

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coagadex 250 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.  
Coagadex 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Coagadex 250 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. humanen Gerinnungsfaktor X.

Coagadex enthält nach Rekonstitution mit 2,5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke etwa 100 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor X.

### Coagadex 500 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. humanen Gerinnungsfaktor X.

Coagadex enthält nach Rekonstitution mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke etwa 100 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor X.

Hergestellt aus humanem Spenderplasma.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Coagadex enthält bis zu 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Die Durchstechflasche mit dem Pulver enthält ein weißes oder weißliches Pulver.

Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält eine klare, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Coagadex wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsepisoden und für das perioperative Management von Patienten mit hereditärem Faktor-X-Mangel.

Coagadex wird bei allen Altersgruppen angewendet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung seltener Blutungserkrankungen hat.

### Dosierung

Dosierung und Dauer der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-X-Mangels (d. h. dem Faktor-X-Spiegel des Patienten vor Behandlung), dem Ort und Ausmaß der Blutung sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen und lebensbedrohlichen Blutungsepisoden ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie unerlässlich.

Die maximale Tagesdosis in jeder Altersgruppe darf 60 I.E./kg nicht überschreiten.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Mindestalter von 12 Jahren wird der zu erwartende Anstieg des Faktor-X-Spitzenwertes *in vivo* in I.E./dl (oder als Prozentsatz des Normwertes) angegeben und kann anhand folgender Formeln ermittelt werden:

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./dl oder \% \text{ des Normwertes})} \times 0,5$$

**ODER**

$$\text{Anstieg des Faktor-X-Spiegels (I.E./dl oder \% \text{ des Normwertes})} = [\text{Gesamtdosis (I.E.)} / \text{Körpergewicht (kg)}] \times 2$$

In den folgenden Beispielen wird für den Faktor X ein Patienten-Baseline-Spiegel von < 1 I.E./dl angenommen:

1. Unter einer Dosis von 2000 I.E. Coagadex sollte bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht nach der Infusion folgender Maximalanstieg des Faktors X vorhanden sein:  $2000 \times \{[2 \text{ I.E./dl}] / [\text{I.E./kg}]\} / [70 \text{ kg}] = 57 \text{ I.E./dl}$  (d. h. 57 % des Normwertes)
2. Bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht wird ein faktor-X-Spitzenwert von 90 % des Normwertes benötigt. In einem solchen Fall würde die geeignete Dosis wie folgt berechnet:

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

Dosis und Anwendungshäufigkeit sollten sich nach dem individuellen klinischen Ansprechen richten. Die Pharmakokinetik (z. B. Halbwertszeit, *in-vivo*-Recovery) von und das klinische Ansprechen auf Coagadex können bei den einzelnen Patienten verschieden sein. Obwohl die Dosis mit Hilfe der oben genannten Berechnungsmethoden bestimmt werden kann, sollten nach Möglichkeit geeignete Labortests, z. B. Versuchsserien zur Faktor-X-Bestimmung, durchgeführt und zur Dosisanpassung herangezogen werden.

#### *Kontrolle von Blutungsepisoden*

Zur Behandlung von Blutungsepisoden bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren: Injektion von 25 I.E./kg Coagadex beim ersten Blutungsanzeichen oder vor dem erwarteten Einsetzen der Menstruation. Die Gabe ist in Abständen von 24 Stunden zu wiederholen, bis die Blutung gestillt ist. Jede einzelne Blutung muss individuell nach ihrem Schweregrad beurteilt werden.

Zur Sekundärprophylaxe von Blutungsrezidiven oder zur kurzfristigen Prophylaxe vor einer geplanten körperlichen Tätigkeit oder zahnärztlichen Behandlungen: Injektion von 25 I.E./kg Coagadex; die Gabe ist erforderlichenfalls zu wiederholen.

#### *Routineprophylaxe von Blutungsepisoden*

Aufgrund der inter- und intraindividuellen Variabilität unter den Patienten wird empfohlen, die Talspiegel von Faktor X regelmäßig zu kontrollieren, besonders in den ersten Wochen der Behandlung oder nach Dosisänderungen. Das Dosierungsschema ist an das klinische Ansprechen und an Faktor-X-Talspiegel von mindestens 5 I.E./dl anzupassen.

Es liegen nur begrenzte Daten über eine langfristige prophylaktische Anwendung von Coagadex bei Erwachsenen vor. Zur Routineprophylaxe bei pädiatrischen Patienten im Alter von >12 bis <18 Jahren liegen keine Daten vor. Als prophylaktische Anfangsdosis bei Patienten >12 Jahren wird eine Dosis von 25 I.E./kg zweimal wöchentlich empfohlen, wobei die Dosishöhe und die Dosisintervalle an die klinischen Anforderungen anzupassen sind. Je nach individuellem klinischem Ansprechen können auch längere Dosisintervalle, z. B. einmal wöchentlich, angemessen sein (siehe Abschnitt 5.1).

*Perioperatives Management (Erwachsene und Jugendliche mit einem Mindestalter von 12 Jahren)*

Präoperativ: Berechnung der Coagadex-Dosis, die den Faktor-X-Plasmaspiegel auf 70-90 I.E./dl erhöht. Besonders im Falle größerer chirurgischer Eingriffe sind Dosis und Behandlungsdauer genau zu kontrollieren.

**Erforderliche Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./dl) x 0,5**

Der erwünschte Faktor-X-Anstieg ist die Differenz aus dem tatsächlichen und dem erwünschten Faktor-X-Plasmaspiegel des Patienten und basiert auf einer beobachteten Recovery von 2 I.E./dl pro I.E./kg.

Beispiel: Um bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht den Faktor-X-Plasmaspiegel von 15 I.E./dl auf 90 I.E./dl zu erhöhen, beträgt die geeignete Dosis:

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

Postoperativ: Die Dosis so einstellen, dass beim Patienten ein Faktor-X-Plasmaspiegel von mindestens 50 I.E./dl aufrechterhalten wird, bis das Risiko operationsassoziierter Blutungen nicht mehr besteht.

Es wird empfohlen, die nach der Infusion erreichten Faktor-X-Plasmaspiegel bei jedem Patienten vor und nach dem Eingriff zu messen, damit gewährleistet ist, dass ein hämostatischer Spiegel erreicht und aufrecht erhalten wird.

*Ältere Personen*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder*

**Bedarfsabhängige Kontrolle von Blutungen bei Kindern unter 12 Jahren:** Bei den ersten Anzeichen einer Blutung sind 30 I.E./kg Coagadex zu injizieren. Die Behandlung ist in Abständen von 24 Stunden zu wiederholen, bis die Blutung aufhört. Jede einzelne Blutung muss nach ihrem Schweregrad beurteilt werden.

Zur Sekundärprophylaxe gegen Nachblutungen oder zur kurzfristigen Prophylaxe vor einer erwarteten körperlichen Aktivität oder vor zahnärztlichen Behandlungen: Injektion von 30 I.E./kg Coagadex und Wiederholung der Behandlung bei Bedarf.

**Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Kindern unter 12 Jahren:** 40 I.E./kg zweimal wöchentlich. Aufgrund der inter- und intraindividuellen Variabilität unter den Patienten wird empfohlen, die Talspiegel von Faktor X regelmäßig zu kontrollieren, besonders in den ersten Wochen der Behandlung oder nach Dosisänderungen. Das Dosierungsschema ist an das klinische Ansprechen und an Faktor-X-Talspiegel von mindestens 5 I.E./dl anzupassen. Bei manchen Patienten können die gewünschten FX-Talspiegel mit einer einmal wöchentlichen Prophylaxe erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

**Perioperatives Management bei Kindern unter 12 Jahren:** Präoperativ: Berechnung der Coagadex-Dosis, die den Faktor-X-Plasmaspiegel auf 70-90 I.E./dl erhöht. Besonders im Falle größerer chirurgischer Eingriffe sind Dosis und Behandlungsdauer genau zu kontrollieren.

Der zu erwartende Anstieg des Faktor-X-Spitzenwertes *in vivo*, der in I.E./dl (oder als Prozentsatz des Normwertes) angegeben wird, kann anhand folgender Formeln ermittelt werden:

**Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./dl oder % des Normwertes) x 0,6**

## ODER

**Anstieg des Faktor-X-Spiegels (I.E./dl oder % des Normwertes) = [Gesamtdosis (I.E.)/Körpergewicht (kg)] x 1,7**

Postoperativ: Die Dosis so einstellen, dass Faktor-X-Plasmaspiegel von mindestens 50 I.E./dl aufrechterhalten werden, bis das Risiko operationsassoziierter Blutungen nicht mehr besteht.

Es wird empfohlen, die nach der Infusion erreichten Faktor-X-Plasmaspiegel bei jedem Patienten vor und nach dem Eingriff zu messen, damit gewährleistet ist, dass ein hämostatischer Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird.

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Das rekonstituierte Arzneimittel ist intravenös zu geben; die empfohlene Injektionsgeschwindigkeit beträgt 10 ml/min, darf jedoch 20 ml/min nicht überschreiten.

Für die Anwendung zuhause sollte der Patient angemessen geschult werden und die Anwendung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Anaphylaxie, können auftreten. Coagadex enthält, außer Faktor X, auch Spuren anderer humaner Proteine. Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktion, wie z. B. Angioödem, Entzündungen an der Infusionsstelle (z. B. Brennen, Stechen, Erythem), Schüttelfrost, Husten, Schwindel, Fieber, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselfieber, Hypotonie, Lethargie, Muskel- und Skelettschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Ausschlag, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Parästhesie, Erbrechen und Giemen, informiert werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung zu beachten.

#### Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor X ist eine mögliche Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Faktor-X-Mangel.

Generell sollten alle mit dem humanen Gerinnungsfaktor X behandelten Patienten sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Spiegel der Faktor-X-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit der erwarteten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte ein Test zur Bestimmung der Konzentration von Faktor-X-Hemmkörpern durchgeführt werden.

### Faktor Xa-Inhibitoren

Der Wirkung von Coagadex wirken wahrscheinlich Faktor-Xa-Hemmer direkt oder indirekt entgegen. Diese Antithrombotika sollten bei Patienten mit Faktor-X-Mangel nicht verwendet werden. Coagadex sollte bei Patienten ohne Faktor-X-Mangel nicht als Antidot gegen die Wirkung eines direkten oralen Antikoagulans (DOAC) verwendet werden.

### Übertragbare Erreger

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln gehören die Auswahl der Spender, das Screening von einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung wirksamer Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren während der Herstellung. Die Möglichkeit einer Übertragung von Infektionserregern lässt sich dennoch nicht vollständig ausschließen, wenn aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellte Arzneimittel verabreicht werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neue Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV sowie die nicht umhüllten Viren HAV und Parvovirus B19.

Eine Impfungen gegen Hepatitis A und B ist möglicherweise bei Patienten gerechtfertigt, die regelmäßig bzw. wiederholt aus humanem Plasma gewonnene Faktor-X-Produkte erhalten.

### Natriumgehalt

Coagadex enthält bis zu 9,2 mg Natrium pro ml rekonstituierter Lösung, entsprechend 0,0046 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der Wirkung von Coagadex wirken wahrscheinlich Faktor-Xa-Hemmer direkt oder indirekt entgegen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Aufgrund des seltenen Auftretens von hereditärem Faktor-X-Mangel liegen über die Anwendung von Coagadex während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Coagadex sollte daher während der Schwangerschaft nur angewandt werden, wenn es unbedingt indiziert ist.

### Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von hereditärem Faktor-X-Mangel liegen über die Anwendung von Coagadex während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Coagadex sollte daher während der Stillzeit nur angewandt werden, wenn es unbedingt indiziert ist.

### Fertilität

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Coagadex bei Tieren durchgeführt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Coagadex hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (UAW) waren Rötungen, Schmerzen an der Infusionsstelle, Müdigkeit und Rückenschmerzen.

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Röte, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, nervöses Zittern, Erbrechen, pfeifendes Atmen) wurden bei der Behandlung anderer Bluterkrankheiten selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) weiterentwickelt haben. Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische Reaktionen und Anaphylaxie wurden in klinischen Studien mit Coagadex nicht gemeldet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien mit 27 mit Coagadex behandelten Patienten berichtet. Der Bewertung von Nebenwirkungen liegen folgende Häufigkeitsangaben zugrunde: sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patienten); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Häufigkeiten von gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10.000$ ) sind auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar.

### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

| <b>Systemorganklasse gemäß MedDRA</b>                        | <b>Nebenwirkung</b>  | <b>Häufigkeit</b> |
|--|--|-------------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | Rückenschmerzen  | Häufig            |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Erythem am Verabreichungsort,<br>Schmerzen an der Infusionsstelle<br>Ermüdung, | Häufig            |

### Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern dieselben wie bei Erwachsenen sind (siehe Abschnitt 5.1).

Sicherheitsinformationen bezüglich übertragbarer Erreger sind in Abschnitt 4.4 enthalten.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Aus den klinischen Studien wurde ein Fall versehentlicher Überdosierung berichtet; dabei erhielt ein Patient zur Behandlung einer Blutung etwa 80 I.E./kg Coagadex. In Zusammenhang mit dieser Überdosierung wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Bei Überdosierung besteht jedoch die Möglichkeit von Thromboembolien, die wahrscheinlich auf einer verkürzte Prothrombinzeit unterhalb des Normalbereichs zurückzuführen sind. Es wird eine sorgfältige klinische Beurteilung durch einen erfahrenen Kliniker mit oder ohne Anwendung des Wells-Scores, klinischer Labortests zur Hämostase und geeigneter Ultraschallbildgebung empfohlen. Die Behandlung einer erwiesenen oder vermuteten

tiefen Venenthrombose (TVT) sollte nach den üblichen Verfahren erfolgen, jedoch mit Überwachung des FX.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Vitamin K und andere Hämostatika, Gerinnungsfaktor X, ATC-Code: B02BD13.

#### Wirkmechanismus

Faktor X ist ein inaktives Zymogen, das durch Faktor IXa (über den intrinsischen Pfad) oder Faktor VIIa (über den extrinsischen Pfad) aktiviert werden kann. Faktor X wird durch Abspaltung eines 52-Restpeptids aus der schweren Kette von seiner inaktiven in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt. Faktor Xa bindet auf einer Phospholipidoberfläche an Faktor Va; dabei bildet sich ein Prothrombinase-Komplex, der das Prothrombin aktiviert und unter Beteiligung von Kalzium-Ionen in Thrombin umwandelt. Thrombin reagiert nun mit löslichem Fibrinogen und Faktor XIII; dies führt schließlich zur Bildung eines quervernetzten Fibringerinnsels.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Coagadex wird aus humanem Plasma gewonnen und bei Patienten mit angeborenem Faktor-X-Mangel zur Substitution des physiologischen Gerinnungsfaktors X eingesetzt.

#### Klinische Wirksamkeit

In einer multizentrischen, offenen, nicht randomisierten klinischen Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Coagadex erhielten 16 Patienten (im Alter von mindestens zwölf Jahren) mit moderatem bis schwerem angeborenem Faktor-X-Mangel (FX:C < 5 IU/dl) eine Dosis von 25 I.E./kg Coagadex zur Behandlung spontaner, traumatischer und menorrhagischer Blutungsepisoden.

Die Wirksamkeit von Coagadex zur Behandlung von Blutungsepisoden wurde vom Patienten und/oder dem Prüfarzt für jede neue Blutungsepisode anhand einer vordefinierten blutungsspezifischen Ordinalskala (ausgezeichnet, gut, schlecht oder nicht abschätzbar) beurteilt. Von den 208 mit Coagadex behandelten Blutungsepisoden wurden 187 Blutungsepisoden bei 15 Patienten im Hinblick auf die Wirksamkeit beurteilt. Achtundneunzig (53 %) stellten schwere Blutungsepisoden dar, während es sich bei 88 (47 %) um geringfügige Blutungen handelte (eine Blutung wurde nicht beurteilt). Coagadex wurde bei der Behandlung von 98 % der Blutungsepisoden als gut (7 %) oder ausgezeichnet (91 %) beurteilt. Von den 187 Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsanalyse wurden 155 Blutungen (83 %) mit einer Infusion, 28 Blutungen (15 %) mit zwei Infusionen, 3 Blutungen (2 %) mit drei Infusionen und 1 Blutung (0,5 %) mit vier Infusionen behandelt. Die mittlere Dosis pro Infusion betrug 25,4 I.E./kg und die Coagadex-Gesamtdosis betrug 30,4 I.E./kg. Bei vier Blutungsepisoden bei zwei Patienten wurde die Behandlung als fehlgeschlagen angesehen. Bei 14 der 16 Patienten wurde die empfohlene Dosis von 25 I.E./kg Coagadex zur Behandlung einer Blutung während der Studie eingehalten. Die anderen beiden Patienten benutzten Dosierungen bis zu 30 I.E./kg und 33 I.E./kg.

Insgesamt 184 Coagadex-Infusionen wurden präventiv verabreicht. Zwei Patienten wendeten das Mittel routinemäßig prophylaktisch an. Ein Patient (58 Jahre) verwendete während 8 Wochen einmal wöchentlich 28 I.E./kg und später während mehr als 5 Monaten alle 2 Wochen 25 I.E./kg. Der andere Patient (22 Jahre) verwendete während 8,5 Monaten einmal wöchentlich 24,6 I.E./kg. Bei keinem dieser Patienten kam es während dieser Zeit zu einer Blutung.

#### Prophylaxe von Blutungsepisoden

Die dritte Studie bewertete die Anwendung von Coagadex in der Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei neun Kindern unter 12 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 7,3 Jahre (Bereich 2,6 bis 11,9 Jahre). Acht Teilnehmer hatten einen schweren, die übrigen einen mittelschweren FX-Mangel. Vier Teilnehmer waren zwischen 0 und 5 Jahre alt und fünf waren zwischen 6 und 11 Jahre alt, je einschließlich. Die Routineprophylaxe wurde mit Einzeldosen von 40-50 I.E./kg begonnen und während der ersten 6 Wochen wurden die Faktor-X-Talspiegel gemessen, um das Dosisschema anzupassen und einen Talspiegel von mindestens 5 I.E./dl aufrecht zu erhalten. Insgesamt wurden 537 prophylaktische Infusionen (durchschnittlich 59,7 pro Teilnehmer) gegeben. Die mediane prophylaktische Dosis pro Infusion und Teilnehmer betrug 39,60 I.E./kg (durchschnittlich 38,76 I.E./kg) und reichte von 18,0 bis 47,3 I.E./kg. Die medianen und durchschnittlichen Dosen pro Infusion bei den vier Kindern unter 6 Jahren betragen jeweils 40,1 I.E./kg (95 % KI 30,70; 49,57) und bei den fünf Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren je einschließlich betrug die mediane Dosis 39,6 I.E./kg und die durchschnittliche Dosis 37,7 I.E./kg (95 % KI: 23,42; 51,91). Das mediane Dosisintervall betrug bei allen neun Kindern 3 Tage (Bereich 2 bis 8 Tage). Sechs Kinder (66,7 %) hatten während der Routineprophylaxe keine Blutungen. Drei Kinder (33,3 %), ein Kind in der Altersgruppe 0 – 5 Jahre und zwei Kinder in der Altersgruppe 6 – 11 Jahre, hatten insgesamt 10 Blutungen aufgrund von Epistaxis, Trauma oder Menorrhagie. Alle erhielten eine einmalige Infusion mit Coagadex; die durchschnittlichen und medianen Dosen betragen 31,7 I.E./kg (Bereich 24,6 bis 38,8 I.E./kg) und alle aufgezeichneten Wirksamkeitsbewertungen wurden als ausgezeichnet eingestuft. In dieser Studie an Kindern unter 12 Jahren traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

### Chirurgische Hämostase

Sicherheit und Wirksamkeit von Coagadex für das perioperative Management wurde bei fünf Patienten im Alter von 14 bis 59 Jahren mit leichter (n=2), moderater (n=1) und schwerer (n=2) Erkrankung beurteilt, bei denen insgesamt sieben chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden.

Bei allen chirurgischen Eingriffen wurde die Wirksamkeit von Coagadex zur Einschränkung des Blutverlusts während und nach der Operation als ausgezeichnet eingestuft (keine postoperative Blutung, kein Bedarf einer Bluttransfusion, Blutverlust nicht größer „als erwartet“). Bei größeren chirurgischen Eingriffen waren im Mittel 13 Infusionen (Bereich 2 bis 15 Infusionen) und eine mittlere kumulative Dosis von 181 I.E./kg (Bereich 45 bis 210 I.E./kg) zur Aufrechterhaltung der Hämostase erforderlich. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen waren im Mittel 2,5 Infusionen (Bereich 1 bis 4 Infusionen) und eine mittlere kumulative Dosis von 89 I.E./kg (Bereich 51 bis 127 I.E./kg) zur Aufrechterhaltung der Hämostase erforderlich.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

In einer klinischen Studie von Coagadex mit Patienten mit schwerem oder moderatem Faktor-X-Mangel (Baseline-Wert des FX:C < 5 I.E./dl) wurde die Pharmakokinetik von Coagadex bei 16 Patienten nach Gabe einer nominellen Dosis von 25 I.E./kg beurteilt. Die pharmakokinetischen (PK) Parameter wurden anhand von Messungen der Aktivität des Faktors X:C im Plasma (Einstufen-Gerinnungstest) nach Subtraktion des Spiegels vor Gabe der Dosis berechnet. Durch Kombination der Werte der inkrementellen Recovery von FX:C beim Baseline-Besuch (n=16) und bei der Wiederholungs-PK-Messung (n=15) ergab sich eine geometrische mittlere inkrementelle Gesamt-Recovery von 2,07 I.E./dl pro verabreichten I.E./kg (n=31). Ähnlich ergab sich durch Kombination der  $t_{1/2}$ -Werte beim Baseline-Besuch und der Wiederholungs-PK-Messung eine geometrische mittlere Gesamt- $t_{1/2}$  von 29,36 Stunden. Die systemische Exposition gegenüber FX:C bei der Wiederholungs-PK-Messung (mindestens 6 Monate später) entsprach der Exposition bei Baseline, da das Verhältnis Wiederholung/Baseline für alle PK-Parameter im Bereich von 90 % bis 110 % lag.

Der Mittelwert (% VK) der inkrementellen Recovery betrug 2,08 (18,1). Der Mittelwert (% VK) der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) betrug 0,504 (17,2) I.E./ml.

Der Mittelwert (% VK) der Fläche unter der Kurve ( $AUC_{0-144h}$ ) betrug 17,1 (21,0) I.E./h/ml.

Der humane Gerinnungsfaktor X befindet sich hauptsächlich im vaskulären Kompartiment: das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug 56,3 (24,0) ml/kg. Die mittlere (% VK) Halbwertszeit des humanen Gerinnungsfaktors X betrug 30,3 (22,8) Stunden, und die Clearance betrug 1,35 (21,7) ml/kg/h.

#### Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt, doch wird keine Auswirkung des Geschlechts oder der Nierenfunktion auf das pharmakokinetische Profil von Coagadex erwartet.

#### Leberfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt, doch wird keine Auswirkung des Geschlechts oder der Leberfunktion auf das pharmakokinetische Profil von Coagadex erwartet.

#### Ältere Personen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt, doch wird keine Auswirkung des Alters auf das pharmakokinetische Profil von Coagadex erwartet.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Kindern unter 12 Jahren durchgeführt. Die Studie an Kindern (siehe Abschnitt 5.1) untersuchte die inkrementelle Besserung nach 30 Minuten ( $IR_{30min}$ ) im Anschluss an die Gabe der ersten Dosis sowie nach der letzten im Rahmen der Studie gegebenen Dosis (ungefähr 6 Monate später) (siehe Abschnitt 5.1). Die Zusammenfassung der  $IR_{30min}$ -Werte für FX:C beim Baseline-Besuch (n=9) und bei der wiederholten PK-Untersuchung (n=9) ergab einen geometrischen Mittelwert für die IR von insgesamt 1,74 (Bereich 1,3 – 2,2) I.E./dl pro verabreichten I.E./kg (n=9). Bei der Subgruppe der 6- bis 11-Jährigen (n=5) betrug das geometrische Mittel der  $IR_{30min}$  1,91 I.E./ml (Bereich 1,6 – 2,2) pro I.E./kg und bei der jüngsten Subgruppe der 0- bis 5- Jährigen (n=4) 1,53 I.E./ml (Bereich 1,3 – 1,8) pro I.E./kg.

Die FX:C-Talspiegel wurden in den ersten 6 Wochen der Studie gemessen, um das Dosisschema individuell anzupassen und einen Talspiegel von mindestens 5 I.E./dl aufrechterhalten zu können. In der Dosisanpassungsphase betrug zwei Talspiegel  $\leq 5$  I.E./dl, danach lagen jedoch keine Spiegel mehr unter diesem Grenzwert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzeldosen und wiederholter Gabe, Thrombogenität und lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität durchgeführt, da der humane Plasma-Gerinnungsfaktor X (wie in Coagadex enthalten) ein endogenes Protein darstellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Zitronensäure  
Natriumhydroxid (zur pH-Korrektur)  
Dinatriumphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Saccharose

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Rekonstitution ist nur das mitgelieferte Mix2Vial zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Produkt ist vom mikrobiologischen Standpunkt aus unmittelbar nach der Rekonstitution zu verwenden.

Es wurde jedoch nach Rekonstitution eine chemische und physikalische Stabilität bei Raumtemperatur (bis zu 25°C +/- 2 °C) von 1 Stunde nachgewiesen.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Unmittelbare Behälter

Pulver-Durchstechflasche: 250 I.E. bzw. 500 I.E. humaner Gerinnungsfaktor X in einem Glasfläschchen Typ 1 mit Halobutylkautschuk-Stopfen sowie versiegeltem Snap-Off-Verschluss (Polypropylen) mit Bördelkappe (lackiertes Aluminium).

Lösungsmittel-Durchstechflasche: 2,5 ml bzw. 5 ml Lösungsmittel in einem Glasfläschchen Typ 1 mit Halobutylkautschuk-Stopfen und versiegeltem Verschluss.

Transfer-System (Mix2Vial)

### Packungsgrößen

Coagadex 250 I. E.

1 Durchstechflasche humaner Gerinnungsfaktor X, 250 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche Wasser für Injektionszwecke, 2,5 ml

1 Transfer-System (Mix2Vial)

Coagadex 500 I. E.

1 Durchstechflasche humaner Gerinnungsfaktor X, 500 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche Wasser für Injektionszwecke, 5 ml

1 Transfer-System (Mix2Vial)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver darf nur in dem mitgelieferten Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die angebotenen Dosen von 250 I.E. bzw. 500 I.E. sind in 2,5 ml bzw. 5 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren.

Das Wasser für Injektionszwecke nicht verwenden, wenn es sichtbare Partikel aufweist.

Die Durchstechflaschen sind vor Entfernung der Snap-off-Kappe der Pulver-Durchstechflasche auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) zu bringen.



**Schritt 1:** Schutzkappe von der Pulver-Durchstechflasche entfernen und Oberseite des Stopfens mit Alkoholtupfer desinfizieren. Diesen Schritt mit der Lösungsmittel-Durchstechflasche wiederholen. Den Verschluss von der Packung des Transfersystems abziehen, das System jedoch in der Packung belassen.



**Schritt 2:** Blaues Ende des Transfersystems auf die Lösungsmittel-Durchstechflasche setzen und senkrecht nach unten drücken, so dass der Dorn den Gummistopfen durchsticht und festsetzt. Äußere Plastikhülle vom Transfersystem entfernen und verwerfen. Frei liegenden Teil des Transfersystems nicht berühren!



**Schritt 3:** Lösungsmittel-Durchstechflasche mit dem daran befestigten Transfersystem umdrehen. Das durchsichtige Ende des Transfersystems auf die Pulver-Durchstechflasche aufsetzen und senkrecht nach unten drücken, so dass der Dorn den Gummistopfen durchsticht und festsetzt.



**Schritt 4:** Da die Pulver-Durchstechflasche luftleer ist, läuft das Lösungsmittel dort hinein. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, um das Pulver sorgfältig zu mischen. Durchstechflasche nicht schütteln. In weniger als einer Minute (maximal 5 Minuten) sollte eine farblose, klare oder leicht opaleszente Lösung vorliegen.



**Schritt 5:** Die leere Lösungsmittel-Durchstechflasche und den blauen Teil des Transfersystems gegen den Uhrzeigersinn vom durchsichtigen Teil abdrehen. Eine leere Spritze (nicht in der Coagadex-Packung enthalten) zur Hand nehmen und mit dem Kolben so viel Luft in die Spritze aufziehen, wie es der in Schritt 4 zugefügten Menge Wasser entspricht. Die Spritze mit dem

transparenten Teil des Transfersystems verbinden und die Luft in die Durchstechflasche drücken.



**Schritt 6:** Die Durchstechflasche mit der Lösung sofort umdrehen; die Lösung läuft in die Spritze hinein.  
Gefüllte Spritze vom System lösen.  
Bei der Injektion des Arzneimittels sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

**Anmerkung:** Falls zur Zubereitung der Dosis mehrere Fläschchen benötigt werden, ist Schritt 1 bis 6 zu wiederholen und die Lösung aus dem Fläschchen in ein und dieselbe Spritze aufzuziehen.

Das mit dem Arzneimittel mitgelieferte Transfersystem ist ein steriles Produkt und darf nicht mehr als einmal verwendet werden. Wenn die Rekonstitution abgeschlossen ist, Transfersystem in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen.

Die Lösung muss bei Applikation farblos, klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die Trübungen oder Ausfällungen aufweisen. Das rekonstituierte Produkt ist vor der Applikation visuell auf Schwebeteilchen und Farbveränderungen zu prüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 16. März 2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. März 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DENGEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**
- 

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL 250 I.E.**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Coagadex 250 I.E.

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Humaner Gerinnungsfaktor X

### **2. WIRKSTOFF(E)**

250 I.E. Humaner Gerinnungsfaktor X, etwa 100 I.E./ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem:

Pulver-Durchstechflasche: Zitronensäure, Natriumhydroxid, Dinatriumphosphat-Dihydrat,  
Natriumchlorid, Sucrose.

Lösungsmittel-Durchstechflasche: Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Jede Packung enthält:

1 Pulver-Durchstechflasche

1 Transfervorrichtung

1 Lösungsmittel-Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Auflösung.

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Innerhalb 1 Stunde nach Auflösung verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.  
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1087/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Coagadex 250 i.e.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE 250 I.E.**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Coagadex 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Humaner Gerinnungsfaktor X

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur i.v. Anwendung nach Auflösung.  
Vor Gebrauch die Packungsbeilage lesen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

250 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE DES LÖSUNGSMITTELS 2,5 ml**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL 500 I.E.**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Coagadex 500 I.E.  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Humaner Gerinnungsfaktor X

### **2. WIRKSTOFF(E)**

500 I.E. Humaner Gerinnungsfaktor X, etwa 100 IE/ml

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem:  
Pulver-Durchstechflasche: Zitronensäure, Natriumhydroxid, Dinatriumphosphat-Dihydrat,  
Natriumchlorid, Sucrose.

Lösungsmittel-Durchstechflasche: Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.**

Jede Packung enthält:  
1 Pulver-Durchstechflasche  
1 Transfervorrichtung  
1 Lösungsmittel-Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Auflösung.

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICHAUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Innerhalb 1 Stunde nach Auflösung verabreichen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.  
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1087/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Coagadex 500 i.e.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE 500 I.E.**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Coagadex 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Humaner Gerinnungsfaktor X

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur i.v. Anwendung nach Auflösung.

Vor Gebrauch die Packungsbeilage lesen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL 5 ml**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Coagadex 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Coagadex 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

#### Humaner Gerinnungsfaktor X

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Coagadex und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Coagadex beachten?
3. Wie ist Coagadex anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Coagadex aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Coagadex und wofür wird es angewendet?

Coagadex ist ein Konzentrat des humanen Gerinnungsfaktors X, ein Protein, das für die Blutgerinnung notwendig ist. Der Faktor X in Coagadex wird aus menschlichem Plasma (dem flüssigen Teil des Blutes) extrahiert. Er wird, auch bei Operationen, zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit angeborenem Faktor-X-Mangel eingesetzt.

Patienten mit Faktor-X-Mangel haben nicht genügend Faktor X für eine angemessene Blutgerinnung, was zu exzessiver Blutung führen kann.. Coagadex ersetzt den fehlenden Faktor X, so dass das Blut normal gerinnen kann.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Coagadex beachten?

##### Coagadex darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den humanen Gerinnungsfaktor X oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Coagadex anwenden:

- wenn Sie stärker oder länger bluten als gewöhnlich und die Blutung nach einer Injektion von Coagadex nicht aufhört.
- wenn Sie ein Medikament zur Vorbeugung gegen Blutgerinnsel einnehmen, das seine Wirkung durch die Blockade von Gerinnungsfaktor Xa entfaltet. Medikamente dieser Art können die Wirkung von Coagadex beeinträchtigen.

Manche Patienten mit Faktor-X-Mangel können während der Behandlung Inhibitoren (Antikörper) gegen Faktor X bilden. Dies könnte bedeuten, dass die Behandlung keinen adäquaten Erfolg zeigt. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig auf die Bildung dieser Antikörper überprüfen, insbesondere vor einer Operation. Ihr Arzt wird vermutlich sowohl vor als auch nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel, vor allem beim ersten Behandlungszyklus, Tests durchführen, um den Faktor-X-Spiegel in Ihrem Blut zu überprüfen.

