

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Coagadex 250 UI, pó e solvente para solução injetável  
Coagadex 500 UI, pó e solvente para solução injetável.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Coagadex 250 UI, pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator X da coagulação humana.  
Coagadex contém aproximadamente 100 UI/ml de fator X da coagulação humana após a reconstituição com 2,5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis

### Coagadex 500 UI, pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator X da coagulação humana.  
Coagadex contém aproximadamente 100 UI/ml de fator X da coagulação humana após a reconstituição com 5 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.

Produzido a partir de plasma de dadores humanos.

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Coagadex contém até 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

Frasco para injetáveis de pó contendo um pó branco a esbranquiçado.

Frasco para injetáveis com solvente contendo um líquido incolor e transparente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Coagadex é indicado para o tratamento e profilaxia de episódios de hemorragia e para a gestão perioperatória em doentes com deficiência hereditária de fator X.

Coagadex é indicado em todos os grupos etários.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de afeções raras da coagulação.

#### Posologia

A dose e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator X (isto é, do nível de fator X do doente no momento basal), da localização e extensão da hemorragia e da situação clínica do doente. O controlo cuidadoso da terapêutica de substituição é especialmente importante em caso de grande cirurgia ou de episódios de hemorragia apresentando risco de vida.

Não se deve administrar mais do que 60 UI/kg por dia em qualquer grupo etário.

Nos adultos e adolescentes com pelo menos 12 anos de idade, o pico de aumento esperado no nível de fator X *in vivo*, expresso em UI/dl (ou % do normal), pode ser estimado utilizando as seguintes fórmulas:

**Dose (UI) = peso corporal (kg) x aumento do fator X pretendido (UI/dl ou % do normal) x 0,5**

**OU**

**Aumento do nível de fator X (UI/dl ou % do normal) = [dose total (UI)/peso corporal (kg)] x 2**

Os exemplos que se seguem presumem que o nível de fator X do doente no momento basal é < 1 UI/dl:

1. Deve esperar-se que a administração de uma dose de 2000 UI de Coagadex a um doente de 70 kg resulte num pico de aumento pós-perfusão de fator X de  $2000 \times \{[2 \text{ UI/dl}]/[UI/kg]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ UI/dl}$  (ou seja 57% do normal)
2. Num doente com 70 kg é necessário um pico do nível de fator X de 90% do normal. Nesta situação, a dose apropriada seria:

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

A dose e frequência deverão basear-se na resposta clínica individual. Os doentes podem variar em termos da sua farmacocinética (por exemplo, semi-vida, recuperação *in vivo*) e respostas clínicas a Coagadex. Embora a dose possa ser estimada com recurso aos cálculos acima, deverão efetuar-se sempre que possível análises laboratoriais adequadas, como ensaios seriados de fator X, para orientar os ajustes posológicos.

#### *Controlo episódios de hemorragia*

Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, para o tratamento de episódios hemorrágicos: deverá injetar-se 25 UI/kg de Coagadex quando ocorrer o primeiro sinal de hemorragia ou imediatamente antes do início previsto da menstruação. Repetir com intervalos de 24 horas até deter a hemorragia. Cada hemorragia individual deve ser avaliada de acordo com a sua gravidade.

Para a profilaxia secundária contra nova hemorragia, ou profilaxia a curto prazo antes de atividade física prevista ou de consultas dentárias: deverá injetar-se 25 UI/kg de Coagadex e repita conforme necessário.

#### *Profilaxia de rotina para episódios de hemorragia*

Dada a variabilidade inter e intra-doente, recomenda-se que os níveis mínimos de fator X no sangue sejam monitorizados em intervalos, especialmente nas primeiras semanas de terapêutica ou após alterações posológicas. O regime posológico deve ser ajustado em função da resposta clínica e de níveis mínimos de fator X de pelo menos 5 UI/dl.

Os dados sobre a utilização de Coagadex durante períodos longos de profilaxia são limitados em adultos. Não existem dados sobre a profilaxia de rotina em doentes pediátricos com >12 a <18 anos de idade. A dose inicial proposta para profilaxia é de 25 UI/kg duas vezes por semana em doentes com >12 anos de idade, devendo os níveis e intervalos de dose ser ajustados conforme clinicamente indicado. Conforme a resposta clínica individual, poderão ser adequados intervalos mais longos, p. ex., uma semana (ver secção 5.1).

*Gestão perioperatória (adultos e adolescentes com pelo menos 12 anos de idade)*

Pré-cirurgia: calcular a dose de Coagadex para aumentar os níveis plasmáticos de fator X para 70 a 90 UI/dl. O controlo cuidadoso da dose e duração do tratamento é especialmente importante em casos de grande cirurgia.

**Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento desejado do fator X (UI/dl) x 0.5**

O aumento desejado do fator X é a diferença entre o nível plasmático de fator X do doente e o nível desejado, baseado na recuperação observada de 2 UI/dl por UI/kg.

Exemplo: para aumentar o nível plasmático de fator X de 15 UI/dl para 90 UI/dl num doente de 70 kg, a dose apropriada é:

$$70 \times (90-15) \times 0,5 = 2.625 \text{ UI.}$$

Pós-cirurgia: ajustar a dose de forma a manter os níveis plasmáticos de fator X num mínimo de 50 UI/dl até que o doente já não esteja em risco de hemorragia devido à cirurgia.

Recomenda-se que os níveis plasmáticos pós-perfusão de fator X sejam medidos para cada doente antes e depois da cirurgia, a fim de assegurar que os níveis hemostáticos são atingidos e mantidos.

*Doentes idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

*Doentes com compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

*Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

*População pediátrica*

**Para o controlo de hemorragias, consoante a necessidade, em crianças com menos de 12 anos de idade:** devem injetar-se 30 UI/kg de Coagadex assim que ocorrer o primeiro sinal de hemorragia. Repetir em intervalos de 24 horas até a hemorragia parar. Cada hemorragia individual deve ser avaliada com base na sua gravidade.

Para a profilaxia secundária contra uma hemorragia recorrente ou na profilaxia de curto prazo antes de uma atividade física prevista ou de consultas dentárias: devem injetar-se 30 UI/kg de Coagadex e repetir conforme necessário.

**Para a profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em crianças com menos de 12 anos de idade:** 40 UI/kg duas vezes por semana.

Dada a variabilidade inter e intra-doente, recomenda-se que os níveis mínimos de fator X no sangue sejam monitorizados em intervalos, especialmente nas primeiras semanas de terapêutica ou após alterações posológicas. O regime posológico deve ser ajustado em função da resposta clínica e de níveis mínimos de fator X de pelo menos 5 UI/dl. Alguns doentes poderão atingir os níveis mínimos desejados de FX com terapêutica profilática uma vez por semana (ver secção 5.1).

**Para a gestão perioperatória em crianças com menos de 12 anos de idade:** Pré-cirurgia: calcular a dose de Coagadex para aumentar os níveis plasmáticos de fator X para 70-90 UI/dl. O controlo cuidadoso da dose e duração do tratamento é especialmente importante em casos de grande cirurgia.

O aumento do pico previsto do nível de fator X *in vivo* expresso em UI/dl (ou % do valor normal) pode ser estimado utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator X (UI/dl ou \% do valor normal)} \times 0,6$$

OU

**Aumento do nível de fator X (UI/dl ou % do valor normal) = [dose total (UI)/peso corporal (kg)]  
x 1,7**

Pós-cirurgia: dosear conforme necessário para manter os níveis plasmáticos de fator X a um mínimo de 50 UI/dl até o indivíduo já não estar em risco de hemorragia devido à cirurgia.

Recomenda-se que os níveis plasmáticos de fator X pós-perfusão sejam medidos para cada doente antes e depois da cirurgia, para assegurar que se obtêm e se mantêm níveis hemostáticos.

#### Modo de administração

Utilização intravenosa.

Após a reconstituição, o produto deverá ser administrado por via intravenosa a uma taxa sugerida de 10 ml/min, mas não superior a 20 ml/min.

Para terapêutica domiciliária, o doente deverá receber a formação adequada e esta deverá ser revista periodicamente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade tipo alérgicas, incluindo anafilaxia. Coagadex contém vestígios de proteínas humanas além do fator X. Os doentes devem ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, inflamação do local de perfusão (por exemplo ardor, picadas, eritema), calafrios, tosse, tonturas, febre, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, hipotensão, letargia, dores musculoesqueléticas, náuseas, prurido, erupção cutânea, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira. Se ocorrer algum destes sintomas, os doentes devem ser aconselhados a descontinuar imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o seu médico. Em caso de choque, deverão implementar-se as atuais normas médicas para o tratamento de choque.

#### Inibidores

A formação de anticorpos neutralizadores (inibidores) contra o fator X é uma complicação possível na gestão de indivíduos com deficiência de fator X.

Em geral, todos os doentes tratados com fator X da coagulação humana devem ser cuidadosamente monitorizados em termos do desenvolvimento de inibidores através das observações clínicas e exames laboratoriais adequados. Se os níveis de atividade do fator X esperados não forem atingidos ou se a hemorragia não for controlada com uma dose esperada, efetuar um teste que meça a concentração de inibidores do fator X.

#### Inibidores do fator Xa

É provável que Coagadex seja contrariado por inibidores do fator Xa, direta ou indiretamente. Estes agentes antitrombóticos não devem ser utilizados em doentes com deficiência de fator X. Coagadex não

deve ser utilizado como um antídoto para os efeitos dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) em doentes que não apresentam deficiência de fator X.

#### Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenir infecções que resultem da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de dadores, rastreio de dádivas individuais e de *pools* plasmáticos quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de passos de fabrico eficientes para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída na totalidade. Este aspeto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patogéneos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus encapsulados, tais como o VIH, VHB e VHC, bem como para vírus não encapsulados como o VHA e o parvovírus B19.

Poderá ser necessária a vacinação contra a hepatite A e B em doentes que recebam regular e repetidamente produtos com o Fator X derivado de plasma humano.

