



R1 30/11/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico

O registro do produto foi priorizado nos termos da RDC nº 204/2017, Art. 3º, inciso I, e analisado conforme RDC nº 55/2010.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Chemicaltech Importação, Exportação e Comércio de Produtos Médicos, Farmacêuticos e Hospitalares Ltda. solicitou registro do produto Coagadex® (fator X de coagulação) nas apresentações pó liofilizado para solução injetável 250 UI e 500UI na vigência da RDC nº 55/2010.

Excipientes: ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e sacarose, água para injetáveis.

Apresentações registradas:

250 UI PO LIOF INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS X 2,5 ML + DISP TRANSF

500 UI PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + FA VD TRANS X 5 ML + DISP TRANSF

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica e de uso restrito a hospitais.

Uso adulto e pediátrico.

a) Indicações terapêuticas

COAGADEX® é indicado para o tratamento e profilaxia de episódios de hemorragia e para a gestão perioperatória em pacientes com deficiência hereditária de fator X de coagulação.

b) Modo de administração e posologia

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de afeções



raras da coagulação. A dose e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator X (isto é, do nível de fator X do paciente no momento basal), da localização e extensão da hemorragia e da situação clínica do paciente. O controle cuidadoso da terapêutica de substituição é importante em todos os casos, especialmente em 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. (Detalhes na Seção Posologia da bula).

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Bio Products Laboratory Limited	Dagger Lane, Elstree, Hertfordshire, WD6 3BX	Reino Unido	Fabricação do insumo farmacêutico ativo, do pó liofilizado e diluente

Os Certificados de Boas Práticas de Fabricação para o insumo farmacêutico ativo e para a linha farmacêutica do medicamento, emitidos pela Anvisa, estavam válidos no momento da concessão do registro.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

A Empresa apresentou a documentação necessária, tais como declaração da origem do plasma emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado, lista dos centros de coleta de plasma autorizados pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado, lista dos testes sorológicos realizados, descrição de outros testes e procedimentos de inativação viral, controles em processo, liberação e estabilidade.

Foram apresentados dados de qualificação de desempenho do processo com lotes fabricados em escala comercial. Além de dados de liberação rotineiros, três lotes de fabricação comercial de Coagadex® foram caracterizados por meio de um painel de testes não rotineiros. Esses dados foram ainda comparados com dados de lotes fabricados durante o desenvolvimento pré-clínico e clínico. A caracterização incluiu os parâmetros de número, tamanho e morfologia de partículas, avaliação de atividade do componente ativo, purezas e impurezas, potencial trombogênico, neo-antígenos e perfil imunogênico.

Os dados foram considerados consistentes considerando a natureza do produto biológico.

Até o momento não existe monografia farmacopeica para o fator X. Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do produto, conforme a avaliação corrente de produtos hemoderivados. As validações e/ou verificações dos métodos foram



realizadas pela empresa fabricante e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

Foram realizados diversos estudos de estabilidade a fim de determinar o prazo de validade do produto, incluindo estabilidade após a reconstituição e compatibilidade com o dispositivo de administração.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação. O processo produtivo adotado consiste de etapas padrão de produção de hemoderivados: fracionamento, inativação viral, purificação, filtração esterilizante e liofilização.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

Até o momento não existe monografia farmacopeica para o fator X. Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do produto, conforme a avaliação corrente de produtos hemoderivados. As validações e/ou verificações dos métodos foram realizadas pela empresa fabricante e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

2.4. Estabilidade e compatibilidade do medicamento

Os cuidados de conservação aprovados, conforme os dados apresentados foram:

Conservar em temperatura (entre 2°C a 30°C). Proteger da luz. Não congelar.

COAGADDEX[®], quando mantido sob os cuidados de armazenamento especificados, é válido até a data impressa na embalagem (36 meses após a data de fabricação).

Utilizar em até 1 hora após a reconstituição.

Os estudos de estabilidade para a substância ativa e prouto terminado foram conduzidos em conformidade com o guia ICH Q5C.

Os dados de estabilidade para o produto terminado dão suporte para as condições de conservação aprovadas em bula para ambas as concentrações do produto, 250UI e 500UI, assim como para o seu transporte, que também deve ocorrer em temperatura entre 2°C e 30°C.

Os dados do estudo de estabilidade em uso forneceram suporte à condição de conservação após o preparo.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação



O fator X é um zimogênio 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 peptídeo 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 íons de cálcio. A trombina atua, então, sobre o fibrinogênio solúvel e o fator XIII para gerar um coágulo de fibrina com ligações cruzadas.

3.2. Estudos não clínicos

3.2.1 Introdução

As propriedades farmacológicas do fator X foram investigadas em vários estudos *in vitro*. A farmacologia compreendeu a investigação da trombogenicidade *in vitro* e *in vivo* em ratos e coelhos. Os estudos toxicológicos foram realizados em ratos e coelhos NZW.

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, o que é esperado considerando que o fator X da coagulação plasmática humana de Coagadex® é uma proteína endógena.

Os lotes utilizados nos estudos não clínicos foram representativos dos lotes utilizados em ensaios clínicos e dos destinados ao uso comercial.

3.2.2 Farmacologia

Os estudos farmacodinâmicos primários foram conduzidos em quatro sistemas de teste *in vitro*. O fator X foi capaz de corrigir o defeito de coagulação no plasma de maneira dependente da dose em vários sistemas de teste de coagulação (PT, APTT, TGA, TEG), que avaliaram diferentes características da via de coagulação, como atividade trombogênica, trombina, fator X ativado endógeno, protrombina ativada endógena ativada e atividade protrombótica.

3.2.3 Farmacocinética

Não se aplica.

3.2.4 Toxicidade

Os seguintes estudos de toxicidade foram realizados em animais.

Dose Única (Aguda)

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose única (aguda), com lotes piloto representativos dos lotes comerciais, utilizando camundongos. A administração intravenosa única de Coagadex em 3 diferentes doses demonstrou que Coagadex não influenciou na sobrevivência, no peso corporal ou consumo de alimentos dos animais. Também não foram identificadas alterações macroscópicas ou microscópicas relacionadas ao uso do medicamento.



Dose Repetida

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida de 28 dias em camundongos, sendo incluídos braços adicionais no estudo para testar antigenicidade e imunotoxicidade, com lotes produzidos em escala comercial e atendendo às BPFs. O estudo teve como conclusão que não houve efeitos sobre a mortalidade, viabilidade, sinais clínicos, consumo de alimentos, peso corporal, visão, análise da urina, pesos dos órgãos, alterações macroscópicas ou microscópicas. No grupo que recebeu doses médias e alta, 120 UI/kg de peso corporal e 360 UI/kg de peso corporal, tiveram aumento das concentrações corporais de sódio, cálcio e fósforo. Entretanto, houve ausência de achados clínicos, alterações nos parâmetros bioquímicos ou microscópicos de rins e ossos, sendo considerados o aumento das concentrações dos eletrólitos como reações adversas.

Tolerância Local

Foi realizado um estudo de tolerância local de dose única com coelhos. Os resultados indicaram que o uso de Coagadex pela via intravenosa é bem tolerado quando administrado na dose de 600 UI/kg de peso corporal, com tolerância ligeiramente menor quando administrado pela via paravenosa. Também causou eritema local visível, edema e inflamação dos tecidos quando administrado por injeções intra-arteriais ou peri-arteriais, na dose de 600 UI/kg de peso corporal (10 vezes a dose clínica intravenosa máxima esperada), sendo sintomas toleráveis, sem evidências de danos contínuos, e com o desaparecimento dos sinais locais visíveis no dia 8 do teste.

Antigenicidade

Um estudo *in vitro* avaliou lotes de Coagadex para determinar se o processo de fabricação levou à exposição de epítomos de neo-antígeno na molécula do Fator X. Já um estudo *ex vivo* testou a hipótese de que a proteína fator X humano induz a formação de anticorpos quando Coagadex é administrado repetidamente em espécies não humanas. Pelos resultados dos estudos não foram identificados neo-antígenos no produto.

Imunotoxicidade

Um estudo avaliou a toxicidade subaguda de dose repetida de 28 dias utilizando camundongos. Como conclusão apresentada, não houve resposta imune modificada pelo tratamento com Coagadex. A contagem de glóbulos brancos foi normal nos machos. A contagem de glóbulos brancos (linfócitos e monócitos) e CD45RA+ foram elevados e os neutrófilos relativos diminuíram em algumas fêmeas que receberam a alta dose de 360 UI/kg de peso corporal. Essas variáveis nos glóbulos brancos podem ser reflexo da resposta imune do camundongo à dosagem repetida de proteína humana por 28 dias.

3.2.4 Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos

Foram apresentados estudos farmacodinâmicos primários em quatro sistemas de teste *in vitro* para demonstrar a eficácia do fator X, que foi capaz de corrigir o defeito de coagulação no plasma em uma maneira dependente da dose em vários sistemas de teste de coagulação (PT, APTT, TGA, TEG) com diferentes características da via de coagulação.

O fator de coagulação X é uma proteína derivada do plasma e não se espera que revele potencial carcinogênico. Portanto, estudos de carcinogenicidade não são usualmente necessários neste caso. Além disso, não se espera que as proteínas interajam diretamente com DNA ou outro material cromossômico,



e, conforme referência à Diretriz ICH S6 (R1), estudos de mutagenicidade não são requeridos. Nenhuma preocupação de segurança foi identificada em investigações de farmacologia de segurança que avaliaram a trombogenicidade em vários testes *in vitro* e em três estudos *in vivo*.

Os estudos farmacológicos apresentados revelam evidências de que o fator X exerce efeitos homeostáticos esperados. Nenhum risco potencial de trombogenicidade e atividade proteolítica foi identificado.

O programa de toxicologia abrangeu estudos de toxicidade *in vivo* em camundongos e avaliação da tolerância local em coelhos. Não foram observados efeitos (macroscópicos e histopatológicos) nos órgãos reprodutivos de machos ou fêmeas.

Fatores de coagulação derivados do plasma têm sido amplamente usados clinicamente e não há relatos de efeitos adversos relativos à fertilidade e reprodução.

Devido à raridade da deficiência hereditária do fator X, informações acerca do uso de fator X durante gravidez e amamentação não estão disponíveis. Portanto, Coagadex deve ser usado durante a gravidez ou amamentação apenas sob orientação médica.

Em geral, a estratégia de avaliação pré-clínica foi considerada adequada, tendo em vista o fato de que o produto é uma preparação de uma proteína derivada do plasma humano.

3.3 Estudos clínicos

3.3.1 Introdução

Foram apresentados dois estudos de fase 3, multicêntricos: um estudo envolvendo farmacocinética, segurança e eficácia, e um estudo de avaliação em procedimentos cirúrgicos. Indivíduos do estudo de farmacocinética, segurança e eficácia eventualmente submetidos a cirurgias também poderiam ser incluídos em uma análise consolidada dos procedimentos cirúrgicos. Um terceiro estudo foi desenhado para avaliação de crianças menores de 12 anos de idade que requerem uso profilático de rotina e sob demanda para terapia de episódios hemorrágicos. Além disso, outro estudo oferece suporte com dados coletados de forma retrospectiva.

3.3.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica

Em um 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 (12 anos de idade ou mais) 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 Recuperação Incremental (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 meia vida ($t_{1/2}$) 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 sistêmica a FX:C na consulta de avaliação PK (após no mínimo 6 meses) foi equivalente à verificada no momento basal, uma vez que a razão dos valores 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 humano de coagulação ficou consideravelmente retido no compartimento vascular: volume de distribuição aparente médio (V_{ss}) foi de 56,3 (24,0) mL/kg. A meia-vida média (% de CV) do fator X foi de 30,3 (22,8) h e a depuração foi de 1,35 (21,7) mL/kg/h.

Comprometimento renal

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

Comprometimento hepático

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

Pacientes idosos

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

População pediátrica

O estudo em crianças mediu a recuperação incremental aos 30 min (RI_{30min}) após a primeira dose e após a última dose no estudo (aproximadamente 6 meses mais tarde). A combinação dos valores da RI_{30min} 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 RI 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 RI_{30min} foi de 1,91 (intervalo de 1,6-2,2) UI/mL por UI/kg e, para o subgrupo de crianças menores, 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 < 5 UI/dL, mas, daí em diante, não houve nenhum valor abaixo deste limiar.

3.3.3 Análise de Eficácia Clínica

Em um 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, ruim 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 infusão, 28



hemorragias (15%) com duas infusões, 3 hemorragias (2%) com três infusões e 1 hemorragia (0,5%) com quatro infusões. A dose média por infusão e a dose total de Coagadex[®] foram de 25,4 UI/kg e de 30,4 UI/kg, respectivamente. 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 infusões 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 registrou qualquer hemorragia durante estes períodos.

Profilaxia de episódios hemorrágicos

O terceiro estudo avaliou a utilização de Coagadex[®] na profilaxia de rotina de episódios hemorrágicos 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 fator X 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, inclusive. 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) infusões profiláticas. A dose profilática mediana por infusão, 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 infusão 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 inclusive, 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. Todas foram tratadas com uma infusão 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 registradas foram categorizadas como excelente. Não ocorreram reações adversas medicamentosas neste estudo, nas crianças com menos de 12 anos de idade.

Hemeostase 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 leve (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 controle de perda de sangue durante e após a cirurgia. Em grandes cirurgias, foi necessária uma mediana de 13 infusões (oscilando entre 2 e 15 infusões) e uma dose cumulativa mediana de 181 UI/kg (oscilando entre 45 e 210 UI/kg) para manter a hemeostase. Para cirurgias menores, foi utilizada uma mediana de 2,5 infusões (oscilando entre 1 e 4 infusões) e uma dose cumulativa mediana de 89 UI/kg (oscilando entre 51 e 127



UI/kg) para manter a homeostase.

3.3.4 Análise de Segurança Clínica

A avaliação geral de segurança do Coagadex[®] é baseada em dados de segurança de quatro ensaios clínicos. Os dados de segurança e eficácia nos estudos pivotais são baseados em uma dose máxima recomendada de 60 UI / kg.

Não houve indicação de qualquer redução na eficácia ou ocorrência de tolerância ao Coagadex[®] em qualquer um dos estudos.

Todos os indivíduos testaram negativo para inibidores do fator X. A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator X é uma complicação possível na gestão de indivíduos com deficiência de fator X. Em geral, todos os pacientes tratados com Coagadex[®] devem ser cuidadosamente monitorados em termos do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes por meio de 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, deve ser realizado um teste que meça a concentração de anticorpos neutralizantes do fator X.

A comparação dos parâmetros de PK em nível basal e depois de 6 meses indicam a persistência da eficácia por pelo menos 6 meses. Os dados retrospectivos do estudo de suporte mostram dados de seguimento por até 4 anos, sugerindo eficácia continuada por períodos prolongados.

Em geral, o produto apresentou boa tolerância e a maioria dos eventos adversos (EAs) foi classificada como leve ou moderada. Os eventos adversos classificados como relacionados ao produto foram eritema no local da infusão, dor no local da aplicação, fadiga e dor nas costas.

Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenir infecções que resultem da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, como os hemoderivados, incluem a seleção de doadores, rastreio de doações individuais e de pools plasmáticos quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de processos de fabricação eficientes para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos hemoderivados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída na totalidade. Este aspecto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus encapsulados, tais como o HIV, HBV e HCV, bem como para vírus não encapsulados como o VHA, HAV e o parvovírus B19. Poderá ser necessária a vacinação contra a hepatite A e B em pacientes que recebam regular e repetidamente produtos com o fator X derivado de plasma humano. Recomenda-se que, sempre que Coagadex[®] ou outro hemoderivado seja administrado a um paciente, seja registrado o nome e número de lote do medicamento, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

3.3.5 Dados pós-comercialização

A experiência cumulativa de pós-mercado é equivalente a aproximadamente 7.209 infusões de Coagadex[®] desde seu registro pela agência americana (FDA).



3.3.6 Conclusões sobre Benefícios e Riscos

A totalidade das evidências indica uma relação benefício-risco favorável para o tratamento e prevenção de episódios hemorrágicos (profilaxia de rotina e profilaxia intermitente em caso de atividades incomuns) e para controlar o sangramento e manter a hemostasia durante e após procedimentos cirúrgicos em indivíduos com deficiência hereditária do fator X. Importante ressaltar que o tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de afeções raras da coagulação. Dose e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator X (isto é, do nível de fator X do paciente no momento basal), da localização e extensão da hemorragia e da situação clínica do paciente. Os dados de segurança e a experiência pós-mercado do produto indicam baixo risco no uso de Coagadex® em relação a reações adversas graves. No entanto, o controle cuidadoso da terapêutica de substituição é importante em todos os casos e especialmente em cirurgia de grande porte ou de episódios de hemorragia apresentando risco de vida. Uma sobredosagem de Coagadex® pode apresentar riscos teóricos de trombose. Não se deve administrar mais do que 60 UI/kg por dia em qualquer grupo etário.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.4932.0019 para o medicamento Coagadex® (fator X de coagulação) nas apresentações referidas no início deste parecer, publicado no Diário Oficial de União nº 114 em 21/06/2021, por meio da Resolução-RE nº 2393 de 17/06/2021.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº 55/2010, entre outras normativas relacionadas.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.