

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Coagadex 250 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Coagadex 500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Coagadex 250 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente di fattore X della coagulazione umano.

Coagadex contiene circa 100 UI/mL di fattore X umano della coagulazione dopo la ricostituzione con 2,5 mL (250 UI) di acqua sterile per preparazioni iniettabili

Coagadex 500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore X della coagulazione umano.

Coagadex contiene circa 100 UI/mL di fattore X umano della coagulazione dopo la ricostituzione con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti:

Coagadex contiene fino a 0,4 mmol/mL (9,2 mg/mL) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Flaconcino contenente polvere bianca o biancastra.

Flaconcino contenente solvente liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Coagadex è indicato per il trattamento e la profilassi di episodi emorragici e per la gestione perioperatoria dei pazienti con deficit congenito del fattore X.

Coagadex è indicato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi emorragici rari.

Posologia

La dose e la durata del trattamento dipendono dalla severità del deficit del fattore X (ossia, il livello basale di fattore X del paziente), dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente. Un attento controllo della terapia sostitutiva è particolarmente importante nei casi di interventi di chirurgia maggiore o di episodi emorragici potenzialmente fatali.

Non somministrare più di 60 UI/kg al giorno in nessuna fascia d'età.

In adulti e adolescenti di almeno 12 anni di età l'aumento atteso del livello di picco *in vivo* del fattore X espresso in UI/dL (o % della norma) può essere stimato utilizzando le seguenti formule:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato di fattore X (UI/dL o \% della norma)} \times 0,5$$

OPPURE

$$\text{Aumento del livello di fattore X (UI/dL o \% della norma)} = [\text{dose totale (UI)/peso corporeo totale (kg)}] \times 2$$

Gli esempi che seguono presuppongono un livello basale di fattore X del paziente < 1 UI/dL:

1. Una dose di 2.000 UI di Coagadex somministrata a un paziente di 70 kg deve determinare un aumento di picco post-infusione di fattore X pari a $2.000 \times \{[2,0 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]\}/[70 \text{ kg}] = 57 \text{ UI/dL}$ (ossia, il 57% della norma)
2. È richiesto un livello di picco di fattore X pari al 90% della norma in un paziente di 70 kg. In questa situazione, la dose appropriata sarebbe:

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ UI/dL} \{[2 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]\} = 3.150 \text{ UI.}$$

La dose e la frequenza devono essere basate sulla risposta clinica individuale. I pazienti possono variare nella loro farmacocinetica (es. emivita, recupero *in vivo*) e risposta clinica a Coagadex. Sebbene la dose possa essere stimata utilizzando i calcoli di cui sopra, ove possibile, occorre effettuare adeguate prove di laboratorio, quali dosaggi seriali del fattore X, per guidare l'aggiustamento della dose.

Controllo di episodi emorragici

Per il trattamento di episodi emorragici in adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni: si devono iniettare 25 UI/kg di Coagadex al verificarsi del primo segno di emorragia o poco prima dell'inizio previsto dell'emorragia mestruale. Ripetere a intervalli di 24 ore fino ad arrestare l'emorragia. Ogni singola emorragia deve essere valutata sulla base dell'effettiva severità.

Per la profilassi secondaria contro una nuova emorragia o la profilassi a breve termine prima di praticare attività fisica o visite dentistiche programmate: si devono iniettare 25 UI/kg di Coagadex e ripetere in base alle necessità.

Profilassi di routine in episodi emorragici

A causa della variabilità inter- e intra-paziente, si raccomanda di misurare i livelli minimi del fattore X nel sangue a intervalli, specialmente nelle prime settimane di terapia o dopo il cambiamento della dose. Il regime posologico deve essere regolato secondo la risposta clinica e i livelli minimi di fattore X di almeno 5 UI/dL.

Esistono dati limitati sull'uso di Coagadex per lunghi periodi di profilassi negli adulti. Non ci sono dati disponibili sulla profilassi di routine in pazienti pediatrici di età tra > 12 e < 18 anni. 25 UI/kg due volte a settimana è la dose iniziale proposta per la profilassi in pazienti di età > 12 anni con livelli di dosaggio e intervalli di dosaggio da regolare come indicato clinicamente. A seconda della risposta clinica individuale, possono essere adeguati intervalli più lunghi, per esempio una volta a settimana (vedere paragrafo 5.1).

Gestione perioperatoria (adulti e adolescenti di almeno 12 anni di età)

Pre-operatoria: calcolare la dose di Coagadex per aumentare i livelli plasmatici di fattore X a 70-90 UI/dL. L'attento controllo della dose e della durata del trattamento è particolarmente importante nei casi di interventi di chirurgia maggiore.

$$\text{Dose necessaria (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato di fattore X (UI/dL)} \times 0,5$$

L'aumento desiderato di fattore X è costituito dalla differenza tra il livello plasmatico di fattore X del paziente e il livello desiderato ed è basato sul recupero osservato pari a 2 UI/dL per UI/kg.

Esempio: per aumentare il livello plasmatico di fattore X da 15 UI/dL a 90 UI/dL in un paziente di 70 kg, la dose appropriata è:

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

Post-operatoria: la dose necessaria per mantenere livelli plasmatici di fattore X a un valore minimo di 50 UI/dL fino a quando il soggetto non è più a rischio di emorragia associata ad intervento chirurgico.

Si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di fattore X post-infusione per ciascun paziente, prima e dopo l'intervento chirurgico, al fine di accertare che i livelli emostatici siano ottenuti e mantenuti.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Coagadex nei bambini con meno di 12 anni d'età non sono state ancora stabilite.

Per il controllo su richiesta delle emorragie in bambini di età inferiore a 12 anni: iniettare 30 UI/kg di Coagadex al primo segno di emorragia. Ripetere a intervalli di 24 ore fino all'arresto dell'emorragia. La severità di ogni caso di emorragia deve essere valutata individualmente.

Per profilassi secondaria contro il nuovo insorgere di emorragie o per profilassi a breve termine prima di attività fisica o visite dentistiche: iniettare 30 UI/kg di Coagadex e ripetere come necessario.

Per profilassi di routine in episodi emorragici in bambini di età inferiore a 12 anni: 40 UI/kg due volte a settimana. A causa della variabilità inter- e intra-paziente, si raccomanda di misurare i livelli minimi del fattore X nel sangue a intervalli, specialmente nelle prime settimane di terapia o dopo il cambiamento della dose. Il regime posologico deve essere regolato secondo la risposta clinica e i livelli minimi di fattore X di almeno 5 UI/dL. Alcuni pazienti possono raggiungere i livelli minimi desiderati di FX con una terapia profilattica di una volta a settimana (vedere paragrafo 5.1).

Per la gestione perioperatoria in bambini di età inferiore ai 12 anni: pre-chirurgia: calcolare la dose di Coagadex per aumentare i livelli del fattore X nel plasma fino a 70-90 ui/dL. L'attento controllo della dose e della durata del trattamento è particolarmente importante in casi di interventi di chirurgia maggiore.

Si può stimare l'aumento di picco atteso del livello di fattore X *in vivo* espresso come UI/dL (oppure % del livello normale) con la formula seguente:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento desiderato del fattore X (UI/dL oppure \% del normale)} \times 0,6$$

OPPURE

$$\text{Aumento del livello del fattore X (UI/dL oppure \% del normale)} = [\text{dose totale (UI)/peso corporeo (kg)}] \times 1,7$$

Post-chirurgia: dosare come necessario per mantenere i livelli del fattore X nel plasma a un minimo di 50 UI/dL finché il soggetto non è più a rischio di emorragia dovuta alla chirurgia.

Si raccomanda che i livelli di fattore X nel plasma vengano misurati per ogni paziente prima e dopo la chirurgia per assicurare il raggiungimento e il mantenimento dei livelli emostatici.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità suggerita di 10 mL/min, tuttavia non superiore a 20 mL/min.

Per la terapia domiciliare, il paziente deve ricevere la formazione adeguata e deve essere esaminato a intervalli regolari.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

È possibile che si verifichino reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, inclusa l'anafilassi. Coagadex contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore X. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità, tra cui angioedema, infiammazione alla sede di infusione (per esempio, sensazione di bruciore, sensazione urticante o rossore alla sede di infusione, eritema), brividi, tosse, capogiri, febbre, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, dolori muscolo-scheletrici, nausea, prurito, eruzione cutanea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante. In presenza di uno qualsiasi di questi sintomi, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'utilizzo del medicinale e di contattare il medico. In caso di shock, seguire gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore X è una possibile complicazione nella gestione di soggetti con deficit del fattore X.

In generale, tutti i pazienti trattati con il fattore X della coagulazione umano devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante idonee osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se i livelli di attività di fattore X previsti non vengono raggiunti o se l'emorragia non è controllata con una dose attesa, eseguire un test che misuri la concentrazione dell'inibitore del fattore X.

Inibitori del fattore Xa

Coagadex rischia di essere contrastato da inibitori del fattore Xa, diretti o indiretti. Questi agenti antitrombotici non devono essere utilizzati in pazienti con deficit del fattore X. Coagadex non deve essere utilizzato come un antidoto agli effetti di anticoagulanti diretti (DOAC) in pazienti senza deficit del fattore X.

Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali preparati con sangue o plasma umani includono la selezione dei donatori, lo screening per i marker specifici di infezione delle singole donazioni e della raccolta di tutto il plasma e l'introduzione di efficaci fasi di produzione per l'inattivazione/la rimozione dei virus. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati con sangue o plasma umani, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò vale anche per i virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus a involucro come HIV, HBV e HCV, nonché per i virus HAV senza involucro e il parvovirus B19.

Potrebbe essere consigliabile la vaccinazione contro l'epatite A e B nei pazienti che ricevono regolarmente o ripetutamente i medicinali a base di fattore X derivato dal plasma umano.

Contenuto di sodio

Coagadex contiene fino a 9,2 mg di sodio per mL di soluzione ricostituita equivalente allo 0,0046% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Coagadex rischia di essere contrastato da inibitori del fattore Xa, diretti o indiretti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A causa della rarità del deficit congenito del fattore X, non sono disponibili esperienze riguardanti l'impiego di Coagadex durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Coagadex deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato.

Allattamento

A causa della rarità del deficit congenito del fattore X, non sono disponibili esperienze riguardanti l'impiego di Coagadex durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, Coagadex deve essere utilizzato durante l'allattamento solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Coagadex.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Coagadex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) insorte con la massima frequenza erano eritema nella sede di infusione, dolore nella sede di infusione, stanchezza e mal di schiena.

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione di puntura nella sede di infusione, brividi, vampate di calore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente con il trattamento di altre emofilie e possono in alcuni casi essere progredite a grave anafilassi (incluso lo shock). Non sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, reazioni allergiche e anafilassi negli studi clinici di Coagadex.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate negli studi clinici che hanno coinvolto 27 pazienti trattati con Coagadex. La frequenza è stata valutata in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$ soggetti); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). La frequenza di non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$) non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema nella sede di infusione Dolore alla sede di infusione Stanchezza	Comune

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelli degli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Per informazioni sulla sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un caso di sovradosaggio accidentale è stato riportato negli studi clinici, in cui un soggetto ha ricevuto circa 80 UI/kg di Coagadex per il trattamento di un'emorragia. Non sono stati segnalati eventi avversi relativi a tale sovradosaggio. Esiste tuttavia un potenziale rischio di tromboembolia con il sovradosaggio, probabilmente associato a una riduzione del tempo di protrombina al di sotto dell'intervallo normale. Si raccomandano un'attenta valutazione clinica da parte di un medico esperto, con o senza l'uso del punteggio di Wells, test clinici di laboratorio dell'emostasi e un appropriato esame ecografico. Il trattamento della trombosi venosa profonda (*Deep Vein Thrombosis*, DVT) accertata o sospetta deve seguire le procedure abituali, ma con il monitoraggio di FX.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, vitamina K e altri emostatici, fattore X di coagulazione, codice ATC: B02BD13.

Meccanismo d'azione

Il fattore X è uno zimogeno inattivo, che può essere attivato dal fattore IXa (attraverso la via intrinseca) o dal fattore VIIa (attraverso la via estrinseca). Il fattore X viene convertito dalla sua forma inattiva alla forma attiva (fattore Xa) mediante il clivaggio di un peptide 52 residuo della catena pesante. Il fattore Xa

si associa al fattore Va su una superficie fosfolipidica per formare il complesso protrombinasi, che attiva la protrombina in trombina in presenza di ioni di calcio. La trombina agisce quindi sul fibrinogeno solubile e sul fattore XIII per generare un coagulo di fibrina reticolato.

Effetti farmacodinamici

Coagadex è derivato dal plasma umano e impiegato per sostituire il fattore X della coagulazione naturalmente disponibile in pazienti con deficit congenito del fattore X.

Efficacia clinica

In uno studio clinico multicentrico, in aperto, non randomizzato per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Coagadex, 16 soggetti (di età pari o superiore ai 12 anni) con deficit congenito del fattore X da moderato a severo (FX:C < 5 UI/dL) hanno ricevuto una dose pari a 25 UI/kg di Coagadex per trattare episodi emorragici spontanei, traumatici e menorragici.

L'efficacia di Coagadex nel trattare gli episodi emorragici è stata valutata dal soggetto e/o dallo sperimentatore per ciascun nuovo episodio emorragico, usando una scala di valutazione ordinale dell'emorragia prestabilita pari a eccellente, buona, scarsa e non valutabile. Dei 208 episodi emorragici trattati con Coagadex, 187 episodi emorragici in 15 soggetti sono stati valutati per l'efficacia. Novantotto (53%) erano episodi emorragici maggiori e 88 (47%) erano emorragie minori (un'emorragia non è stata valutata). Coagadex è stato considerato essere buono (7%) o eccellente (91%) nel trattare il 98% degli episodi emorragici. Dei 187 episodi emorragici nell'analisi di efficacia, 155 emorragie (83%) sono state trattate con un'infusione, 28 emorragie (15%) con due infusioni, 3 emorragie (2%) con tre infusioni e 1 emorragia (0,5%) con quattro infusioni. La dose media per infusione e la dose totale di Coagadex erano rispettivamente di 25,4 UI/kg e 30,4 UI/kg. Quattro episodi emorragici in due soggetti sono stati considerati fallimenti del trattamento. La dose raccomandata di 25 UI/kg di Coagadex per trattare un'emorragia è stata mantenuta durante lo studio per 14 dei 16 soggetti. Gli altri due soggetti hanno utilizzato dosi fino a 30 UI/kg e 33 UI/kg.

Un totale di 184 infusioni di Coagadex è stato somministrato come misura preventiva. La profilassi di routine è stata usata da due soggetti. Un soggetto di 58 anni ha utilizzato 28 UI/kg una volta a settimana per 8 settimane e, successivamente, 25 UI/kg ogni 2 settimane per oltre 5 mesi. L'altro soggetto di 22 anni ha utilizzato 24,6 UI/kg una volta a settimana per 8,5 mesi. In questi periodi di tempo nessuno dei due soggetti ha avuto alcuna emorragia.

Profilassi in episodi emorragici

Il terzo studio ha valutato l'uso di COAGADEX per profilassi di routine in episodi emorragici in nove bambini di età inferiore a 12 anni. L'età media era di 7,3 anni (fascia d'età tra 2,6 e 11,9 anni). Otto soggetti avevano un deficit di fattore X severo, gli altri un deficit moderato. Quattro soggetti avevano un'età tra 0 e 5 anni e cinque avevano un'età tra 6 e 11 anni compresi. La profilassi di routine è stata iniziata con dosi unitarie di 40-50 UI/kg e durante le prime 6 settimane i livelli minimi del fattore X sono stati misurati per regolare il regime posologico e mantenere un livello minimo di almeno 5 UI/dL. È stato somministrato un totale di 537 infusioni profilattiche (media di 59,7 per soggetto). La dose profilattica media per infusione per soggetto è stata di 39,60 UI/kg (media di 38,76 UI/kg), e ha oscillato tra 18,0 e 47, UI/kg. Le dosi mediane e medie per infusione nei quattro bambini di età inferiore a 6 anni sono state entrambe di 40,1 UI/kg (CI al 95%: 30,70; 49,57); nei cinque bambini di età tra 6 e 11 anni compresi la dose mediana è stata di 39,6 UI/kg e la dose media di 37,7 UI/kg (CI al 95%: 23,42; 51,91). L'intervallo mediano di dose per tutti i nove bambini è stato di 3 giorni (intervallo tra 2 e 8 giorni). Sei bambini (66,7%) non hanno avuto episodi emorragici durante la profilassi di routine. Tre bambini (33,3%), uno nella fascia d'età 0-5 anni e due nella fascia d'età 6-11 anni, hanno riportato un totale di 10 emorragie dovute a epistassi, trauma o menorragia. Tutti sono stati trattati con un'infusione singola di Coagadex; dosi medie e mediane di 31,7 UI/kg (intervallo tra 24,6 e 38,8 UI/kg) e tutti i tassi di efficacia registrati sono stati categorizzati come eccellenti. In questo studio non ci sono state reazioni avverse al medicinale in bambini di età inferiore a 12 anni.

Emostasi chirurgica

La sicurezza e l'efficacia di Coagadex per la gestione perioperatoria sono state valutate in cinque soggetti dai 14 ai 59 anni d'età con malattia lieve (n=2), moderata (n=1) e severa (n=2), che si sono sottoposti a un totale di sette procedure chirurgiche.