#### Teor de sódio

Coagadex contém até 9,2 mg de sódio por ml de solução reconstituída, equivalente a 0,0046% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

É provável que a ação de Coagadex seja contrariada por inibidores do fator Xa, direta ou indiretamente (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Devido à raridade da deficiência hereditária em fator X, não está disponível experiência relativamente à utilização de Coagadex durante a gravidez e amamentação. Assim, Coagadex só deve ser utilizado durante a gravidez se claramente indicado.

#### Amamentação

Devido à raridade da deficiência hereditária em fator X, não está disponível experiência relativamente à utilização de Coagadex durante a gravidez e aleitamento. Assim, Coagadex só deve ser utilizado durante a amamentação se claramente indicado.

#### Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com Coagadex.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Coagadex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo de perfil de segurança

As reações adversas (RAM) que ocorreram com a frequência mais elevada foram eritema no local da perfusão, dor no local da perfusão, fadiga e dor nas costas.

Foram observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e picadas no local da perfusão, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, hipotensão,

letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formiguelo, vômitos, pieira) em casos raros com o tratamento concomitante de outras hemofilias e pode, em alguns casos, ter evoluído para anafilaxia grave (incluindo choque). Não foram notificadas reações de hipersensibilidade, reações alérgicas e anafiláticas nos ensaios clínicos com Coagadex.

#### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas seguintes foram notificadas em estudos clínicos envolvendo 27 doentes tratados com Coagadex. As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$  indivíduos); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). As frequências pouco frequentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raros ( $< 1/10.000$ ) não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis.

#### **Lista tabelada de reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos da MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores nas costas	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema do local da perfusão Dor no local de perfusão Fadiga	Frequentes

#### População pediátrica

Prevê-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças seja idêntica à das nos adultos (ver secção 5.1).

Para obter informações relativas aos agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

### **4.9 Sobredosagem**

Foi comunicado um caso de sobredosagem acidental nos ensaios clínicos, no qual um dos participantes recebeu aproximadamente 80 UI/kg de Coagadex para tratar uma hemorragia. Não foram comunicados acontecimentos adversos relacionados com esta sobredosagem. Contudo, existe um potencial para tromboembolismo com a sobredosagem, o qual está provavelmente associado a um tempo de protrombina reduzido abaixo do intervalo normal. Recomenda-se uma avaliação clínica cuidadosa por um clínico com experiência, com ou sem a utilização da pontuação de Wells, análises clínicas da hemostase e imagiologia apropriada com ultrassons. O tratamento de TVP comprovada ou suspeita deve seguir os procedimentos habituais, mas com monitorização do FX.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, vitamina K e outros hemostáticos, fator X da coagulação, código ATC: B02BD13.

#### Mecanismo de ação

O fator X é um zimogénio inativo, que pode ser ativado pelo fator IXa (através da via intrínseca) ou pelo fator VIIa (através da via extrínseca). O fator X é convertido da sua forma inativa na forma ativa (fator Xa) pela clivagem de um péptido de 52 resíduos da cadeia pesada. O fator Xa associa-se ao fator Va numa superfície fosfolipídica para formar o complexo protrombinase, que ativa a protrombina em trombina na presença de íões cálcio. A trombina atua, então, sobre o fibrinogénio solúvel e o fator XIII para gerar um coágulo de fibrina com ligações cruzadas.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Coagadex é derivado do plasma humano e utilizado como substituto do fator X da coagulação naturalmente existente em doentes com deficiência hereditária de fator X.

#### Eficácia clínica

Num ensaio clínico multicêntrico, em regime aberto, não aleatorizado para avaliar a farmacocinética, segurança e eficácia de Coagadex, 16 participantes (com uma idade de 12 anos e superior) com deficiência hereditária de fator X moderada a grave (FX:C < 5 UI/dl) receberam uma dose de 25 UI/kg de Coagadex para tratar episódios hemorrágicos espontâneos, traumáticos e menorragicos.

A eficácia de Coagadex no tratamento de episódios hemorrágicos foi avaliada pelo participante e/ou pelo investigador relativamente a cada novo episódio hemorrágico, utilizando uma escala de classificação ordinal específica do sangramento pré-determinada de excelente, bom, mau e não avaliável. Dos 208 episódios hemorrágicos tratados com Coagadex, foram avaliados 187 episódios hemorrágicos em 15 participantes em termos de eficácia. Noventa e oito (53%) foram episódios hemorrágicos significativos e 88 (47%) foram hemorragias menores (uma hemorragia não foi avaliada). Coagadex foi considerado bom (7%) ou excelente (91%) no tratamento de 98% dos episódios hemorrágicos. Dos 187 episódios hemorrágicos na análise de eficácia, 155 hemorragias (83%) foram tratadas com uma perfusão, 28 hemorragias (15%) com duas perfusões, 3 hemorragias (2%) com três perfusões e 1 hemorragia (0,5%) com quatro perfusões. A dose média por perfusão e a dose total de Coagadex foram de 25,4 UI/kg e de 30,4 UI/kg, respetivamente. Quatro episódios hemorrágicos em dois participantes foram considerados como falhas de tratamento. A dose recomendada de 25 UI/kg de Coagadex para tratar uma hemorragia foi mantida durante o estudo em 14 dos 16 participantes. Os outros dois participantes utilizaram doses de até 30 UI/kg e de 33 UI/kg.

Foi administrado um total de 184 perfusões de Coagadex como medida preventiva. Profilaxia de rotina foi utilizada em dois participantes. Um participante, com 58 anos de idade, utilizou uma dose de 28 UI/kg uma vez por semana durante 8 semanas e, posteriormente, de 25 UI/kg de duas em duas semanas durante mais de 5 meses. O outro participante, com 22 anos de idade, utilizou uma dose de 24,6 UI/kg uma vez por semana durante 8,5 meses. Nenhum dos participantes registou qualquer hemorragia durante estes períodos.

#### Profilaxia de episódios de hemorragia

O terceiro estudo avaliou a utilização de Coagadex na profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em nove crianças com menos de 12 anos de idade. A idade média era de 7,3 (intervalo de 2,6 a 11,9) anos. Oito indivíduos apresentavam deficiência de FX grave, os outros apresentavam deficiência moderada. Quatro indivíduos tinham entre 0 a 5 anos de idade e cinco tinham entre 6 a 11 anos de idade, inclusivé. A profilaxia de rotina foi iniciada com doses unitárias de 40-50 UI/kg e, durante as primeiras 6 semanas, mediram-se os níveis mínimos de fator X de modo a ajustar o regime posológico para manter



um nível mínimo de pelo menos 5 UI/dl. Foram administradas um total de 537 (média de 59,7 por indivíduo) perfusões profiláticas. A dose profilática mediana por perfusão, por indivíduo, foi de 39,60 UI/kg (média de 38,76 UI/kg), e variou entre 18,0 e 47,3 UI/kg. As doses medianas e médias por perfusão nas quatro crianças com menos de 6 anos de idade foram ambas de 40,1 UI/kg (IC 95%: 30,70; 49,57) e, nas cinco crianças com 6 a 11 anos de idade inclusivé, a dose mediana foi de 39,6 UI/kg e a dose média foi de 37,7 UI/kg (IC 95%: 23,42; 51,91). O intervalo posológico mediano para as nove crianças foi de 3 dias (intervalo de 2 a 8 dias). Seis crianças (66,7%) não tiveram hemorragias durante a profilaxia de rotina. Três crianças (33,3%), uma no grupo etário dos 0-5 anos de idade e duas no grupo etário dos 6-11 anos de idade, apresentaram um total de 10 hemorragias devidas a epistaxes, trauma ou menorragia. Foram todas tratadas com uma perfusão única de Coagadex; doses média e mediana de 31,7 UI/kg (intervalo de 24,6 a 38,8 UI/kg) e todas as classificações de eficácia registadas foram categorizadas como excelente. Não ocorreram reações adversas medicamentosas neste estudo, nas crianças com menos de 12 anos de idade.

### Hemostase cirúrgica

A segurança e eficácia de Coagadex para a gestão perioperatória foram avaliadas em cinco participantes com idades compreendidas entre os 14 e 59 anos com doença ligeira (n=2), moderada (n=1) e grave (n=2), que foram submetidos a um total de sete procedimentos cirúrgicos.

Em todos os procedimentos cirúrgicos, Coagadex foi avaliado como excelente (sem hemorragias pós-operatórias, sem necessidade de transfusões sanguíneas e com uma perda de sangue não superior à 'prevista') no controlo de perda de sangue durante e após a cirurgia. Em grandes cirurgias, foi necessária uma mediana de 13 perfusões (oscilando entre 2 e 15 perfusões) e uma dose cumulativa mediana de 181 UI/kg (oscilando entre 45 e 210 UI/kg) para manter a hemóstase. Para cirurgias menores, foi utilizada uma mediana de 2,5 perfusões (oscilando entre 1 e 4 perfusões) e uma dose cumulativa mediana de 89 UI/kg (oscilando entre 51 e 127 UI/kg) para manter a hemóstase.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Num estudo clínico de Coagadex em indivíduos com deficiência grave ou moderada de fator X (FX basal:C <5 UI/dl), a farmacocinética de Coagadex foi avaliada em 16 participantes após administração de uma dose nominal de 25 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) foram calculados a partir das medições de atividade plasmática fator X:C (ensaio de coagulação de fase única) após subtração do valor pré-dose. Ao combinar os valores de RI para o FX:C na consulta do momento basal (n=16) e a repetição da avaliação FC (n=15) obteve-se uma RI média geométrica global de 2,07 UI/dl por UI/kg administrado (n=31). De modo semelhante, ao combinar os valores da  $t_{1/2}$  na consulta do momento basal e repetição da avaliação PK, obteve-se uma média geométrica global da  $t_{1/2}$  de 29,36 horas. A exposição sistémica a FX:C na consulta de repetição de avaliação PK (pelo menos, 6 meses mais tarde) foi equivalente à verificada no momento basal, uma vez que os rácios momento basal/repetição para todos os parâmetros PK situaram-se no intervalo entre 90% e 110%.

A média (% de CV) para recuperação incremental foi de 2,08 (18,1). A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) média (% de CV) foi de 0,504 (17,2) UI/ml.

A área sob a curva ( $AUC_{0-144h}$ ) média (% de CV) foi de 17,1 (21,0) UI.h/ml.

O fator X da coagulação humana ficou consideravelmente retido no compartimento vascular: volume de distribuição aparente médio ( $V_{ss}$ ) foi de 56,3 (24,0) ml/kg.

A semi-vida média (% de CV) do fator X da coagulação humana foi de 30,3 (22,8) h e a depuração foi de 1,35 (21,7) ml/kg/h.

### Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos, mas não se prevê qualquer efeito na função renal ou de género no perfil farmacocinético de Coagadex.

### Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos, mas não se prevê qualquer efeito na função hepática ou de gênero no perfil farmacocinético de Coagadex.

#### Doentes idosos

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos, mas não se prevê qualquer efeito da idade no perfil farmacocinético de Coagadex.

#### População pediátrica

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em crianças com menos de 12 anos de idade. O estudo em crianças (ver secção 5.1) mediu a recuperação incremental aos 30 min (IR<sub>30min</sub>) após a primeira dose e após a última dose no estudo (aproximadamente 6 meses mais tarde) (ver secção 5.1). A combinação dos valores da IR<sub>30min</sub> para o FX:C na consulta de início do estudo (n=9) e a avaliação da PK repetida (n=9) deu origem a uma média geométrica global de IR de 1,74 (intervalo de 1,3-2,2) UI/dl por UI/kg administradas (n=9). Para o subgrupo com 6-11 anos de idade (n=5), a média geométrica da IR<sub>30min</sub> foi de 1,91 (intervalo de 1,6-2,2) UI/ml por UI/kg e, para o subgrupo de crianças mais pequenas com 0-5 anos de idade (n=4), foi de 1,53 (intervalo de 1,3-1,8) UI/ml por UI/kg.

Mediram-se os níveis mínimos de FX:C durante as primeiras 6 semanas do estudo para individualizar o regime posológico e manter um nível mínimo de, pelo menos, 5 UI/dl. Durante a fase de ajuste da dose, dois níveis mínimos foram  $\leq 5$  UI/dl mas, daí em diante, não houve nenhum valor abaixo deste limiar.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida, trombogenicidade e tolerabilidade local.

Não foram conduzidas quaisquer investigações sobre genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutora ou desenvolvimental, uma vez que o fator X da coagulação plasmática humana (conforme contido em Coagadex) é uma proteína endógena.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Ácido cítrico  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Cloreto de sódio  
Sacarose

#### Solvente

Água para injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

O produto só deve ser reconstituído utilizando o Mix2Vial que é fornecido na embalagem (ver secção 6.6).

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após a reconstituição, de um ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado de imediato.

Contudo, demonstrou-se que a estabilidade química e física após a abertura é de 1 hora à temperatura ambiente (no máximo 25°C +/-2°C).

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Acondicionamento primário

Frasco para injetáveis com o pó: 250 UI ou 500 UI de fator X da coagulação humana num frasco de vidro do tipo I, com rolha de borracha halobutílica coberta e selada por cápsula de abertura fácil em polipropileno e aba em alumínio lacado.

Frasco para injetáveis com solvente: 2,5 ml ou 5 ml de solução num frasco de vidro do tipo 1 selado por rolha de borracha halobutílica coberta por um selo.

Dispositivo de transferência (Mix2Vial)

#### Apresentações do produto

Coagadex 250 UI

1 frasco para injetáveis com 250 UI de fator X da coagulação humana sob a forma de pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para injetáveis

1 dispositivo de transferência (Mix2Vial)

Coagadex 500 UI

1 frasco para injetáveis com 500 UI de fator X da coagulação humana sob a forma de pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para injetáveis

1 dispositivo de transferência (Mix2Vial)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O pó só deve ser reconstituído com a água para preparações injetáveis fornecida na embalagem. As apresentações de 250 UI e 500 UI devem ser reconstituídas utilizando 2,5 ml ou 5 ml de água para preparações injetáveis, respetivamente.

Não utilize a água para preparações injetáveis se forem visíveis quaisquer sinais de partículas.

Deve permitir-se que os frascos atinjam a temperatura ambiente (não superior a 30°C) antes de retirar a cápsula de abertura fácil do frasco para injetáveis com o pó.



**Passo 1:** Retirar a cápsula do frasco para injetáveis com o pó e limpar o topo da rolha com um algodão com álcool.

Repetir este passo para o frasco para injetáveis com o solvente.

Abrir a película da parte de cima da embalagem do dispositivo de Transferência mas deixá-lo dentro da embalagem.



**Passo 2:** Colocar a extremidade azul do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis com o solvente e pressionar a direita para baixo até que o espigão penetre a rolha de borracha e fique bem encaixado.

Remover a embalagem plástica exterior do dispositivo de transferência e deixá-la fora, tendo cuidado para não tocar na extremidade exposta do dispositivo.



**Passo 3:** Inverter o frasco para injetáveis com o solvente com o dispositivo de transferência ainda encaixado.

Colocar a extremidade transparente do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis com o pó e pressionar a direita para baixo até que o espigão penetre a rolha de borracha e fique bem encaixado.



**Passo 4:** O solvente será transferido para o frasco para injetáveis com o pó por ação do vácuo nele contido.

Girar cuidadosamente o frasco para injetáveis a fim de assegurar que o pó é completamente misturado. Não agitar o frasco para injetáveis.

Deverá ser obtida uma solução incolor, transparente ou levemente opalescente, geralmente em menos de 1 minuto (5 minutos no máximo).



**Passo 5:** Separar o frasco para injetáveis com o solvente vazio e a parte azul do dispositivo de transferência da parte transparente, desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

Pegar numa seringa vazia (não fornecida com a embalagem de Coagadex) e introduzir ar para o interior da mesma puxando o êmbolo de modo a corresponder com o volume de água adicionado no passo 4. Ligar a seringa à parte incolor do dispositivo de transferência e expelir o ar para o interior do frasco para injetáveis.



**Passo 6:** Inverter de imediato o frasco para injetáveis com a solução, a qual será aspirada para a seringa. Separar a seringa cheia do dispositivo.  
Seguir as habituais práticas de segurança para administrar o medicamento.

**Nota:** Se tiver mais do que um frasco para injetáveis para compor a sua dose, repita os passos 1 a 6 retirando a solução no frasco para a mesma seringa.

O dispositivo de transferência fornecido com o produto está estéril e não pode ser usado mais do que uma vez. Quando o processo de reconstituição estiver concluído, o dispositivo de transferência usado deverá ser descartado no contentor para corto-perfurantes.

A solução deve ser incolor, transparente ou ligeiramente opalescente quando administrada. Não utilizar soluções que estejam turvas ou apresentem depósitos. Os produtos reconstituídos devem ser inspecionados visualmente para partículas e descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de março de 2016  
Data da última renovação: 17 de março de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DE 250 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Coagadex 250 UI  
pó e solvente para solução injetável  
fator X da coagulação humana

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

250 UI de fator X da coagulação humana, aproximadamente 100 UI/ml

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:

Frasco do pó: ácido cítrico, hidróxido de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose.

Frasco do solvente: água para injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

Cada embalagem contém:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 dispositivo de transferência

1 frasco para injetáveis com solvente de 2,5 ml de água para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização intravenosa após a reconstituição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Utilizar no espaço de 1 hora após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1087/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

coagadex 250 ui

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 250 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Coagadex 250 UI, pó para solução injetável  
fator X da coagulação humana

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização por via I.V. após a reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE DE 2,5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DE 500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Coagadex 500 UI  
pó e solvente para solução injetável.  
fator X da coagulação humana

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

500 UI de fator X da coagulação humana, aproximadamente 100 UI/ml

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém:  
Frasco do pó: ácido cítrico, hidróxido de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose.

Frasco do solvente: água para injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

Cada embalagem contém:  
1 frasco para injetáveis com o pó  
1 dispositivo de transferência  
1 frasco para injetáveis com solvente de 5 ml de água para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização intravenosa após a reconstituição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

Utilizar no espaço de 1 hora após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
63263 Neu-Isenburg  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1087/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

coagadex 500 ui

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 500 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Coagadex 500 UI  
pó para solução injetável.  
fator X da coagulação humana

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização por via intravenosa após a reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

500 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE DE 5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Coagadex 250 UI, pó e solvente para solução injetável**

**Coagadex 500 UI, pó e solvente para solução injetável**

fator X da coagulação humana

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Coagadex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Coagadex
3. Como utilizar Coagadex
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Coagadex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Coagadex e para que é utilizado**

Coagadex é um concentrado de fator X da coagulação humana, uma proteína que é necessária para o sangue coagular. O fator X contido no Coagadex é extraído do plasma humano (a parte líquida do sangue). É utilizado para tratar e evitar hemorragias em doentes com deficiência de fator X hereditária, incluindo durante procedimentos cirúrgicos.

Os doentes com deficiência de fator X não possuem fator X em quantidade suficiente no seu sangue para que este coagule devidamente, conduzindo a hemorragias excessivas. Coagadex substitui o fator X que está ausente nestes doentes e permite que o seu sangue coagule normalmente.

### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Coagadex**

#### **Não utilize Coagadex:**

- se tem alergia ao fator X da coagulação humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico se considerar que esta advertência se aplica a si.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Coagadex:

- se apresenta um sangramento mais significativo ou mais prolongado do que o habitual e este não cessa após uma injeção de Coagadex.
- se está a tomar um medicamento para prevenir a coagulação do sangue que atua bloqueando o fator Xa da coagulação. Estes medicamentos poderão impedir Coagadex de atuar.

Alguns doentes com fator X insuficiente podem desenvolver inibidores (anticorpos) do fator X durante o tratamento. Isto poderá fazer com que o tratamento não funcione devidamente. O seu médico verificará regularmente se desenvolveu estes anticorpos, particularmente antes de um procedimento cirúrgico.

Tanto antes como depois do tratamento com este medicamento, sobretudo durante o seu primeiro tratamento, o seu médico provavelmente efetuará testes para avaliar o nível de fator X no seu sangue.

### **Segurança quanto a vírus**

Quando os medicamentos são feitos a partir de sangue ou plasma humano, são tomadas algumas medidas para prevenir a transmissão de infeções aos receptores. Estas medidas incluem:

- selecção cuidadosa dos dadores de sangue e plasma a fim de garantir que são excluídos aqueles que apresentam risco de serem portadores de infeções,
- análise do plasma doado para sinais de vírus/infeções,
- inclusão, no processamento do sangue ou plasma, de passos capazes de inativar ou remover vírus.

As medidas tomadas são consideradas como eficazes para os seguintes vírus: vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite A e parvovírus B19. Apesar destas medidas, quando os medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma são administrados, a possibilidade de transmitirem uma infeção não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus emergentes ou desconhecidos ou outros tipos de infeções.

Recomenda-se vivamente que, de cada vez que receber uma dose de Coagadex, sejam anotados o nome e número do lote do medicamento de forma a manter um registo dos lotes utilizados.

Se receber, regular ou repetidamente, medicamentos com fator X derivados do plasma humano, o seu médico pode recomendar que considere a vacinação contra a hepatite A e B.

### **Crianças e adolescentes**

As advertências e precauções listadas para os adultos também se aplicam às crianças (com idade compreendida entre os 2 e 11 anos) e aos adolescentes (com idade compreendida entre 12 e 18 anos).

### **Outros medicamentos e Coagadex**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existem efeitos conhecidos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Coagadex contém sódio**

Este medicamento contém até 9,2 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada mililitro de solução. Isto é equivalente a 0,0046% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como utilizar Coagadex**

O seu tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios hemorrágicos.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Coagadex deve ser injetado diretamente numa veia. Antes de injetar este medicamento em casa, deverá ter recebido formação ministrada pelo seu profissional de saúde sobre o modo de o fazer.

O seu médico explicar-lhe-á que quantidade deverá utilizar, quando o deve utilizar e durante quanto tempo o deverá utilizar. Em geral, o seu médico indicar-lhe-á a sua dose em termos do número de frascos cheios que fornecem a dose mais adequada para si. Não se deve administrar mais do que 60 UI/kg por dia em qualquer grupo etário.

### **Utilização em adultos**

#### **Que quantidade de Coagadex é administrada para tratar uma hemorragia ou prevenir mais hemorragias?**

O seu médico indicar-lhe-á a quantidade de Coagadex a administrar para tratar uma hemorragia ou prevenir mais hemorragias; a dose necessária dependerá no seu nível sanguíneo normal de fator X

#### **Que quantidade é administrada antes, durante e depois de uma cirurgia maior?**

**Antes:** A dose de Coagadex utilizada deve ser suficiente para aumentar o seu nível sanguíneo de fator X para um valor entre 70 e 90 unidades/dl. A dose de que necessita dependerá do seu nível sanguíneo normal de fator X e será calculada pelo seu médico.

**Depois:** Durante os primeiros dias após a operação, a sua concentração plasmática de fator X será verificada regularmente. Recomenda-se que o seu nível sanguíneo de fator X seja mantido acima das 50 unidades/dl. A dose de que necessita será calculada pelo seu médico.

Se a sua concentração sanguínea de fator X for demasiado baixa (isto será testado pelo seu médico), ou se diminuir mais depressa do que o esperado, pode estar presente um inibidor do fator X, o que impede o medicamento de funcionar devidamente. O seu médico providenciará os testes laboratoriais apropriados para verificar se é esse o caso.

#### **Que quantidade é administrada regularmente para uma prevenção de hemorragias a longo prazo?**

O seu médico aconselhá-lo-á se esta utilização é adequada para si e, em caso afirmativo, qual será a dose adequada.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

O seu médico recomendará a dose apropriada para si ou para a sua criança. As doses para crianças com menos de 12 anos de idade são geralmente maiores do que para os adolescentes e adultos. As doses para os adolescentes serão semelhantes às dos adultos.

### **Quando injetar Coagadex**

- O medicamento deve ser injetado quando ocorrer o primeiro sinal de hemorragia.
- A injeção deve ser repetida as vezes que forem necessárias para estancar a hemorragia.
- Cada hemorragia individual deve ser avaliada de acordo com a sua severidade.
- Se está a utilizar este medicamento pela primeira vez, o seu médico irá supervisioná-lo.

### **Dissolução do medicamento antes da utilização**

O seu medicamento **só** deve ser dissolvido no solvente disponibilizado com o produto.

<b>Quantidade de Coagadex</b>	<b>Volume de solvente</b>
250 UI	2,5 ml
500 UI	5 ml

Coagadex é fornecido com a quantidade de solvente indicada na tabela.

Pode dissolver-se este medicamento utilizando o dispositivo de transferência sem agulha Mix2Vial incluído em cada embalagem.

Estabilizar os recipientes de Coagadex à temperatura ambiente antes de misturar.

Preparar o medicamento do seguinte modo:





### Passo 1

- Retirar a cápsula do frasco do pó e limpar o topo da rolha com um algodão com álcool.
- Repetir este passo para o frasco do solvente.
- Remover a película da parte de cima da embalagem do dispositivo de transferência mas deixar o dispositivo dentro da embalagem.



