatre patients étaient âgés de 0 à 5 ans et cinq étaient âgés de 6 à 11 ans. La prophylaxie de routine était débutée à des doses unitaires de 40 à 50 UI/kg et pendant les six premières semaines, les concentrations résiduelles de facteur X étaient mesurées pour ajuster le schéma posologique afin de maintenir une concentration minimale d'au moins 5 UI/dl. Au total, 537 perfusions prophylactiques (moyenne ; 59,7 par patient) ont été administrées. La dose prophylactique moyenne par perfusion par patient était de 39,60 UI/kg (moyenne : 38,76 UI/kg) et la dose prophylactique allait de 18,0 à 47,3 UI/kg. Les doses médiane et moyenne par perfusion chez les quatre enfants âgés de moins de 6 ans étaient toutes deux de 40,1 UI/kg (IC à 95 % ; 30,70 ; 49,57) et chez les cinq enfants âgés de 6 à 11 ans, la dose médiane était de 39,6 UI/kg et la dose moyenne de 37,7 UI/kg (IC à 95 % : 23,42 ; 51,91). L'intervalle posologique médian chez les neuf enfants était de 3 jours (intervalle de 2 à 8 jours). Six enfants (66,7 %) sont restés exempts d'hémorragies pendant la prophylaxie de routine. Trois enfants (33,3 %), un dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans et deux dans la tranche d'âge de 6 à 11 ans, ont présenté un total de 10 épisodes hémorragiques dus à des épistaxis, un traumatisme ou des ménorragies. Ils ont tous été traités par une perfusion unique de Coagadex ; les doses moyenne et médiane étaient de 31,7 UI/kg (intervalle de 24,6 à 38,8 UI/kg) et chez tous les patients, l'efficacité évaluée était rapportée



comme excellente. Il n'a pas été observé d'effets indésirables dans cet essai mené chez des enfants âgés de moins de 12 ans.

### Hémostase chirurgicale

La sécurité et l'efficacité de Coagadex pour la prise en charge péri-opératoire a été évaluée chez cinq patients âgés de 14 à 59 ans atteints d'une maladie légère (n = 2), modérée (n = 1), et sévère (n = 2), qui ont subi au total sept interventions chirurgicales.

Pour toutes les interventions chirurgicales, Coagadex a été évalué comme excellent (aucune hémorragie post-opératoire, aucun besoin transfusionnel, et la perte de sang n'a pas été supérieure à « ce qui était prévu ») pour contrôler la perte de sang pendant et après la chirurgie. Pour la chirurgie majeure, un nombre médian de 13 perfusions (intervalle de 2 à 15 perfusions) et une dose cumulée médiane de 181 UI/kg (intervalle de 45 à 210 UI/kg) ont été nécessaires pour maintenir l'hémostase. Pour la chirurgie mineure, un nombre médian de 2,5 perfusions (intervalle de 1 à 4 perfusions) et une dose cumulée médiane de 89 UI/kg (intervalle de 51 à 127 UI/kg) ont été utilisés pour maintenir l'hémostase.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Dans une étude clinique évaluant Coagadex réalisée chez des sujets atteints d'un déficit en facteur X sévère ou modéré (taux de référence de FX:C <5 UI/dl), la pharmacocinétique de Coagadex a été évaluée chez 16 patients après l'administration d'une dose nominale de 25 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) ont été calculés à partir des mesures de l'activité plasmatique du facteur X:C (dosage chronométrique en un temps) après soustraction de la valeur pré-dose. La combinaison des valeurs de récupération incrémentielle pour le FX:C obtenues à la visite de référence (n = 16) et de l'évaluation répétée de la PK (n = 15) a donné une moyenne géométrique globale de récupération incrémentielle de 2,07 UI/dl par UI/kg administrée (n = 13). L'exposition systémique au FX:C lors de la visite d'évaluation répétée de la PK (au moins 6 mois après) était équivalente à celle de la visite de référence, puisque les rapports évaluation répétée/référence pour tous les paramètres PK se situaient dans un intervalle de 90 % à 110 %.

La récupération incrémentielle moyenne (CV %) était de 2,08 (18,1). La concentration plasmatique maximale moyenne ( $C_{max}$ ) (CV %) était de 0,504 (17,2) UI/ml.

La moyenne de l'aire sous la courbe (AUC<sub>0-144h</sub>) (CV %) était de 17,1 (21,0) UI.h/ml.

Le facteur X de coagulation humain est en grande partie retenu dans le compartiment vasculaire : le volume de distribution apparent moyen ( $V_{ss}$ ) était de 56,3 (24,0) ml/kg.

La demi-vie moyenne (CV %) du facteur X de coagulation humain était de 30,3 (22,8) h et la clairance de 1,35 (21,7) ml/kg/h.

### Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée mais aucun effet du sexe ou de la fonction rénale sur le profil pharmacocinétique du Coagadex n'est attendu.

### Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée mais aucun effet du sexe ou de la fonction hépatique sur le profil pharmacocinétique du Coagadex n'est attendu.

### Sujets âgés

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée mais aucun effet de l'âge sur le profil pharmacocinétique du Coagadex n'est attendu.

### Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des enfants âgés de moins de 12 ans. Dans l'étude menée chez des enfants (voir rubrique 5.1), la récupération incrémentielle a été mesurée 30 minutes (RI<sub>30min</sub>) après la première dose et après la dernière dose administrée dans l'étude (environ 6 mois plus tard) (voir rubrique 5.1). La combinaison des valeurs de RI<sub>30min</sub> pour le FX:C obtenues à la visite de référence (n = 9) et de l'évaluation répétée de la PK (n = 9) a donné une moyenne géométrique globale

de récupération incrémentielle de 1,74 UI/dl (intervalle de 1,3 à 2,2 UI/dl) par UI/kg administrée (n = 9). La moyenne géométrique de récupération incrémentielle à 30 minutes était de 1,91 UI/dl (intervalle de 1,6 à 2,2 UI/dl) par UI/kg dans le sous-groupe d'enfants âgés de 6 à 11 ans (n = 5) et de 1,53 UI/dl (intervalle de 1,3 à 1,8 UI/dl) par UI/kg dans le sous-groupe d'enfants les plus jeunes, âgés de 0 à 5 ans (n = 4).

Les taux minimaux de FX:C ont été mesurés pendant les six premières semaines de l'étude pour personnaliser le schéma posologique et maintenir une concentration minimale d'au moins 5 UI/dl. Pendant la phase d'ajustement de la posologie, deux valeurs de taux minimal étaient  $\leq 5$  UI/dl, mais aucune valeur n'a été inférieure à ce seuil par la suite.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de thrombogénicité, de tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été réalisée puisque le facteur X de coagulation humaine (contenu dans Coagadex) est une protéine endogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Acide citrique

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Phosphate disodique dihydraté

Chlorure de sodium

Saccharose

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Le produit doit être uniquement reconstitué à l'aide du dispositif Mix2Vial qui est fourni dans la boîte (voir rubrique 6.6).

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, il a été démontré que la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation était de 1 heure à température ambiante (jusqu'à 25 °C +/- 2 °C).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Conditionnement primaire :

Flacon de poudre : 250 UI ou 500 UI de facteur X de coagulation humaine dans un flacon en verre de type I, avec un bouchon en caoutchouc halobutyle, recouvert d'une capsule en aluminium laqué avec un opercule en polypropylène.

Flacon de solvant : 2,5 ml ou 5 ml de solution dans un flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc halobutyle protégé par une capsule.

Dispositif de transfert (Mix2Vial).

### Présentations

Coagadex 250 UI

1 flacon de 250 UI de facteur X de coagulation humaine, poudre pour solution injectable

1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables

1 dispositif de transfert (Mix2Vial)

Coagadex 500 UI

1 flacon de 500 UI de facteur X de coagulation humaine, poudre pour solution injectable

1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables

1 dispositif de transfert (Mix2Vial)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre ne doit être reconstituée qu'avec l'eau pour préparations injectables fournie dans la boîte. Les présentations 250 UI et 500 UI doivent être reconstituées avec 2,5 ml et 5 ml d'eau pour préparations injectables, respectivement.