Per tutte le procedure chirurgiche, Coagadex è stato valutato come eccellente (nessuna emorragia postoperatoria, nessuna necessità di trasfusioni di sangue e la perdita di sangue non era superiore al 'previsto') nel controllare la perdita di sangue durante e dopo l'intervento chirurgico. Per gli interventi chirurgici maggiori, era necessaria una media di 13 infusioni (intervallo da 2 a 15 infusioni) e una dose cumulativa media pari a 181 UI/kg (intervallo da 45 a 210 UI/kg) per mantenere l'emostasi. Per gli interventi chirurgici minori, sono state utilizzate una media di 2,5 infusioni (intervallo da 1 a 4 infusioni) e una dose cumulativa media pari a 89 UI/kg (intervallo da 51 a 127 UI/kg) per mantenere l'emostasi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio clinico di Coagadex in soggetti con deficit di fattore X severo o moderato (FX basale: C < 5 UI/dL), la farmacocinetica di Coagadex è stata valutata in 16 soggetti dopo la somministrazione di una dose nominale di 25 UI/kg. I parametri farmacocinetici (PK) sono stati calcolati considerando le misure di attività del fattore X plasmatico: C (test di coagulazione one-stage) dopo sottrazione del valore pre-dose. La combinazione dei valori IR per FX:C al basale (n=16) e alla valutazione ripetuta dei parametri PK (n=15), ha fornito un valore IR medio geometrico generale pari a 2,07 UI/dL per UI/kg somministrata (n=31). Allo stesso modo, la combinazione dei valori $t_{1/2}$ al basale e alla valutazione ripetuta dei parametri PK ha fornito un valore $t_{1/2}$ medio geometrico generale pari a 29,36 ore. L'esposizione sistemica a FX:C alla valutazione ripetuta dei parametri PK (almeno 6 mesi dopo) era equivalente a quella al basale, dal momento che i rapporti di valutazione ripetuta/basale per tutti i parametri PK rientravano nell'intervallo dal 90% al 110%.

La media (CV%) di recupero incrementale era pari a 2,08 (18,1).. La media (CV%) di massima concentrazione plasmatica (C_{max}) era pari a 0,504 (17,2) UI/mL.

La media (CV%) per l'area sotto la curva (AUC_{0-144h}) era pari a 17,1 (21,0) UI.hr/mL.

Il fattore X della coagulazione umano viene largamente trattenuto nel compartimento vascolare: il volume apparente medio di distribuzione (V_{ss}) era pari a 56,3 (24,0) mL/kg.

L'emivita media (CV%) del fattore X della coagulazione umano era pari a 30,3 (22,8) hr e la clearance era pari a 1,35 (21,7) mL/kg/hr.

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio di farmacocinetica ma non vi è alcun effetto previsto di genere o funzione renale sul profilo farmacocinetico di Coagadex.

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio di farmacocinetica ma non vi è alcun effetto previsto di genere o funzione epatica sul profilo farmacocinetico di Coagadex.

Anziani

Non è stato condotto alcuno studio di farmacocinetica ma non vi è alcun effetto previsto dell'età sul profilo farmacocinetico di Coagadex.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su bambini di età inferiore a 12 anni. Lo studio in bambini (vedere paragrafo 5.1) ha misurato il recupero incrementale a 30 min (IR_{30min}) dopo la prima dose e dopo l'ultima dose nello studio (approssimativamente 6 mesi dopo) (vedere paragrafo 5.1). La combinazione dei valori IR_{30min} per FX:C alla visita basale (n=9) con la valutazione PK ripetuta (n=9) ha prodotto una media geometrica complessiva IR di 1,74 (intervallo 1,3-2,2) UI/dL per UI/kg somministrati (n=9). Per il sottogruppo di età 6-11 anni (n=5), la media geometrica IR_{30min} è stata di 1,91 (intervallo

1,6-2,2) UI/mL per UI/kg e per il sottogruppo più giovane di età 0-5 anni (n=4) è stata di 1,53 (intervallo 1,3-1,8) UI/mL per UI/kg.

I livelli minimi di FX:C sono stati misurati durante le prime 6 settimane dello studio per individualizzare il regime posologico e mantenere un livello minimo di almeno 5 UI/dL. Durante la fase di regolazione della dose, due livelli ematici sono risultati < 5 UI/dL ma successivamente nessuno è risultato essere al di sotto di questa soglia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute, trombogenicità e tollerabilità locale.