### Passo 2

- Colocar a extremidade azul do dispositivo de transferência no frasco do solvente e pressionar a direita para baixo até que o espigão penetre a rolha de borracha e fique bem encaixado.
- Remover a embalagem plástica exterior do dispositivo de transferência e deixá-la fora, tendo cuidado para não tocar na extremidade exposta do dispositivo.



### Passo 3

- Inverter o frasco do solvente com o dispositivo ainda encaixado.
- Colocar a extremidade transparente do dispositivo de transferência no frasco do pó e pressionar a direita para baixo até que o espigão penetre a rolha de borracha e fique bem encaixado.



### Passo 4

- O solvente será transferido para o frasco do pó por ação do vácuo nele contido.
- Girar cuidadosamente o frasco para injetáveis a fim de assegurar que o pó é completamente misturado. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Deverá ser obtida uma solução incolor, transparente ou levemente perolada, geralmente em cerca de 1 minuto (5 minutos no máximo).



### Passo 5

- Separar o frasco do solvente vazio e a parte azul do dispositivo de transferência da parte incolor, desenroscando no sentido contrário ao do ponteiro do relógio.
- Pegar numa seringa vazia (não fornecida com a embalagem de Coagadex) e introduzir ar para o interior da mesma puxando o êmbolo de modo a corresponder ao volume necessário de água adicionada no passo 4.
- Ligar a seringa à parte incolor do dispositivo de transferência e expelir o ar presente na seringa para o interior do frasco para injetáveis.



### Passo 6

- Inverter, de imediato, o frasco da solução, que será aspirada para o interior da seringa.
- Separar a seringa cheia do dispositivo.
- O produto está agora pronto a ser utilizado. Seguir as habituais práticas de segurança para a administração. Certifique-se de que utiliza o produto até uma hora após ter sido preparado.

Não utilize este medicamento:

- se o solvente não for aspirado para o interior do frasco para injetáveis (isto indica perda de vácuo no frasco, pelo que o pó não deve ser utilizado).
- se o pó dissolvido e o solvente formarem um gel ou um coágulo (se isto acontecer, informe o seu prestador de cuidados de saúde, comunicando o número do lote impresso no frasco para injetáveis).

#### **Se utilizar mais Coagadex do que deveria**

Se administrar mais deste medicamento do que o seu médico prescreveu, é possível que possa desenvolver um coágulo sanguíneo.

Se pensa que está a utilizar demasiado medicamento, interrompa a injeção e informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Se sabe que utilizou demasiado medicamento, informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro o mais depressa possível.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Coagadex**

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Injete a sua dose normal quando se lembrar e continue a administração conforme indicado pelo seu médico.

#### **Se parar de utilizar Coagadex**

Consulte sempre o seu médico antes de decidir interromper o seu tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em casos raros, ocorreram reações alérgicas (reações de hipersensibilidade) no tratamento de distúrbios hemorrágicos com medicamentos semelhantes (que afetam até 1 em 1.000 pessoas) e que, por vezes, evoluíram para choque. Sinais que podem indicar estas reações podem incluir erupção cutânea (incluindo urticária), formigueiro, rubor, náuseas, vômitos, dor de cabeça, tosse, pieira, sensação de aperto no peito, calafrios, ritmo cardíaco acelerado, tonturas, letargia, inquietação, inchaço da face, sensação de aperto na garganta, desconforto no local da injeção.

Se desenvolver algum destes sintomas, contacte o seu médico.

Foram notificados os seguintes efeitos secundários com o Coagadex.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- dor ou vermelhidão no local de injeção
- cansaço
- dor lombar

#### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

Prevê-se que os efeitos secundários nas crianças sejam semelhantes aos dos adultos.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Coagadex**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos recipientes, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar pequenas partículas no produto dissolvido. Uma vez preparado, Coagadex deve ser utilizado no espaço de uma hora.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O seu centro de tratamento disponibilizará um contentor especial para eliminar qualquer solução que restar, seringas usadas, agulhas e recipientes vazios. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Coagadex**

- A substância ativa é o fator X da coagulação humana. Um frasco contém nominalmente 250 UI ou 500 UI de fator X de coagulação humana.
- Os outros componentes são: ácido cítrico, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e sacarose (ver secção 2 para obter informações adicionais acerca dos componentes).
- Solvente: água para injetáveis.

### **Qual o aspeto de Coagadex e conteúdo da embalagem**

Coagadex é um pó branco ou esbranquiçado e é embalado em quantidades de 250 UI e 500 UI. Após ser preparada, a solução é incolor, transparente ou cor de pérola (opalescente). Antes da injeção, observe a solução. Se a solução estiver turva ou contiver quaisquer partículas, não a utilize.

É também disponibilizado um dispositivo de transferência chamado Mix2Vial.

#### Conteúdo da embalagem de 250 UI

1 frasco para injetáveis com 250 UI sob a forma de pó  
1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para injetáveis  
1 dispositivo de transferência (Mix2Vial)

#### Conteúdo da embalagem de 500 UI

1 frasco para injetáveis com 500 UI sob a forma de pó  
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para injetáveis  
1 dispositivo de transferência (Mix2Vial)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
Dornhofstraße, 63263 Neu-Isenburg  
Alemanha

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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 (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>