

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. humanen Gerinnungsfaktor X. Coagadex enthält nach Rekonstitution mit 2,5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke etwa 100 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor X.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. humanen Gerinnungsfaktor X. Coagadex enthält nach Rekonstitution mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke etwa 100 I.E./ml humanen Gerinnungsfaktor X.

Hergestellt aus humanem Spenderplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Coagadex enthält bis zu 0,4 mmol/ml (9,2 mg/ml) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Coagadex wird bei allen Altersgruppen angewendet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

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

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

**Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./dl oder % des Normwertes) × 0,5**

**ODER**

**Anstieg des Faktor-X-Spiegels (I.E./dl oder % des Normwertes) = [Gesamtdosis (I.E.)/Körpergewicht (kg)] × 2**

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

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

$$70 \text{ kg} \times 90 \text{ I.E./dl} / \left\{ \frac{[2 \text{ I.E./dl}]/[1 \text{ I.E./kg}]}{[70 \text{ kg}]} \right\} = 3150 \text{ I.E.}$$

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

#### *Kontrolle von Blutungsepisoden*

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

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

#### *Routineprophylaxe von Blutungsepisoden*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ältere Personen*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder*

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

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

**Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Kindern unter 12 Jahren:** 40 I.E./

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

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

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

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

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

**ODER**

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

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

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

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Überempfindlichkeit

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

#### Inhibitoren

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

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

#### Faktor Xa-Inhibitoren

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

#### Übertragbare Erreger

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

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

Eine Impfungen gegen Hepatitis A und B ist möglicherweise bei Patienten gerechtfertigt,

die regelmäßig bzw. wiederholt aus humanem Plasma gewonnene Faktor-X-Produkte erhalten.

#### Natriumgehalt

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Coagadex bei Tieren durchgeführt.

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

#### Kinder und Jugendliche

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

Sicherheitsinformationen bezüglich übertragbarer Erreger sind in Abschnitt 4.4 enthalten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

#### Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
 Paul-Ehrlich-Institut  
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
 63225 Langen  
 Tel: +49 6103 77 0  
 Fax: +49 6103 77 1234  
 Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirksamkeitsmechanismus

Faktor X ist ein inaktives Zymogen, das durch Faktor IXa (über den intrinsischen Pfad) oder Faktor VIIa (über den extrinsischen Pfad) aktiviert werden kann. Faktor X wird durch

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem am Verabreichungsort, Schmerzen an der Infusionsstelle Ermüdung,	Häufig

Abspaltung eines 52-Restpeptids aus der schweren Kette von seiner inaktiven in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt. Faktor Xa bindet auf einer Phospholipidoberfläche an Faktor Va; dabei bildet sich ein Prothrombinase-Komplex, der das Prothrombin aktiviert und unter Beteiligung von Kalzium-Ionen in Thrombin umwandelt. Thrombin reagiert nun mit löslichem Fibrinogen und Faktor XIII; dies führt schließlich zur Bildung eines quervernetzten Fibringerinnsels.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Klinische Wirksamkeit

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

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

Insgesamt 184 Coagadex-Infusionen wurden präventiv verabreicht. Zwei Patienten wendeten das Mittel routinemäßig prophylaktisch

an. Ein Patient (58 Jahre) verwendete während 8 Wochen einmal wöchentlich 28 I.E./kg und später während mehr als 5 Monaten alle 2 Wochen 25 I.E./kg. Der andere Patient (22 Jahre) verwendete während 8,5 Monaten einmal wöchentlich 24,6 I.E./kg. Bei keinem dieser Patienten kam es während dieser Zeit zu einer Blutung.

#### Prophylaxe von Blutungsereignissen

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

#### Chirurgische Hämostase

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

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Der humane Gerinnungsfaktor X befindet sich hauptsächlich im vaskulären Kompartiment: das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug 56,3 (24,0) ml/kg.

Die mittlere (% VK) Halbwertszeit des humanen Gerinnungsfaktors X betrug 30,3 (22,8) Stunden, und die Clearance betrug 1,35 (21,7) ml/kg/h.

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Ältere Personen

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

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

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Unmittelbare Behälter

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

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

Transfer-System (Mix2Vial)

#### Packungsgrößen

Coagadex 250 I.E.

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

1 Durchstechflasche Wasser für Injektionszwecke, 2,5 ml

1 Transfer-System (Mix2Vial)

Coagadex 500 I.E.

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

1 Durchstechflasche Wasser für Injektionszwecke, 5 ml

1 Transfer-System (Mix2Vial)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

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

Siehe Anleitung auf Seite 5

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



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



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



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



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



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



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

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

Transfersystem in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2021

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt