

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coagadex 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Coagadex 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Coagadex 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 250 IE humane coagulatiefactor X.

Coagadex bevat ongeveer 100 IE/ml humane coagulatiefactor X na reconstitutie met 2,5 ml gesteriliseerd water voor injectie.

Coagadex 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke flacon bevat nominaal 500 IE humane coagulatiefactor X.

Coagadex bevat ongeveer 100 IE/ml humane coagulatiefactor X na reconstitutie met 5 ml gesteriliseerd water voor injectie.

Vervaardigd uit plasma van menselijke donoren.

Hulpstoffen met bekend effect:

Coagadex bevat maximaal 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Flaconlacon met wit of vaalwit poeder.

Flacon met helder kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Coagadex is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met erfelijke factor X-deficiëntie voor de behandeling en profylaxe van bloedingsepisodes en voor perioperatieve behandeling.

Coagadex is geïndiceerd voor gebruik bij alle leeftijdsgroepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van zeldzame bloedingsstoornissen.

Dosering

De dosis en duur van de behandeling zijn afhankelijk van de ernst van de factor X-deficiëntie (d.w.z. de factor X uitgangswaarde van de patiënt), van de locatie en de mate van de bloeding en de klinische

toestand van de patiënt. Zorgvuldige controle van vervangende therapie is met name belangrijk in geval van grote chirurgische ingrepen of levensbedreigende bloedingsepisodes.

In elke leeftijdsgroep mag niet meer dan 60 IE/kg per dag worden toegediend.

Bij volwassenen en adolescenten van ten minste 12 jaar kan de verwachte *in vivo* piekstijging van het factor X-niveau uitgedrukt in IE/dl (of % van normaal) geschat worden met behulp van de volgende formule:

Dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor X-verhoging (IE/dl of % van normaal) x 0,5

OF

Verhoging in factor X-niveau (IE/dl of % van normaal) = [totale dosis (IE)/lichaamsgewicht (kg)] x 2

De volgende voorbeelden gaan uit van een factor X uitgangswaarde van de patiënt < 1 IE/dl:

1. Een dosis van 2000 IE Coagadex die wordt toegediend aan een patiënt die 70 kg weegt, zal waarschijnlijk leiden tot een piekstijging van factor X na de infusie van $2000 \times \{[2 \text{ IE/dl}]/[1 \text{ IE/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ IE/dl}$ (d.w.z. 57 % van normaal)
2. Er is een piek van factor X van 90% van normaal vereist voor een patiënt van 70 kg. In deze situatie is de passende dosis:

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ IE/dl} / \{[2 \text{ IE/dl}]/[1 \text{ IE/kg}]\} = 3150 \text{ IE.}$$

De dosis en frequentie moeten worden gebaseerd op de individuele klinische respons. Patiënten kunnen verschillen vertonen in farmacokinetische eigenschappen (d.w.z. halfwaardetijd, *in vivo* herstel) en klinische respons op Coagadex. Hoewel de dosis geschat kan worden door middel van de bovengenoemde berekeningen, moeten indien mogelijk passende laboratoriumtesten worden uitgevoerd zoals seriële factor X-testen, als richtlijn voor dosisaanpassingen.

Controle van bloedingsepisodes

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar of ouder voor behandeling van bloedingsepisodes: 25 IE/kg Coagadex moet worden geïnjecteerd bij de eerste tekenen van bloeding of vlak voor het verwachte begin van menstruele bloeding. Herhaal met intervallen van 24 uur tot de bloeding stopt. De ernst van elke afzonderlijke bloeding moet individueel worden beoordeeld.

Voor secundaire profylaxe van opnieuw optreden van bloedingen of kortetermijnprofylaxe voorafgaand aan geanticipeerde lichamelijke inspanning of tandartsbezoek: 25 IE/kg Coagadex moet worden geïnjecteerd en herhaal indien nodig.

Gewone profylaxe van bloedingsepisodes

Vanwege de variabiliteit bij één patiënt en tussen meerdere patiënten wordt aanbevolen dalniveaus van factor X in het bloed regelmatig te controleren, met name in de eerste weken van de behandeling of na wijzigingen van de dosis. Het dosisschema dient te worden aangepast aan de klinische respons en dalniveaus van factor X van ten minste 5 IE/dl.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Coagadex voor lange perioden van profylaxe bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gewone profylaxe bij pediatrie patiënten in de leeftijd van > 12 tot < 18 jaar. 25 IE/kg tweemaal per week is de voorgestelde aanvangsdosis voor profylaxe bij patiënten > 12 jaar, waarbij dosisniveaus en doseringsintervallen moeten worden aangepast als dit klinisch geïndiceerd is. Afhankelijk van de individuele klinische respons kunnen langere intervallen, bijvoorbeeld eenmaal per week, toereikend zijn (zie rubriek 5.1).

Perioperatieve behandeling (volwassenen en adolescenten van ten minste 12 jaar oud)

Preoperatief: bereken de dosis Coagadex om de plasmafactor X-niveaus te verhogen tot 70-90 IE/dl. De zorgvuldige controle van de dosis en de duur van de behandeling zijn met name belangrijk in geval van zware chirurgische ingrepen.

$$\text{Vereiste dosis (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor X-stijging (IE/dl)} \times 0,5$$

De gewenste factor X-stijging is het verschil tussen het plasmafactor X-niveau van de patiënt en het gewenste niveau, en op basis van het waargenomen herstel van 2 IE/dl per IE/kg.