Ne pas utiliser l'eau pour préparations injectables en cas de présence de particules visibles.

Les flacons doivent être amenés à température ambiante (inférieure à 30 °C) avant d'enlever le capuchon à déclic du flacon de poudre.



**Étape 1 :** Enlever la capsule du flacon de poudre et nettoyer le dessus du bouchon avec un tampon imbibé d'alcool. Répéter cette étape pour le flacon de solvant. Retirer la partie supérieure de l'emballage du dispositif de transfert mais laisser le dispositif dans l'emballage.



**Étape 2 :** Placer l'extrémité bleue du dispositif de transfert sur le flacon de solvant et l'enfoncer jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon en caoutchouc et appuyer. Enlever l'emballage plastique externe du dispositif de transfert et le jeter, en prenant soin de ne pas toucher l'extrémité exposée du dispositif.



**Étape 3 :** Retourner le flacon de solvant avec le dispositif de transfert encore attaché.

Placer l'extrémité transparente du dispositif de transfert sur le flacon de poudre et l'enfoncer jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon en caoutchouc et appuyer.



**Étape 4 :** Le solvant sera aspiré dans le flacon de poudre grâce au vide contenu dans le flacon. Agiter doucement par un mouvement de rotation pour garantir que la poudre est soigneusement mélangée. Ne pas secouer le flacon. Une solution incolore limpide ou légèrement opalescente doit être obtenue, généralement en moins de 1 minute (5 minutes au maximum).



**Étape 5 :** Séparer le flacon vide de solvant et la partie bleue du dispositif de transfert de la partie transparente en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. En utilisant une seringue vide (non fournie dans la boîte de Coagadex), aspirer de l'air dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au volume d'eau ajouté à l'étape 4. Connecter la seringue sur la partie transparente du dispositif de transfert et injecter l'air dans le flacon.



**Étape 6 :** Retourner immédiatement le flacon de solution qui sera aspirée dans la seringue. Déconnecter la seringue remplie du dispositif. Suivre les procédures normales de sécurité pour l'administration du médicament.

**Remarque :** Si vous avez besoin de plus d'un flacon pour obtenir la dose, répéter les étapes 1 à 6 pour prélever la solution dans le flacon avec la même seringue.

Le dispositif de transfert fourni avec le produit est stérile et ne peut pas être utilisé plus d'une fois. À la fin du processus de reconstitution, le dispositif de transfert doit être jeté dans le « collecteur pour objets tranchants ».

La solution doit être incolore, limpide ou légèrement opalescente lors de l'administration. Ne pas utiliser les solutions si elles sont troubles ou contiennent des dépôts. Il est nécessaire de contrôler visuellement les produits reconstitués pour rechercher la présence de particules en suspension et de coloration avant administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 mars 2016  
Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Bio Products Laboratory Limited  
Dagger Lane,  
Elstree,  
Borehamwood,  
WD6 3BX,  
Royaume-Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation

de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 250 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Coagadex 250 UI poudre et solvant pour solution injectable  
facteur X de coagulation humain

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Facteur X de coagulation humain 250 UI, environ 100 UI/ml

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également :

Flacon de poudre : acide citrique, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, saccharose.

Flacon de solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque boîte contient :

1 flacon de poudre

1 dispositif de transfert

1 flacon de solvant de 2,5 ml d'eau pour préparation injectables

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans l'heure suivant la reconstitution du produit.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1087/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

coagadex 250 ui

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 250 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Coagadex 250 UI poudre pour solution injectable  
facteur X de coagulation humain

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie IV après reconstitution

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

250 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT 2,5 ml**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2,5 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 500 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Coagadex 500 UI poudre et solvant pour solution injectable  
facteur X de coagulation humain

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Facteur X de coagulation humain 500 UI, environ 100 UI/ml

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également :

Flacon de poudre : acide citrique, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, saccharose.

Flacon de solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Chaque boîte contient :

1 flacon de poudre

1 dispositif de transfert

1 flacon de solvant de 5 ml d'eau pour préparations injectables

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans l'heure suivant la reconstitution du produit.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1087/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

coagadex 500 ui

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.



**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 500 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Coagadex 500 UI poudre pour solution injectable  
facteur X de coagulation humain

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie IV après reconstitution

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT 5 ml**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Coagadex 250 UI poudre et solvant pour solution injectable Coagadex 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

facteur X de coagulation humain

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Coagadex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Coagadex
3. Comment utiliser Coagadex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Coagadex
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Coagadex et dans quel cas est-il utilisé**

Coagadex est un concentré de facteur X de coagulation sanguine humaine, une protéine qui est nécessaire pour la coagulation du sang. Le facteur X dans Coagadex est extrait du plasma humain (le liquide du sang). Il est utilisé pour traiter et prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'un déficit congénital en facteur X, notamment lors d'une opération chirurgicale.

Les patients atteints d'un déficit en facteur X n'ont pas suffisamment de facteur X pour que leur sang coagule correctement, ce qui entraîne des hémorragies excessives. Coagadex remplace le facteur X manquant et permet au sang de coaguler normalement.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Coagadex**

##### **N'utilisez jamais Coagadex :**

- si vous êtes allergique au facteur X de coagulation humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez que cela s'applique dans votre cas.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Coagadex.

- si vous avez une hémorragie plus importante ou plus longue qu'habituellement et que celle-ci ne cesse pas après une injection de Coagadex,
- si vous prenez un médicament destiné à empêcher la formation de caillots sanguins, qui agit en inhibant (« bloquant ») le facteur Xa de coagulation. Ce type de médicaments peut empêcher Coagadex d'agir.

Certains patients ayant un faible taux de facteur X peuvent développer des inhibiteurs (anticorps) du facteur X pendant le traitement. Cela veut dire que le traitement ne fonctionnera pas correctement. Votre médecin vérifiera régulièrement le développement de ces anticorps, plus particulièrement avant une opération. Avant et après un traitement avec ce médicament, et plus précisément au cours de la première

partie du traitement, votre médecin effectuera probablement des tests pour vérifier le taux de facteur X dans votre sang.

### **Absence de virus dans les produits sanguins**

Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place pour prévenir la transmission d'infections aux receveurs. Celles-ci comprennent :

- une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma afin d'exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections,
- le contrôle du plasma donné pour rechercher la présence de virus/d'infections,
- l'inclusion dans le procédé de traitement du sang ou du plasma d'étapes capables d'inactiver ou d'éliminer les virus.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus suivants : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C et parvovirus B19. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux.

Il est fortement recommandé que chaque fois que vous recevez une dose de Coagadex, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin d'assurer la traçabilité des lots utilisés.

Votre médecin peut recommander d'envisager une vaccination contre les hépatites A et B si vous recevez régulièrement ou de façon répétée des produits contenant du facteur X humain dérivés du plasma.

### **Enfants et adolescents**

Les avertissements et précautions énumérées pour les adultes s'appliquent aux enfants (âgés de 2 à 11 ans) et aux adolescents (âgés de 12 à 18 ans).

### **Autres médicaments et Coagadex**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'existe aucun effet connu de ce médicament sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

### **Coagadex contient du sodium**

Ce médicament contient jusqu'à 9,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par millilitre de solution. Cela équivaut à 0,0046 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment utiliser Coagadex**

Votre traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hémorragiques.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Coagadex doit être injecté directement dans une veine. Avant de vous injecter ce médicament à domicile, vous devez recevoir une formation par un professionnel de santé sur la manière de procéder.

Votre médecin vous indiquera la dose de médicament que vous devez utiliser, quand l'utiliser et combien de temps. Votre médecin vous indiquera généralement votre dose en termes de nombre de flacons entiers qui fournissent la dose qui vous convient le mieux. Il ne faut pas administrer plus de 60 UI/kg par jour, quelle que soit la tranche d'âge.

### Utilisation chez les adultes

#### **Quelle est la quantité de Coagadex à administrer pour traiter une hémorragie ou prévenir une hémorragie future ?**

Votre médecin déterminera la quantité de Coagadex à administrer pour le traitement ou la prévention d'hémorragies ; la dose nécessaire dépendra de votre taux sanguin normal de facteur X.

#### **Quelle quantité est administrée avant, pendant et après une intervention chirurgicale majeure ?**

**Avant :** la dose de Coagadex utilisée doit être suffisante pour augmenter le taux sanguin de facteur X à une valeur comprise entre 70 et 90 unités/dl. La dose dont vous avez besoin dépendra de votre taux sanguin normal de facteur X et sera calculée par votre médecin.

**Après :** au cours des premiers jours suivant l'opération, votre concentration plasmatique de facteur X sera contrôlée régulièrement. Il est recommandé que votre taux sanguin de facteur X reste supérieur à 50 unités/dl. La dose dont vous aurez besoin sera calculée par votre médecin.

Si votre concentration sanguine en facteur X est trop basse (elle sera vérifiée par votre médecin), ou si elle diminue plus rapidement que prévu, un inhibiteur du facteur X peut être présent, empêchant l'action correcte du médicament. Votre médecin vous prescrira des analyses biologiques appropriées pour vérifier si c'est le cas.

#### **Quelle quantité est administrée régulièrement pour la prévention à long terme des hémorragies ?**

Votre médecin décidera si cette utilisation vous convient, et si cela est le cas, de la dose appropriée.

### Utilisation chez les enfants et les adolescents

Votre médecin vous recommandera la dose qui vous convient ou qui convient à votre enfant. En général, les doses pour les enfants âgés de moins de 12 ans sont plus élevées que les doses pour les adolescents et les adultes. Pour les adolescents, les doses sont similaires aux doses pour les adultes.

#### **Quand injecter Coagadex ?**

- Le médicament doit être injecté dès la survenue du premier signe d'hémorragie.
- L'injection doit être renouvelée si nécessaire pour stopper l'hémorragie.
- Chaque hémorragie doit être évaluée selon sa gravité.
- Si vous utilisez ce médicament pour la première fois, vous le ferez sous la surveillance de votre médecin.

#### **Reconstitution du médicament avant utilisation**

Le médicament doit être dissous **uniquement** avec le solvant stérilisé fourni avec le produit.

Quantité de Coagadex	Volume de solvant
250 UI	2,5 ml
500 UI	5 ml

Coagadex est fourni avec la quantité de solvant mentionnée dans le tableau.

Ce médicament peut être dissous en utilisant le dispositif de transfert Mix2Vial sans aiguille inclus dans chaque boîte.

Amenez les flacons de Coagadex à température ambiante avant de les mélanger.

Préparez le médicament en suivant les indications suivantes :



### Étape 1

- Enlevez la capsule du flacon de poudre et nettoyez le dessus du bouchon avec un tampon imbibé d'alcool.
- Répétez cette étape avec le flacon de solvant.
- Retirez la partie supérieure de l'emballage du dispositif de transfert mais laissez le dispositif dans son emballage.



### Étape 2

- Placez l'extrémité bleue du dispositif de transfert sur le flacon de solvant et l'enfoncer jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon en caoutchouc et se positionne.
- Enlevez l'emballage plastique externe du dispositif de transfert et jetez-le, en prenant soin de ne pas toucher l'extrémité exposée du dispositif.



### Étape 3

- Retournez le flacon de solvant avec le dispositif encore attaché.
- Placez l'extrémité transparente du dispositif de transfert sur le flacon de poudre et enfoncez-le jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon en caoutchouc et se positionne.



### Étape 4

- Le solvant sera aspiré dans le flacon de poudre grâce au vide contenu dans le flacon.
- Agitez doucement par un mouvement de rotation pour vous assurer que la poudre est complètement mélangée. Ne secouez pas le flacon.
- Une solution incolore transparente ou légèrement nacrée doit être obtenue, généralement en environ 1 minute (5 minutes au maximum).



### Étape 5

- Séparez le flacon vide de solvant et la partie bleue du dispositif de transfert de la partie transparente en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- En utilisant une seringue vide (non fournie dans la boîte de Coagadex), aspirez de l'air dans la seringue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondant au volume d'eau pour préparations injectable nécessaire ajouté à l'étape 4.
- Connectez la seringue sur la partie transparente du dispositif de transfert et injectez l'air dans le flacon.





### Étape 6

- Retournez immédiatement le flacon de solution qui sera aspirée dans la seringue.
- Déconnectez la seringue remplie du dispositif.
- Le produit est désormais prêt à l'emploi. Suivez les procédures normales de sécurité pour l'administration. Assurez-vous de bien utiliser le produit dans l'heure suivant sa préparation.

Ne pas utiliser ce médicament :

- si le solvant n'est pas aspiré dans le flacon (cela indique l'absence de vide dans le flacon, donc la poudre ne doit pas être utilisée).
- si la poudre dissoute et le solvant forment un gel ou un caillot (si cela se produit, veuillez le signaler à un professionnel de santé, en mentionnant le numéro de lot imprimé sur le flacon).

### Si vous avez utilisé plus de Coagadex que vous n'auriez dû

Si vous vous administrez une dose de ce médicament supérieure à celle prescrite par votre médecin, il est possible qu'un caillot sanguin se développe. Si vous pensez que vous utilisez trop de produit, arrêtez l'injection et parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Si vous savez que vous avez utilisé trop de produit, parlez-en le plus rapidement possible à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### Si vous oubliez d'utiliser Coagadex

Ne vous administrez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Injectez votre dose normale dès que vous vous en souvenez puis continuez la posologie selon les instructions de votre médecin.

### Si vous arrêtez d'utiliser Coagadex

Consultez toujours votre médecin avant de décider d'arrêter votre traitement.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité) sont survenues rarement dans le traitement de troubles hémorragiques avec des médicaments similaires (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000) et ont parfois entraîné un choc. Les signes de ces réactions peuvent inclure entre autres : éruption cutanée (y compris urticaire), fourmillement, bouffées de chaleur, nausée, vomissements, mal de tête, toux, respiration sifflante, oppression thoracique, frissons, palpitations, vertiges, léthargie, agitation, visage gonflé, gorge serrée, inconfort sur le site d'injection.

Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'utilisation de Coagadex.

### Fréquents (pouvant toucher 1 personne sur 10) :

- douleur ou rougeur sur le site d'injection
- fatigue
- mal de dos

## **Effets indésirables chez les enfants et les adolescents**

Il est attendu que les effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Coagadex**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des petites particules dans le produit dissout. Coagadex doit être utilisé dans l'heure suivant la préparation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre centre de traitement vous fournira un récipient spécial pour jeter toute solution restante, toutes les seringues, toutes les aiguilles utilisées et tous les flacons vides. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Coagadex**

- La substance active est le facteur X de coagulation humain. Un flacon contient respectivement 250 UI ou 500 UI de facteur X de coagulation humain.
- Les autres composants sont : acide citrique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et saccharose (voir rubrique 2 pour de plus amples informations sur les composants).
- Solvant : eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Coagadex et contenu de l'emballage extérieur**

Coagadex est une poudre blanche ou blanchâtre conditionnée en quantité de 250 UI et 500 UI. Après avoir été préparée, la solution est incolore, transparente ou légèrement nacrée (opalescente). Avant de procéder à l'injection, observez la solution. Si la solution est trouble ou contient des particules, ne l'utilisez pas.

Un dispositif de transfert appelé Mix2Vial est également fourni.

### Contenu de la boîte de 250 UI

1 flacon de 250 UI de poudre  
1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables  
1 dispositif de transfert (Mix2Vial)

Contenu de la boîte de 500 UI

1 flacon de 500 UI de poudre  
1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables  
1 dispositif de transfert (Mix2Vial)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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  
Tfl: +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**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.