### **Virussicherheit**

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma werden bestimmte Maßnahmen ergriffen, um eine Übertragung von Infektionen auf Patienten zu verhindern. Diese beinhalten:

- eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um Risikospender, die Träger von Infektionserregern sein können, auszuschließen,
- die Prüfung von Plasmaspenden auf Anzeichen von Viren/Infektionen,
- Verfahrensschritte bei der Verarbeitung des Blutes bzw. Plasmas, durch die Viren inaktiviert oder entfernt werden können.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegen folgende Viren erachtet: humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19.

Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Arten von Infektionen.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Coagadex die Bezeichnung und Chargennummer des Produktes zu notieren, um die Rückverfolgung der verwendeten Produktchargen zu gewährleisten.

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise empfehlen, eine Impfung gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, wenn Sie regelmäßig bzw. wiederholt Faktor-X-Präparate aus menschlichem Blutplasma erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene gelten auch für Kinder im Alter von zwei bis elf Jahren und Jugendliche im Alter von zwölf bis 18 Jahren.

### **Anwendung von Coagadex zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

### **Coagadex enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 9,2 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Milliliter Lösung. Dies entspricht 0,0046 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist Coagadex anzuwenden?**

Ihre Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen eingeleitet werden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Coagadex ist direkt in eine Vene zu injizieren. Bevor Sie sich das Arzneimittel zu Hause selbst spritzen, müssen Sie von Ihrem Arzt eine entsprechende Einweisung erhalten.

Ihr Arzt wird Ihnen erläutern, wie lange, wie oft, wann und welche Menge Sie spritzen müssen. Ihr Arzt wird Ihnen Ihre Dosis meist als Anzahl voller Ampullen angeben, die der für Sie am besten geeigneten Dosis entspricht. Die maximale Tagesdosis in jeder Altersgruppe darf 60 I.E./kg nicht überschreiten.

### **Anwendung bei Erwachsenen**

#### **Wie viel Coagadex ist zur Behandlung bzw. Vorbeugung von Blutungen erforderlich?**

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Menge Coagadex Sie zur Behandlung einer Blutung oder zur Vorbeugung von Blutungen anwenden müssen; die erforderliche Dosis ist vom Normalwert des Faktors X in Ihrem Blut abhängig.

#### **Wie hoch ist die Dosis vor, während und nach größeren chirurgischen Eingriffen?**

**Davor:** Die verwendete Dosis Coagadex muss ausreichen, um die Konzentration des Faktors X in Ihrem Blut auf zwischen 70 und 90 Einheiten/dl anzuheben. Die von Ihnen benötigte Dosis ist vom Normalwert des Faktors X in Ihrem Blut abhängig und wird von Ihrem Arzt berechnet.

**Danach:** In den ersten Tagen nach dem Eingriff wird die Konzentration des Faktors X in Ihrem Blutplasma regelmäßig überwacht. Es wird empfohlen, die Konzentration des Faktors X in Ihrem Blut über 50 Einheiten/dl zu halten. Die von Ihnen benötigte Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet.

Wenn die Konzentration des Faktors X in Ihrem Blut zu niedrig ist (Ihr Arzt wird dies feststellen) oder schneller als erwartet sinkt, liegt möglicherweise ein Inhibitor vor, der Faktor X hemmt und die Wirkung dieses Arzneimittels beeinträchtigt. Ihr Arzt wird die entsprechenden Labortests anordnen, um festzustellen, ob dies der Fall ist.

#### **Welche Menge wird regelmäßig zur langfristigen Vorbeugung von Blutungen verabreicht?**

Ihr Arzt wird Sie beraten, ob die Anwendung in diesem Fall für Sie geeignet ist, und Ihnen gegebenenfalls die richtige Dosis nennen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Ihr Arzt wird Ihnen oder Ihrem Kind eine geeignete Dosis vorschlagen. Die Dosen für Kinder unter 12 Jahren sind generell höher als die für Jugendliche und Erwachsene. Die Dosen für Jugendliche sind ähnlich wie die für Erwachsene.

### **Wann muss Coagadex gespritzt werden?**

- Das Arzneimittel sollte bei den ersten Anzeichen einer Blutung gespritzt werden.
- Um die Blutung zu stoppen, kann eine weitere Injektion erforderlich werden.
- Bei jeder einzelnen Blutung ist der Schweregrad individuell zu beurteilen.
- Wenn Sie dieses Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, wird Ihr Arzt Sie einweisen.

## Herstellung der Lösung vor Gebrauch

Sie dürfen Ihr Arzneimittel **nur** in dem beigelegten Lösungsmittel auflösen.

| Menge Coagadex | Lösungsmittelmenge |
|----------------|--------------------|
| 250 I.E.       | 2,5 ml             |
| 500 I.E.       | 5 ml               |

Coagadex wird zusammen mit der in der Tabelle genannten Menge an Lösungsmittel geliefert.

Sie können dieses Arzneimittel mit Hilfe des nadellosen Transfersystems Mix2Vial mischen, das jeder Packung beigelegt ist.

Lassen Sie die Behälter mit Coagadex auf Raumtemperatur kommen, ehe Sie mit dem Mischen beginnen.

Bereiten Sie die Lösung wie folgt zu:



### Schritt 1

- Schutzkappe von der Pulver-Durchstechflasche entfernen und Oberseite des Stopfens mit Alkoholtupfer desinfizieren.
- Diesen Schritt mit der Lösungsmittel-Durchstechflasche wiederholen.
- Die Abdeckung des Transfersystems abziehen, das System jedoch in der Verpackung lassen.



### Schritt 2

- Blaues Ende des Transfersystems auf die Lösungsmittel-Durchstechflasche setzen und senkrecht nach unten drücken, so dass der Dorn den Gummistopfen durchsticht und festsitzt.
- Äußere Plastikhülle vom Transfersystem entfernen und verwerfen. Frei liegenden Teil des Transfersystems nicht berühren!



### Schritt 3

- Die Lösungsmittel-Durchstechflasche mit dem daran befestigten Transfersystem umdrehen.
- Das durchsichtige Ende des Transfersystems auf die Pulver-Durchstechflasche aufsetzen und senkrecht nach unten drücken, so dass der Dorn den Gummistopfen durchsticht und festsitzt.



### Schritt 4

- Da die Pulver-Durchstechflasche luftleer ist, läuft das Lösungsmittel dort hinein.
- Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, um das Pulver sorgfältig zu mischen. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Nach normalerweise 1 Minute (maximal 5 Minuten) sollte eine farblose, klare oder leicht schillernde Lösung vorliegen.



### Schritt 5

- Die leere Lösungsmittel-Durchstechflasche und den blauen Teil des Transfersystems gegen den Uhrzeigersinn vom durchsichtigen Teil abdrehen.
- Eine leere Spritze (nicht in der Coagadex-Packung enthalten) zur Hand nehmen und mit dem Kolben so viel Luft in die Spritze aufziehen, wie es der zugefügten Menge des benötigten Wassers in Schritt 4 entspricht.
- Die Spritze mit dem transparenten Teil des Transfersystems verbinden und die Luft aus der Spritze in die Flasche drücken



### Schritt 6

- Die Flasche mit der Lösung sofort umdrehen; die Lösung läuft in die Spritze hinein.
- Gefüllte Spritze vom System lösen.
- Das Produkt ist jetzt bereit für die Anwendung. Bei der Injektion sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Achten Sie darauf, das Produkt innerhalb von einer Stunde nach der Zubereitung zu verwenden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht:

- wenn das Lösungsmittel nicht in die Durchstechflasche geflossen ist (dies zeigt an, dass in der Durchstechflasche kein Vakuum mehr besteht und das Pulver nicht verwendet werden darf).
- wenn das gelöste Pulver und das Lösungsmittel gelieren oder Klümpchen bilden (bitte informieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt und nennen Sie die auf der Durchstechflasche angegebene Chargennummer).

### Wenn Sie eine größere Menge von Coagadex angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr von diesem Arzneimittel anwenden, als Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, könnte sich ein Blutgerinnsel bei Ihnen bilden. Wenn Sie denken, dass Sie eine zu große Menge anwenden, brechen Sie die Injektion ab und informieren Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie wissen, dass Sie eine zu große Menge angewendet haben, informieren Sie schnellstmöglich den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### Wenn Sie die Anwendung von Coagadex vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Spritzen Sie sich Ihre nächste normale Dosis und setzen Sie die Behandlung dann wie vom Arzt verordnet fort.

### Wenn Sie die Anwendung von Coagadex abbrechen

Konsultieren Sie immer Ihren Arzt, bevor Sie sich entscheiden Ihre Behandlung abzubrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) sind bei der Behandlung von Blutungen mit ähnlichen Arzneimitteln selten (bei bis zu 1 von 1.000 Personen) aufgetreten und haben sich manchmal zum Schock entwickelt. Zeichen dieser Nebenwirkungen sind gegebenenfalls Hautausschlag (einschließlich Nesselsucht), Kribbeln, Hitzewallungen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Husten, pfeifendes Atemgeräusch, Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, erhöhte Herzfrequenz, Schwindel,

Lethargie, Unruhe, Schwellungen im Gesicht, Engegefühl im Hals, Beschwerden an der Injektionsstelle.

Wenn etwas davon bei Ihnen vorkommt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Coagadex berichtet.

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):**

- Schmerzen oder Rötung an der Injektionsstelle
- Müdigkeit
- Rückenschmerzen

**Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Bei Kindern sind dieselben Nebenwirkungen zu erwarten wie bei Erwachsenen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Coagadex aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis unter „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Schwebeteilchen in der Lösung bemerken. Coagadex ist nach der Zubereitung innerhalb einer Stunde aufzubrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihre Behandlungseinrichtung wird Ihnen einen Spezialbehälter zur Verfügung stellen, in dem Sie Lösungsreste, verwendete Spritzen, Nadeln und leere Verpackungen entsorgen können. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Coagadex enthält

- Der Wirkstoff ist humaner Gerinnungsfaktor X. Eine Durchstechflasche enthält nominal 250 I. E. oder 500 I.E. des humanen Gerinnungsfaktors X.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Zitronensäure, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Saccharose (weitere Informationen zu den Bestandteilen, siehe Abschnitt 2).
- Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Coagadex aussieht und Inhalt der Packung

Coagadex ist ein weißes oder weißliches Pulver und in Einheiten zu 250 I.E. und 500 I.E. verpackt. Die zubereitete Lösung ist farblos, klar oder leicht schillernd (opaleszent). Sehen Sie sich die Lösung vor der Injektion an. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie trüb ist oder Teilchen enthält.

Außerdem enthält die Packung das Transfersystem Mix2Vial.

#### Inhalt der Packung mit 250 I.E.

1 Durchstechflasche mit 250 I. E. Pulver  
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke  
1 Transfersystem (Mix2Vial)

#### Inhalt der Packung mit 500 I.E.

1 Durchstechflasche mit 500 I. E. Pulver  
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke  
1 Transfersystem (Mix2Vial)

Möglicherweise befinden sich nicht alle Packungsgrößen im Handel

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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)

**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 (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>