Voorbeeld: om het plasmafactor X-niveau te laten stijgen van 15 IE/dl naar 90 IE/dl bij een patiënt met een gewicht van 70 kg, is de passende dosis:

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

Postoperatief: toedienen zoals nodig om de plasmafactor X-niveaus op een minimum van 50 IE/dl te houden tot de patiënt niet langer het risico op een bloeding door de chirurgische ingreep loopt.

Het is aanbevolen om voor en na de operatie de plasmafactor X-niveaus van elke patiënt na de infusie te meten, om er zich van te verzekeren dat de hemostatische niveaus zijn bereikt en worden behouden.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Voor 'zo nodig'-controle van bloedingen bij kinderen jonger dan 12 jaar: 30 IE/kg Coagadex moet worden geïnjecteerd bij de eerste tekenen van bloeding. Herhaal met intervallen van 24 uur tot de bloeding stopt. De ernst van elke afzonderlijke bloeding moet individueel worden beoordeeld.

Voor secundaire profylaxe van opnieuw optreden van bloedingen of kortetermijnprofylaxe voorafgaand aan geanticepeerde lichamelijke inspanning of tandartsbezoek: 30 IE/kg Coagadex moet worden geïnjecteerd en herhaal indien nodig.

Voor gewone profylaxe van bloedingsepisodes bij kinderen jonger dan 12 jaar: 40 IE/kg tweemaal per week. Vanwege de variabiliteit bij één patiënt en tussen meerdere patiënten wordt aanbevolen dalniveaus van factor X in bloed regelmatig te controleren, met name in de eerste weken van de behandeling of na wijzigingen van de dosis. Het dosisschema dient te worden aangepast aan de klinische respons en dalniveaus van factor X van ten minste 5 IE/dl. Het is mogelijk dat sommige patiënten de gewenste dalniveaus voor factor X bereiken met een profylactische behandeling van eenmaal per week (zie rubriek 5.1).

Voor perioperatieve behandeling bij kinderen jonger dan 12 jaar: preoperatief: bereken de dosis Coagadex om de plasmafactor X-niveaus te verhogen tot 70-90 IE/dl. De zorgvuldige controle van de dosis en de duur van de behandeling zijn met name belangrijk in geval van zware chirurgische ingrepen.

De verwachte *in vivo* piekstijging van het factor X-niveau uitgedrukt in IE/dl (of % van normaal) kan geschat worden met behulp van de volgende formule:

$$\text{Dosis (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor X-verhoging (IE/dl of \% van normaal)} \times 0,6$$

OF

Verhoging in factor X-niveau (IE/dl of % van normaal) = [totale dosis (IE)/lichaamsgewicht (kg)] x 1,7

Postoperatief: dosis toedienen zoals nodig om de plasmafactor X-niveaus op een minimum van 50 IE/dl te houden tot de patiënt niet langer het risico op een bloeding door de chirurgische ingreep loopt.

Het is aanbevolen om voor en na de operatie de plasmafactor X-niveaus van elke patiënt na de infusie te meten, om er zich van te verzekeren dat de hemostatische niveaus zijn bereikt en worden behouden.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Na reconstitutie moet het product intraveneus toegediend worden met een voorgestelde snelheid van 10 ml/min, maar niet sneller dan 20 ml/min.

Voor de toediening thuis moet de patiënt de juiste training krijgen en op regelmatige tijdstippen worden beoordeeld.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden. Coagadex bevat sporen van andere humane eiwitten dan factor X. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem, ontsteking op de infusieplaats (bijv. brandend gevoel, stekend gevoel, erytheem), rillingen, hoesten, duizeligheid, koorts, rood worden van het gezicht, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, spier- en botpijn, misselijkheid, pruritus, huiduitslag, rusteloosheid, tachycardie, benauwd gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling. Indien een van deze symptomen optreedt, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het product onmiddellijk te stoppen en contact op te nemen met hun arts. In geval van shock moeten de huidige medische standaarden voor de behandeling van shock worden nageleefd.

Remmers

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) van factor X is een mogelijke complicatie bij de behandeling van personen met factor X-deficiëntie.

Over het algemeen moeten patiënten die behandeld worden met humane coagulatiefactor X, zorgvuldig worden gemonitord op de ontwikkeling van remmers door passende klinische observatie en laboratoriumtesten. Als de verwachte niveaus voor factor X-activiteit niet worden gehaald of als bloedingen niet met de verwachte dosis onder controle worden gebracht, moet een test worden uitgevoerd om de concentratie van de factor X-remmer te meten.

Factor Xa-remmers

De werking van Coagadex wordt waarschijnlijk geneutraliseerd door, directe of indirecte, factor X-remmers. Deze antitrombotica mogen niet worden gebruikt bij patiënten met factor X-deficiëntie. Coagadex mag niet worden gebruikt als antidotum voor de effecten van directe orale anticoagulantia (DOAC's) bij patiënten zonder factor X-deficiëntie.

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties te vermijden als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die gemaakt worden van menselijk bloed of plasma zijn onder andere de selectie van donoren, de screening van individuele donaties en plasmapools voor specifieke infectiemarkers, en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen gemaakt van menselijk bloed of plasma het risico op de overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De getroffen maatregelen worden als doeltreffend beschouwd voor ingekapselde virussen, zoals het hiv, het HBV en het HCV, en voor de niet-ingekapselde virussen HAV en het parvovirus B19.

Vaccinatie tegen hepatitis A en B bij patiënten die regelmatig of herhaaldelijk van menselijk plasma afgeleide factor X-producten krijgen, kan geboden zijn.

Natriumgehalte

Coagadex bevat maximaal 9,2 mg natrium per ml gereconstitueerde oplossing, overeenkomend met 0,0046% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van Coagadex wordt waarschijnlijk geneutraliseerd door directe of indirecte factor X-remmers (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vanwege de zeldzaamheid van erfelijke factor X-deficiëntie zijn er geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Coagadex bij zwangere vrouwen. Coagadex kan tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Vanwege de zeldzaamheid van erfelijke factor X-deficiëntie zijn er geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Coagadex tijdens borstvoeding. Coagadex kan tijdens borstvoeding alleen worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek naar reproductie uitgevoerd met Coagadex.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Coagadex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die optraden met de hoogste frequentie waren erytheem op de infusieplaats, pijn op de infusieplaats, vermoeidheid en rugpijn.

Allergische of overgevoeligheidsreacties (waaronder angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, rood worden van het gezicht, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, benauwd gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) werden zelden waargenomen bij de behandeling van andere hemofiliëen en kunnen zich in sommige gevallen hebben ontwikkeld tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). Overgevoeligheidsreacties, allergische reacties en anafylaxie werden niet gemeld in klinische studies met Coagadex.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische studies waarbij 27 patiënten betrokken waren die behandeld werden met Coagadex. Frequenties zijn beoordeeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) optredende bijwerkingen kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Bijwerkingen in tabelvorm

<i>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</i>	Bijwerkingen	Frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op de toedieningsplaats Pijn op de toedieningsplaats Vermoeidheid	Vaak

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werd een accidenteel geval van overdosering gemeld in de klinische studies waarbij een patiënt ongeveer 80 IE/kg Coagadex toegediend kreeg om een bloeding te behandelen. Er werden geen bijwerkingen gemeld in verband met deze overdosering. Bij overdosering bestaat echter een risico op trombo-embolie, die vermoedelijk verband houdt met een verminderde protrombinetijd onder het normale bereik. Een zorgvuldige klinische beoordeling door een ervaren clinicus wordt aanbevolen met of zonder gebruik van de Wells-score, klinische laboratoriumonderzoeken van hemostase en gepaste

echografische beeldvorming. Behandeling van bewezen of vermoedelijke DVT dient plaats te vinden overeenkomstig de gebruikelijke procedures, maar met controle van FX.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, vitamine K en andere hemostatica, coagulatiefactor X, ATC-code: B02BD13.

Werkingsmechanisme

Factor X is een inactief zymogen, dat geactiveerd kan worden door factor IXa (via het intrinsieke pad) of door factor VIIa (via het extrinsieke pad). Factor X converteert van de inactieve vorm in de actieve vorm (factor Xa) door splitsing van een 52-residu peptide uit de zware keten. Factor Xa bindt zich met factor Va op een fosfolipide oppervlak voor het vormen van het protrombinasecomplex dat protrombine activeert tot trombine in aanwezigheid van calciumionen. Trombine werkt dan in op oplosbaar fibrinogeen en factor XIII voor het genereren van een gekruislinkt fibrine stelsel.

Farmacodynamische effecten

Coagadex is afgeleid van menselijk plasma en wordt gebruikt als vervanger van de natuurlijk bestaande coagulatie factor X bij patiënten met erfelijke factor X-deficiëntie.

Klinische werkzaamheid

In een multicentrische, open-label, niet-gerandomiseerde klinische studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van Coagadex kregen 16 proefpersonen (van 12 jaar en ouder) met een matige tot ernstige vorm van erfelijke factor X-deficiëntie (FX:C < 5 IE/dl) een dosis van 25 IE/kg Coagadex voor de behandeling van spontane, traumatische en menorrhagische bloedingsepisodes.

De werkzaamheid van Coagadex bij de behandeling van bloedingsepisodes werd beoordeeld door de proefpersoon en/of de onderzoeker voor elke nieuwe bloedingsepisode, gebruik makend van een vooraf bepaalde bloedingsspecifieke ordinale beoordelingsschaal van uitstekend, goed, slecht en niet-beoordeelbaar. Van de 208 bloedingsepisodes die met Coagadex werden behandeld, werden er 187 bij 15 proefpersonen beoordeeld voor werkzaamheid. Achttennegentig (53%) waren ernstige bloedingsepisodes en 88 (47%) waren lichte bloedingen (één bloeding was niet beoordeeld). Coagadex werd beschouwd als goed (7%) of uitstekend (91%) bij de behandeling van 98% van de bloedingsepisodes. Van de 187 bloedingsepisodes in de werkzaamheidsanalyse waren er 155 bloedingen (83%) behandeld met één infusie, 28 (15%) met twee infusies, 3 (2%) met drie infusies en 1 bloeding (0,5%) werd met vier infusies behandeld. De gemiddelde dosis per infusie en de totale dosis Coagadex bedroegen respectievelijk 25,4 IE/kg en 30,4 IE/kg. Vier bloedingsepisodes bij twee proefpersonen werden beschouwd als gefaalde behandelingen. De aanbevolen dosis van 25 IE/kg Coagadex voor het behandelen van een bloeding werd tijdens de studie gehandhaafd voor 14 van de 16 proefpersonen. De andere twee proefpersonen gebruikten doses tot 30 IE/kg en 33 IE/kg.

In totaal werden 184 infusies met Coagadex gegeven als preventieve maatregel. De gewone profylaxe werd gebruikt door twee proefpersonen. Eén proefpersoon, van 58 jaar, gebruikte 28 IE/kg eenmaal per week gedurende 8 weken en later 25 IE/kg om de 2 weken gedurende meer dan 5 maanden. De andere proefpersoon, van 22 jaar, gebruikte 24,6 IE/kg eenmaal per week gedurende 8,5 maanden. Geen enkele proefpersoon had tijdens deze periodes last van bloedingen.

Profylaxe van bloedingsepisodes

In de derde studie werd het gebruik van Coagadex beoordeeld voor gewone profylaxe van bloedingsepisodes bij negen kinderen jonger dan 12 jaar. De gemiddelde leeftijd was 7,3 jaar (spreiding

2,6 tot 11,9 jaar). Acht proefpersonen hadden ernstige factor X-deficiëntie; de andere had matige deficiëntie. Vier proefpersonen hadden een leeftijd van 0 tot en met 5 jaar en vijf een leeftijd van 6 tot en met 11 jaar. Gewone profylaxe werd gestart met eenheidsdoses van 40-50 IE/kg en gedurende de eerste 6 weken werden dalniveaus van factor X gemeten voor aanpassing van het dosisschema, voor handhaving van een dalniveau van ten minste 5 IE/dl. In totaal werden 537 profylactische infusies toegediend (gemiddeld 59,7 per proefpersoon). De mediane profylactische dosis per infusie per proefpersoon was 39,60 IE/kg (gemiddelde 38,76 IE/kg) en varieerde van 18,0 tot 47,3 IE/kg. Mediane en gemiddelde doses per infusie bij de vier kinderen jonger dan 6 jaar waren beide 40,1 IE/kg (95%-BI: 30,70; 49,57) en bij de vijf kinderen van 6 tot en met 11 jaar was de mediane dosis 39,6 IE/kg en de gemiddelde dosis 37,7 IE/kg (95%-BI: 23,42; 51,91). Het mediane dosisinterval voor alle negen kinderen was 3 dagen (spreiding 2 tot 8 dagen). Zes kinderen (66,7%) hadden geen bloedingen tijdens gewone profylaxe. Drie kinderen (33,3%), één in de leeftijdsgroep van 0-5 jaar en twee in de leeftijdsgroep van 6-11 jaar, hadden in totaal 10 bloedingen vanwege een bloedneus, trauma of menorrhagie. Allen werden behandeld met een enkele infusie van Coagadex; de gemiddelde en mediane doses waren 31,7 IE/kg (spreiding 24,6 tot 38,8 IE/kg) en alle geregistreerde werkzaamheidsbeoordelingen werden ingedeeld als "uitstekend". Er waren geen bijwerkingen in deze studie bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Chirurgische hemostase

De veiligheid en werkzaamheid van Coagadex voor perioperatieve behandeling werden geëvalueerd bij vijf proefpersonen van 14 tot 59 jaar oud met een lichte (n = 2), matige (n = 1) en ernstige (n = 2) vorm van de ziekte, die in totaal 7 chirurgische ingrepen hadden ondergaan.

Voor alle chirurgische ingrepen werd Coagadex beoordeeld als uitstekend (geen postoperatieve bloedingen, geen nood aan bloedtransfusies en het bloedverlies bedroeg niet meer dan 'verwacht') bij het onder controle houden van het bloedverlies tijdens en na de ingreep. Voor grote ingrepen was een gemiddelde van 13 infusies (gaande van 2 tot 15 infusies) en een gemiddelde cumulatieve dosis van 181 IE/kg (gaande van 45 tot 210 IE/kg) nodig om de hemostase te handhaven. Voor kleine ingrepen werd een gemiddelde van 2,5 infusies (gaande van 1 tot 4 infusies) en een gemiddelde cumulatieve dosis van 89 IE/kg (gaande van 51 tot 127 IE/kg) gebruikt om de hemostase te handhaven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een klinische studie met Coagadex bij patiënten met een ernstige tot matige factor X-deficiëntie (basaal FX:C < 5 IE/dl) werden de farmacokinetische eigenschappen van Coagadex beoordeeld bij 16 proefpersonen na toediening van een nominale dosis van 25 IE/kg. Farmacokinetische (PK) parameters werden berekend met plasmafactor X:C (one-stage clotting assay) activiteitmetingen na aftrek van de pre-dosis waarde. De combinatie van IR-waarden voor FX:C bij het baselinebezoek (n = 16) en de herhaalde PK-beoordeling (n = 15) gaf een algemene geometrisch gemiddelde IR van 2,07 IE/dl per toegediende IE/kg (n = 31). Zo ook gaf de combinatie van $t_{1/2}$ -waarden bij het baselinebezoek en de herhaalde PK-beoordeling een algemene geometrisch gemiddelde $t_{1/2}$ van 29,36 uur. De systemische blootstelling aan FX:C bij het bezoek voor de herhaalde PK-beoordeling (minstens 6 maanden later) was gelijk aan die bij de baseline, aangezien de herhaalde/baselineratio's voor alle PK-parameters binnen een bereik van 90% tot 110% lagen.

Het gemiddelde (CV%) voor incrementeel herstel bedroeg 2,08 (18,1). De gemiddelde (CV%) maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bedroeg 0,504 (17,2) IE/ml.

Het gemiddelde (CV%) voor de oppervlakte onder de curve (AUC_{0-144h}) bedroeg 17,1 (21,0) IE u/ml. De humane coagulatiefactor X is grotendeels gehandhaafd in het vasculaire compartiment: het gemiddelde schijnbare distributievolume (V_{ss}) bedroeg 56,3 (24,0) ml/kg.

De gemiddelde (CV%) halfwaardetijd van de humane coagulatiefactor X bedroeg 30,3 (22,8) u en de klaring was 1,35 (21,7) ml/kg/u.

Nierfunctiestoornis

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd, maar er wordt geen effect verwacht van het geslacht of de nierfunctie op het farmacokinetische profiel van Coagadex.

Leverfunctiestoornis

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd, maar er wordt geen effect verwacht van het geslacht of de leverfunctie op het farmacokinetische profiel van Coagadex.

Ouderen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd, maar er wordt geen effect verwacht van de leeftijd op het farmacokinetische profiel van Coagadex.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen jonger dan 12 jaar. In de studie bij kinderen (zie rubriek 5.1) werd het incrementele herstel gemeten 30 minuten (IR_{30min}) na de eerste dosis en na de laatste dosis in de studie (ongeveer 6 maanden later) (zie rubriek 5.1). De combinatie van IR_{30min} -waarden voor FX:C bij het baselinebezoek ($n = 9$) en de herhaalde PK-beoordeling ($n = 9$) gaf een algemeen geometrisch gemiddeld incrementeel herstel van 1,74 (spreiding 1,3-2,2) IE/dl per toegediende IE/kg ($n = 9$). Voor de subgroep van 6-11 jaar ($n = 5$) bedroeg het geometrisch gemiddelde van de IR_{30min} 1,91 (spreiding 1,6-2,2) IE/dl per toegediende IE/kg en voor de jongste subgroep van 0-5 jaar ($n = 4$) 1,53 (spreiding 1,3-1,8) IE/dl per toegediende IE/kg.

Gedurende de eerste 6 weken van de studie werden dalniveaus van FX:C gemeten om een individueel dosisschema op te stellen en om een dalniveau van ten minste 5 IE/dl te handhaven. Tijdens de fase van dosisaanpassing waren twee dalniveaus < 5 IE/dl, maar daarna lag geen enkel dalniveau onder deze drempelwaarde.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, trombogeniciteit en plaatselijke tolerantie.

Er is geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van genotoxiciteit, carcinogeniciteit, en reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit aangezien de humane plasmacoagulatiefactor X (zoals vervat in Coagadex) een endogeen eiwit is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Citroenzuur
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Sucrose

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Het product mag alleen worden gereconstitueerd met behulp van de in de verpakking bijgeleverde Mix2Vial (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel na reconstitutie onmiddellijk gebruikt worden. Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd echter aangetoond gedurende 1 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C +/- 2°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onmiddellijke verpakkingen

Flacon met poeder: 250 IE of 500 IE humane coagulatiefactor X in een glazen flacon van type I, met een stop van halobutyl rubber, verzegeld met een snap-off polypropyleen dop en aluminium gelakte afdekking.

Flacon met oplosmiddel: 2,5 ml of 5 ml oplossing in een glazen flacon van type 1, verzegeld met een halobutyl rubberen stop en een verzegeling.

Overhevelsysteem (Mix2Vial).

Verpakkingsgrootten

Coagadex 250 IE

1 flacon 250 IE humane coagulatiefactor X poeder voor oplossing voor injectie

1 flacon 2,5 ml water voor injecties

1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

Coagadex 500 IE

1 flacon 500 IE humane coagulatiefactor X poeder voor oplossing voor injectie

1 flacon 5 ml water voor injecties

1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder mag alleen gereconstitueerd worden met het water voor injecties dat in de verpakking wordt geleverd. De 250 IE en 500 IE presentaties moeten gereconstitueerd worden met respectievelijk 2,5 ml en 5 ml water voor injecties.

Gebruik het water voor de injecties niet als er zwevende deeltjes in te zien zijn.

De flacons moeten tot kamertemperatuur (lager dan 30°C) worden gebracht voor de snap-off dop van de poederflacon wordt verwijderd.



Stap 1: Haal de dop van de flacon met poeder en reinig de punt van de stopper met een alcoholdoekje. Herhaal deze stap met de flacon met oplosmiddel. Verwijder de bovenkant van de verpakking van het overhevelsysteem, maar laat het systeem in de verpakking zitten.



Stap 2: Plaats het blauwe eind van het overhevelsysteem op de flacon met oplosmiddel en druk naar beneden tot de punt door de rubber stop prikt en op zijn plaats klikt.

Verwijder de plastic buitenverpakking van het overhevelsysteem en gooi het weg, zorg dat u het blootgestelde deel van het systeem niet aanraakt.



Stap 3: Draai de flacon met oplosmiddel met het aangebrachte overhevelsysteem om.

Plaats het vrije uiteinde van het overhevelsysteem op de flacon met poeder en druk naar beneden tot de punt door de rubberen stop prikt en op zijn plaatst klikt.



Stap 4: Het oplosmiddel wordt in de luchtledige flacon met poeder gezogen. Draai de flacon zachtjes rond om het poeder goed te mengen. Schud de flacon niet. Er moet een kleurloze, heldere of licht opaalachtige oplossing worden verkregen, meestal binnen 1 minuut (maximaal 5 minuten).



Stap 5: Scheid de lege flacon oplosmiddel en het blauwe deel van het overhevelsysteem van het vrije deel door tegen de klok in los te schroeven. Neem een lege injectiespuit (niet meegeleverd in de Coagadex-verpakking) en zuig lucht erin door de zuiger tot aan het volume van het in stap 4 toegevoegde water te trekken. Bevestig de injectiespuit aan het vrije deel van het overhevelsysteem en druk de lucht in de flacon.



Stap 6: Keer de flacon met oplossing onmiddellijk om, de oplossing wordt in de injectiespuit gezogen. Haal de gevulde injectiespuit van het systeem. Volg de normale veiligheidspraktijken voor het toedienen van het geneesmiddel.

Opmerking: Als u meer dan 1 flacon nodig heeft voor het klaarmaken van uw dosis, herhaalt u de stappen 1 tot en met 6 en zuigt u de oplossing in de flacon met dezelfde injectiespuit op.

Het overhevelsysteem dat bij het product wordt geleverd, is steriel en kan maar één keer worden gebruikt. Als het reconstitutieproces is afgerond, moet het gebruikte overhevelsysteem worden weggegooid in de container voor scherp afval.

De oplossing moet kleurloos, helder of licht opaak zijn bij toediening. Gebruik geen oplossingen die vlokken of residu vertonen. Gereconstitueerd product moet visueel worden gecontroleerd op partikels en verkleuring vóór toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2016
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 250 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coagadex 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humane coagulatiefactor X

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

250 IE humane coagulatiefactor X, ongeveer 100 IE/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook:

Flacon met poeder: citroenzuur, natriumhydroxide, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, sucrose.

Flacon met oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elk verpakking bevat:

1 flacon poeder

1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

1 flacon oplosmiddel met 2,5 ml water voor injecties

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Te gebruiken binnen 1 uur na reconstitutie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
63263 Neu-Isenburg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1087/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

coagadex 250 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON LABEL 250 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Coagadex 250 IE poeder voor oplossing voor injectie
humane coagulatiefactor X

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor i.v. gebruik na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON LABEL OPLOSMIDDEL 2,5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coagadex 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humane coagulatiefactor X

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

500 IE humane coagulatiefactor X, ongeveer 100 IE/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: Flacon met poeder: citroenzuur, natriumhydroxide, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, sucrose.

Flacon met oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Elke verpakking bevat:

1 flacon poeder

1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

1 flacon oplosmiddel met 5 ml water voor injecties

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Te gebruiken binnen 1 uur na reconstitutie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
63263 Neu-Isenburg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1087/002

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

coagadex 500 ie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON LABEL 500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Coagadex 500 IE poeder voor oplossing voor injectie
humane coagulatiefactor X

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor i.v. gebruik na reconstitutie
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON LABEL OPLOSMIDDEL 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Coagadex 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Coagadex 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

humane coagulatiefactor X

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Coagadex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Coagadex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Coagadex is een concentraat van humane coagulatiefactor X, een eiwit dat nodig is om het bloed te doen stollen. De factor X in Coagadex wordt uit menselijk plasma (het vloeibare gedeelte van het bloed) gewonnen. Het wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten met een erfelijke factor X-deficiëntie, ook tijdens een operatie.

Patiënten met factor X-deficiëntie hebben niet voldoende factor X om hun bloed te doen stollen zoals het moet, wat tot overmatige bloeding leidt. Coagadex vervangt de ontbrekende factor X en laat hun bloed normaal stollen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor humane coagulatiefactor X of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Raadpleeg uw arts als u denkt dat dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u grotere of langere bloedingen dan normaal heeft en de bloeding stopt niet na een inspuiting met Coagadex.
- als u een geneesmiddel gebruikt om te voorkomen dat het bloed stolt waarvan de werking plaatsvindt door het blokkeren van stollingsfactor Xa. Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat Coagadex niet werkt.

Sommige patiënten met een tekort aan factor X kunnen remmers (antilichamen) ontwikkelen tegen factor X tijdens de behandeling. Dit kan betekenen dat de behandeling niet naar behoren werkt. Uw arts zal u regelmatig controleren op de ontwikkeling van deze antilichamen, en dan vooral vóór een operatie. Zowel voor als na de behandeling met dit geneesmiddel en vooral voor uw eerste behandelingskuur, zal uw arts waarschijnlijk testen uitvoeren om het factor X-gehalte in uw bloed te controleren.

Virusveiligheid

Als geneesmiddelen zijn gemaakt van menselijk bloed of plasma, gelden er bepaalde voorzorgsmaatregelen om te voorkomen dat infecties overgedragen worden aan de ontvangers. Deze omvatten:

- zorgvuldige keuze van bloed- en plasmadonoren om er zeker van te zijn dat het risico dat zij drager zijn van een infectie wordt uitgesloten,
- het testen van gedoneerd plasma op tekenen van virussen/infecties,
- het opnemen van stappen in het verwerken van het bloed of het plasma die virussen inactief maken of verwijderen.

De maatregelen die worden genomen, worden geacht doeltreffend te zijn tegen de volgende virussen: humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatitis A-virus en parvovirus B19.

Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid dat bij de inspuiting van geneesmiddelen die zijn gemaakt van menselijk bloed of plasma een infectie wordt overgedragen, niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen of andere types infecties.

Het wordt sterk aanbevolen dat elke keer als u een dosis Coagadex ontvangt, de naam en het partijnummer van het product worden geregistreerd om bij te houden welke batches werden gebruikt.

Uw arts kan u aanbevelen een vaccin tegen hepatitis A en B te overwegen als u regelmatig of herhaaldelijk van menselijk plasma afgeleide factor X-producten krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor volwassenen zijn ook van toepassing op kinderen (leeftijd van 2 tot 11 jaar) en jongeren (12 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Coagadex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen effecten bekend van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Coagadex bevat natrium

Dit middel bevat maximaal 9,2 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml oplossing. Dit komt overeen met 0,0046% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling moet gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van bloedingsstoornissen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Coagadex moet direct in een ader geïnjecteerd worden. Voordat u dit geneesmiddel thuis injecteert, moet u een training volgen door uw behandelaar over de manier waarop u dat moet doen.

Uw arts zal u uitleggen hoeveel u moet gebruiken, wanneer en hoelang u het moet gebruiken. Uw arts zal u meestal vertellen wat uw dosis is in het aantal volledige flacons dat de voor u best geschikte dosis biedt. In elke leeftijdsgroep mag niet meer dan 60 IE/kg per dag worden toegediend.

Gebruik bij volwassenen

Hoeveel Coagadex wordt toegediend voor de behandeling van een bloeding of het voorkomen van verdere bloeding?

Uw arts vertelt u hoeveel Coagadex toegediend moet worden voor het behandelen van een bloeding en het voorkomen van verdere bloeding; de dosis die is vereist, is afhankelijk van uw normale factor X-gehalte in uw bloed

Hoeveel wordt voor, tijdens en na grote chirurgische ingrepen toegediend?

Voor: de dosis Coagadex die wordt gebruikt, moet voldoende zijn om uw factor X-gehalte in uw bloed tot een waarde tussen 70 en 90 eenheden/dl te brengen. De dosis die u nodig heeft, is afhankelijk van uw normale factor X-gehalte in uw bloed en wordt door uw arts berekend.

Na: tijdens de eerste dagen na de operatie wordt uw plasmafactor X geregeld gecontroleerd. Het wordt aanbevolen om uw factor X-gehalte in uw bloed boven 50 eenheden/dl te handhaven. De dosis die u nodig heeft, wordt door uw arts berekend.

Als uw factor X-gehalte in uw bloed te laag is (dit wordt door uw arts getest) of als deze sneller daalt dan verwacht, kan er een remmer van factor X aanwezig zijn die het geneesmiddel verhindert goed te werken. Uw arts zal passende laboratoriumtesten uitvoeren om na te gaan of dit het geval is.

Hoeveel wordt in het algemeen gegeven voor langdurige preventie van bloedingen?

Uw arts zal u adviseren of dit gebruik voor u geschikt is en, zo ja, wat de gepaste dosis is.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u of uw kind een geschikte dosis aanbevelen. Doses voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn over het algemeen groter dan die voor jongeren tot 18 jaar en volwassenen. Doses voor jongeren tot 18 jaar zijn vergelijkbaar met die voor volwassenen.

Wanneer moet Coagadex worden geïnjecteerd?

- Het geneesmiddel moet worden geïnjecteerd als de eerste tekenen van een bloeding optreden.
- De injectie moet worden herhaald tot de bloeding stopt.
- Elk afzonderlijke bloeding moet individueel op ernst worden beoordeeld.
- Als u dit geneesmiddel voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts hier toezicht op houden.

Uw geneesmiddelen oplossen voor gebruik

Uw geneesmiddel moet **uitsluitend** opgelost worden in oplosmiddel dat is meegeleverd voor het product.

Hoeveelheid Coagadex	Volume oplosmiddel
250 IE	2,5 ml
500 IE	5 ml

Coagadex wordt geleverd met de hoeveelheid oplosmiddel zoals in de tabel is vermeld.

U kunt dit geneesmiddel oplossen met het naadloze Mix2Via overhevelsysteem dat in elk pak is meegeleverd.

Breng de flacons Coagadex op kamertemperatuur voordat u deze mengt.

Voor de bereiding van het geneesmiddel gaat u als volgt te werk:



Stap 1

- Verwijder de dop van de flacon met poeder en reinig het uiteinde van de stop met een alcoholdoekje.
- Herhaal dit proces met de flacon met oplosmiddel.
- Verwijder het deksel van de verpakking met het overhevelsysteem, maar laat het systeem in de verpakking zitten.



Stap 2

- Plaats het blauwe eind van het overhevelsysteem op de flacon met oplosmiddel en druk naar beneden tot de punt door de rubber stop prikt en op zijn plaats klikt.
- Verwijder de plastic buitenverpakking van het overhevelsysteem en gooi die weg. Zorg dat u het blootgestelde einde van het systeem niet aanraakt.



Stap 3

- Draai de flacon oplosmiddel met het aangebrachte overhevelsysteem om.
- Plaats het vrije uiteinde van het overhevelsysteem op de flacon met poeder en druk naar beneden tot de punt door de rubber stop prikt en op zijn plaats klikt.



Stap 4

- Het oplosmiddel wordt in de luchtledige flacon met poeder gezogen.
- Draai de flacon zachtjes rond om het poeder goed te mengen. Schud de flacon niet.
- Er moet een kleurloze, heldere of licht parelachtige oplossing worden verkregen, meestal binnen 1 minuut (maximaal 5 minuten).



Stap 5

- Scheid de lege flacon oplosmiddel en het blauwe deel van het overhevelsysteem van het vrije deel door tegen de klok in los te schroeven.
- Neem een lege injectiespuit (niet meegeleverd in de Coagadex-verpakking) en zuig lucht erin door de zuiger tot aan het volume van het in stap 4 vereiste toegevoegde water te trekken.
- Bevestig de injectiespuit aan het vrije deel van het overhevelsysteem en druk de lucht in de injectiespuit in de flacon.



Stap 6

- Keer de flacon met oplossing onmiddellijk om; de oplossing wordt in de injectiespuit gezogen.
- Haal de gevulde injectiespuit van het systeem.
- Het product is nu klaar voor gebruik. Volg de normale veiligheidspraktijken voor toediening. Zorg dat u het product gebruikt binnen één uur nadat het is bereid.

Gebruik dit geneesmiddel niet:

- als het oplosmiddel niet in de flacon is gezogen (dit duidt erop dat de flacon niet luchtledig is, het poeder mag dus niet worden gebruikt);
- als het opgeloste poeder en het oplosmiddel een gel vormen of klonteren (als dit gebeurt, moet u uw gezondheidszorgverlener hierover informeren en het partijnummer dat op de flacon staat, vermelden).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van dit geneesmiddel toedient dan uw arts heeft voorgeschreven, is het mogelijk dat u een bloedklonter ontwikkelt. Er is een risico op te veel bloedklonters (trombose) als u te veel Coagadex gebruikt. Als u denkt dat u te veel gebruikt, stop dan met de injectie en vertel het de arts, apotheker of verpleegkundige. Als u weet dat u te veel heeft gebruikt, vertel het dan zo snel mogelijk aan de arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Injecteer uw normale dosis zodra u eraan denkt en ga verder met de dosering zoals voorgeschreven door uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Overleg altijd met uw arts voordat u besluit met uw behandeling te stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties (overgevoeligheidsreacties) zijn in zeldzame gevallen opgetreden bij de behandeling van bloedingsstoornissen met vergelijkbare geneesmiddelen (kunnen tot 1 op 1.000 mensen treffen) en gaan soms over in shock. Tekenen hiervan zijn onder meer: huiduitslag (waaronder netelroos), tintelingen, rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken, hoofdpijn, hoesten, piepende ademhaling, benauwd gevoel op de borst, koude rillingen, snelle hartslag, duizeligheid, lusteloosheid, rusteloosheid, zwelling van het gezicht, toegeknepen keel, ongemak op de plaats van de inspuiting.

Als u hiermee te maken krijgt, moet u contact opnemen met uw arts.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met Coagadex.

Vaak voorkomend (kunnen tot 1 op 10 mensen treffen):

- pijn of roodheid op de plaats van de inspuiting
- vermoeidheid
- rugpijn

Bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de flacons na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er kleine stukjes in het opgeloste product drijven. Coagadex moet worden gebruikt binnen één uur nadat het is bereid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw behandelingscentrum zal u een speciale container verstrekken voor ongebruikte oplossing, gebruikte injectienaalden, naalden en lege verpakkingen. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is humane coagulatiefactor X. Eén flacon bevat nominaal 250 IE of 500 IE humane coagulatiefactor X.
- De andere stoffen in dit middel zijn: citroenzuur, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, natriumhydroxide en sucrose (zie rubriek 2 voor meer informatie over de stoffen).
- Oplosmiddel: water voor injecties.

Hoe ziet Coagadex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Coagadex is een wit of gebroken wit poeder verpakt in hoeveelheden van 250 IE en 500 IE. Na bereiding is de oplossing kleurloos, helder of parelachtig (opalescent). Inspecteer vóór de inspuiting de oplossing. Als de oplossing troebel is of deeltjes bevat, mag u die niet gebruiken.

Tevens is een overhevelsysteem, de Mix2Via, meegeleverd.

Inhoud van de verpakking van 250 IE

1 flacon 250 IE poeder
1 flacon 2,5 ml water voor injectie
1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

Inhoud van de verpakking van 500 IE

1 flacon 500 IE poeder
1 flacon 5 ml water voor injecties
1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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)

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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)

Latvija

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

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)

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).