Non è stato condotto alcun esame sulla genotossicità, cancerogenicità o tossicità sullo sviluppo dal momento che il fattore X della coagulazione da plasma umano (contenuto in Coagadex) è una proteina endogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido citrico

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Sodio fosfato dibasico diidrato

Cloruro di sodio

Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Il medicinale deve essere ricostituito esclusivamente utilizzando il dispositivo Mix2Vial fornito nella confezione (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente.

Tuttavia, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 1 ora a temperatura ambiente (fino a 25°C +/-2°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori primari

Flaconcino con polvere: 250 UI o 500 UI di fattore X umano della coagulazione in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma alobutilica, sigillati con cappuccio in polipropilene a scatto e ghiera di alluminio verniciato.

Flaconcino contenente solvente: 2,5 mL o 5 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo I sigillato con tappo di gomma alobutilica e un cappuccio a protezione del sigillo.

Dispositivo di trasferimento (Mix2Vial).

Formati della confezione

Coagadex 250 UI

1 flaconcino di 250 UI di polvere di fattore X umano della coagulazione per soluzione iniettabile

1 flaconcino di 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento (Mix2Vial)

Coagadex 500 UI

1 flaconcino di 500 UI di polvere di fattore X umano della coagulazione per soluzione iniettabile

1 flaconcino di 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento (Mix2Vial)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita solo con l'acqua per preparazioni iniettabili fornita nella confezione. Le presentazioni di 250 UI e 500 UI devono essere, rispettivamente, ricostituite con 2,5 mL e 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Non usare l'acqua per preparazioni iniettabili se vi sono particelle visibili.

I flaconcini devono essere portati a temperatura ambiente (non superiore ai 30 °C) prima di rimuovere il tappo a scatto del flaconcino contenente polvere.



Fase 1: Rimuovere il tappo dal flaconcino di polvere e pulire la parte superiore del tappo con un tampone imbevuto di alcool. Ripetere questa operazione con il flaconcino di solvente. Tirare via la parte superiore del dispositivo di trasferimento, lasciando il dispositivo nella confezione.



Fase 2: Posizionare l'estremità blu del dispositivo di trasferimento sul flaconcino di solvente e spingere verso il basso fino a quando la punta penetra nel tappo di gomma e rimane ferma in posizione. Rimuovere l'imballaggio esterno di plastica dal dispositivo di trasferimento e disfarsene, facendo attenzione a non toccare l'estremità esposta del dispositivo.



Fase 3: Capovolgere il flacone di solvente verso il basso con il dispositivo ancora attaccato.
Posizionare l'estremità trasparente del dispositivo di trasferimento sul flaconcino di polvere e spingere verso il basso fino a quando la punta penetra nel tappo di gomma e rimane ferma in posizione.



Fase 4: Il solvente sarà aspirato all'interno del flaconcino di polvere per effetto del vuoto che si viene a creare al suo interno.
Ruotare delicatamente il flaconcino per accertare che la polvere sia accuratamente miscelata. Non agitare il flaconcino.
La soluzione ottenuta, in genere all'incirca in 1 minuto (5 minuti al massimo), deve essere incolore, limpida o leggermente opalescente.



Fase 5: Separare il flaconcino di solvente vuoto e la parte blu del dispositivo di trasferimento dalla parte trasparente svitando in senso antiorario.
Prendere una siringa vuota (non fornita nella confezione di Coagadex) e aspirare l'aria nella siringa tirando lo stantuffo fino ad arrivare al volume richiesto di acqua aggiunta nella fase 4.
Collegare la siringa alla parte trasparente del dispositivo di trasferimento e spingere l'aria contenuta nella siringa all'interno del flaconcino.



Fase 6: Capovolgere immediatamente il flaconcino di soluzione che sarà aspirata nella siringa.
Staccare la siringa riempita dal dispositivo.
Seguire le normali procedure di sicurezza per la somministrazione del medicinale.

Nota: Se si dispone di più di un flaconcino per raggiungere la dose, ripetere le fasi da 1 a 6 aspirando la soluzione contenuta nel flaconcino direttamente all'interno della stessa siringa.

Il dispositivo di trasferimento fornito con il medicinale è sterile e non può essere utilizzato più di una volta. Una volta completato il processo di ricostituzione, il dispositivo di trasferimento utilizzato deve essere gettato nel "contenitore per lo smaltimento dei rifiuti taglienti e acuminati".

La soluzione deve essere incolore, limpida o leggermente opalescente quando somministrata. Non usare soluzioni torbide o che presentino depositi. I medicinali ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle e di alterazioni del colore prima della somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 marzo 2016
Data del rinnovo più recente: 17 marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco