

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Confidex 500UI, poudre et solvant pour solution injectable.

Confidex 1000UI, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Confidex se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable contenant du complexe prothrombique humain. Le produit contient nominalement les quantités suivantes (UI) de facteurs de coagulation humains:

Composants	Après reconstitution (UI/ml)	<i>Confidex 500UI</i> quantité par flacon (UI)	<i>Confidex 1000UI</i> quantité par flacon (UI)
Substances actives			
Facteur II de coagulation	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Facteur VII de coagulation	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Facteur IX de coagulation	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Facteur X de coagulation	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Autres substances actives			
Protéine C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Protéine S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

La quantité totale de protéine par flacon est de 6 – 14 mg/ml de solution reconstituée.

L'activité spécifique du facteur IX est de 2,5 UI par mg de protéine totale.

Les activités de tous les facteurs de coagulation, ainsi que de la protéine C et S (antigène) ont été déterminées conformément aux standards actuels de l'OMS.

Excipients à effet notoire :

Sodium jusqu'à 343 mg (environ 15 mmol) par 100 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche ou légèrement colorée, ou solide friable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme

le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsque aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les posologies recommandées ci-dessous sont données à titre indicatif. Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de la coagulation. La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de l'indication thérapeutique, de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose et la fréquence d'administration doivent être calculées sur la base de chaque cas individuel. L'intervalle entre les administrations doit être adapté en fonction des demi-vies des différents facteurs de coagulation du complexe prothrombique (voir section 5.2). La posologie individuelle peut uniquement être déterminée sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique (INR, Quicktest), et en fonction du suivi continu de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est important de réaliser un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation et/ou test global évaluant le taux du complexe prothrombique).

- **Les saignements et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies lors d'un traitement par anti-vitamines K :**

La dose dépendra de l'INR avant traitement et de l'INR cible. L'INR avant traitement doit être mesurée aussi tôt que possible avant la date du dosage afin de calculer la dose appropriée de *Confidex*. Le tableau suivant indique les doses approximatives (ml/kg de poids corporel de produit reconstitué et UI de Facteur IX/kg de p.c.) requises dans le cadre de la correction de l'INR (ex. $\leq 1,3$) pour des niveaux d'INR initiaux différents.

INR avant traitement	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approximative en ml/kg de poids corporel	1	1,4	2
Dose approximative de facteur IX en UI/kg de poids corporel	25	35	50

La dose est calculée sur base d'un poids corporel n'excédant pas 100 kg. Pour les patients qui pèsent plus de 100 kg, la dose maximale unitaire (UI Facteur IX) ne peut pas dépasser 2500 UI pour un INR 2,0-3,9, 3500 UI pour un INR 4,0-6,0 et 5000 UI pour un INR > 6,0.

La correction de la diminution de l'hémostase induite par les anti-vitamines K est obtenue en général approximativement 30 minutes après l'injection. L'administration simultanée de la vitamine K doit être considérée chez les patients qui reçoivent Confidex pour une correction urgente des antagonistes de la vitamine K, vu que l'effet de la vitamine K soit obtenu dans les 4-6 heures. Il n'y a pas des données cliniques sur l'administration répétée du *Confidex* pour les patients nécessitant une correction rapide des antagonistes de la vitamine K et par conséquent elle n'est pas recommandée.

Ces recommandations reposent sur les données d'études cliniques menées chez un nombre restreint de sujets. La récupération et la durée de l'effet peuvent varier, et le suivi de l'INR est donc obligatoire au cours du traitement.

- **Traitement et prévention péri-opératoire des hémorragies dans le déficit congénital en l'un quelconque des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K, quand des formulations de facteurs spécifiques de la coagulation ne sont pas disponibles :**

Le calcul de la dose requise de concentré de complexe prothrombique repose sur des données issues d'études cliniques :

- 1 UI de facteur IX par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur IX plasmatique de 1,3 % (0,013 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur VII par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur VII plasmatique de 1,7 % (0,017 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur II par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur II plasmatique de 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à la normale
- 1 UI de facteur X par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité facteur X plasmatique de 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à la normale.

La posologie d'un facteur spécifique administré est exprimée en Unités Internationales (UI) par rapport au standard de l'OMS en vigueur pour chaque facteur. L'activité plasmatique d'un facteur de coagulation spécifique est exprimée soit en pourcentage (de l'activité normale du plasma humain) ou soit en Unités Internationales (par rapport à l'étalon international pour le facteur de coagulation spécifique).

Une Unité Internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation correspond à la quantité de ce facteur contenue dans un ml de plasma humain normal.

Par exemple, le calcul de la dose requise de facteur X repose sur des observations montrant qu'une unité internationale (UI) de facteur X par kg de poids corporel augmente de 0,019 UI/ml l'activité plasmatique facteur X.

La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur X souhaitée (UI/ml) x 53 où 53 (ml/kg) représente l'inverse de la guérison estimée.

Le calcul est basé sur des données provenant des patients recevant des antagonistes de la vitamine K. Un calcul basé sur des données provenant de sujets sains donnerait une estimation plus faible de la dose requise.

Si la récupération individuelle est connue, cette valeur doit être utilisée pour le calcul.

Des données spécifiques sur le produit sont issues à partir d'études cliniques chez les volontaires sains (N = 15), en inversion de la vitamine K traitement antagoniste de saignement majeur aiguë ou la prophylaxie peri-opératoire des saignements (N = 98, N = 43) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Beriplex chez les enfants et les adolescents n'a pas encore été établie dans des études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

La posologie et le mode d'administration chez les personnes âgées (> 65 ans) sont identiques aux recommandations générales.

Mode d'administration

Pour obtenir les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. La solution reconstituée doit alors être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 8 ml/minute*).

La solution doit être claire ou légèrement opalescente.

*Dans des études cliniques avec Confidex, les patients < 70 kg ont été dosés à un débit de perfusion maximal de 0,12 ml/kg/min (moins de 8 ml/min).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En cas de coagulation intravasculaire disséminée, une préparation de complexe prothrombique ne doit être administrée qu'après la fin de la phase de consommation.

Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles de la coagulation.

Il convient de n'administrer *Confidex* aux patients atteints d'un déficit acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (par exemple, induite par un traitement par antagonistes de la vitamine K) qu'en cas de nécessité de corriger rapidement les niveaux

du complexe prothrombique, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K et/ou l'administration de vitamine K est habituellement suffisante.

Les patients recevant des anti-vitamines K peuvent se trouver dans un état d'hypercoagulabilité sous-jacente et la perfusion de complexe prothrombique humain est susceptible d'exacerber cet état.

Il convient d'utiliser un produit du facteur de coagulation spécifique, sous réserve de sa disponibilité, dans les cas de déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendants.

En cas de réaction allergique ou de type anaphylactique, l'administration de *Confidex* devra être immédiatement interrompue (c'est-à-dire, arrêt de l'injection) et un traitement approprié doit être initié. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la sévérité de l'effet indésirable. En cas d'état de choc, il convient de mettre en œuvre un traitement médical standard de l'état de choc.

Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque les patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités par le complexe prothrombique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Ce risque est plus important dans le cas du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, puisque les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants, présentant des demi-vies plus longues, peuvent atteindre des taux beaucoup plus élevés que la normale. Les patients traités par un complexe prothrombique humain doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes évocateurs d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombose.

En raison du risque de complications thromboemboliques, un suivi étroit doit être réalisé lorsque *Confidex* est administré aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde, aux patients atteints de pathologie hépatique, aux patients en période peri- ou postopératoire, aux nouveau-nés ou aux patients présentant un risque de manifestations thromboemboliques ou de coagulation disséminée intravasculaire ou un déficit concomitant en inhibiteur. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par *Confidex* doit être évalué par rapport au risque éventuel de complications de ce type.

Chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée, il peut être nécessaire, dans certaines circonstances, d'instaurer un traitement substitutif par facteurs de la coagulation du complexe prothrombique. Cependant, ce traitement ne peut être instauré qu'après la fin de la phase de consommation (par traitement de la cause sous-jacente, normalisation persistante du taux d'antithrombine III).

Les patients recevant des antagonistes de la vitamine K se trouvent dans un état d'hypercoagulabilité sous-jacente. La reprise l'anticoagulation doit être envisagée dès que possible.

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de *Confidex* en cas d'hémorragie périnatale due à un déficit en vitamine K du nouveau-né.

Confidex contient jusqu'à 343 mg de sodium (environ 15 mmol) par 100 ml. Cette quantité est à prendre en compte chez les patients suivant un régime alimentaire avec apport contrôlé de sodium.

Les réactions indésirables peuvent inclure le développement d'une thrombocytopenie de type II associée à l'héparine (TIH, type II). Les signes caractéristiques d'une TIH sont une diminution de la numération plaquettaire d'au moins de 50 % et/ou l'apparition de complications thromboemboliques nouvelles ou inexplicables durant le traitement par héparine. Les symptômes débutent généralement 4 à 14 jours après le début du traitement, mais ils peuvent apparaître également dans les 10 heures chez des patients ayant reçu récemment de l'héparine (dans les 100 jours précédents).

Des cas isolés de syndrome néphrotique ont été rapportés à la suite de tentatives d'induction d'une tolérance immunitaire chez des patients atteints d'une hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et antécédents de réaction allergique.

Sécurité virale

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et les virus non-enveloppés de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

Une vaccination adéquate (hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon réitérée du complexe prothrombique dérivé du plasma humain.

Il est fortement recommandé, à chaque fois que *Confidex* est administré à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit dans le but de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit administré.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le complexe prothrombique humain neutralise les effets d'un traitement par anti-vitamines K, mais aucune interaction avec d'autres spécialités pharmaceutiques n'est connue.

Lors de la réalisation d'examen de la coagulation sensibles à l'héparine chez un patient recevant des doses élevées de complexe prothrombinique humain, l'héparine entrant dans la constitution du produit administré doit être prise en compte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

La sécurité du complexe prothrombique humain lors de l'utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'a pas été établie. Les études chez l'animal ne permettent pas d'établir la sécurité pendant la grossesse, le développement embryo-foetal, l'accouchement ou le développement post-natal.

Aussi, le complexe prothrombique humain ne doit être utilisé qu'en cas d'indication absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Fertilité

Les données sur la fertilité ne sont pas disponibles.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions de type allergique ou anaphylactique ont été peu fréquemment observées, y compris des réactions anaphylactiques graves (voir rubrique 4.4).

Une thérapie de remplacement peut conduire à la formation d'anticorps circulants inhibant un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombique humain. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique. En ce cas, il est recommandé de consulter, pour avis, un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez des patients ayant des anticorps contre les facteurs contenus dans Confidex.

Augmentation de la température corporelle fréquemment observée.

Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques suivant l'administration du complexe prothrombique humain (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables de Confidex

Les effets indésirables suivants sont basés sur les données des essais cliniques, l'expérience post-commercialisation, ainsi que la littérature scientifique.

Le tableau présenté ci-dessous est selon la classification système-organe MedDRA (SOC et termes préconisés). Les fréquences ont été estimés sur la base de données des essais cliniques, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$); très rare ($<1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Fréquence
Affections vasculaires	Episodes thromboembolique*	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée	Inconnue
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité ou allergiques	Peu fréquent
	Réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique	Inconnue
	Développement des anticorps	Inconnue
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Augmentation de la température corporelle	Fréquent

*y compris des cas fatals

Pour les informations relatives au risque infectieux, voir 4.4.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Confidex sur la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

BELGIQUE

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

LUXEMBOURG

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Surdosage

Afin d'éviter un surdosage, un suivi régulier du statut de la coagulation est indiqué au cours du traitement, car l'administration de doses élevées de concentré de complexe prothrombique (surdosage) a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. En cas de surdosage, le risque de complication thromboembolique ou de coagulation

intravasculaire disséminée est accru chez les patients exposés à un risque de ces complications.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs de coagulation II, VII, IX et X en association, code ATC : B02BD01

Les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X, qui sont synthétisés dans le foie avec l'aide de la vitamine K, sont communément appelés complexe prothrombique. En sus des facteurs de la coagulation, *Confidex* contient la protéine C et la protéine S, inhibiteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K.

Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa, sérine protéase active par laquelle la voie extrinsèque de la coagulation sanguine est initiée. Le complexe thromboplastine tissulaire/facteur VIIa active les facteurs IX et X de la coagulation, ce qui donne naissance aux facteurs IXa et Xa. Avec la poursuite de l'activation de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine, ce qui résulte en la formation du caillot. Une production normale de thrombine est également d'une importance capitale pour la fonction plaquettaire dans le cadre de l'hémostase primaire.

Un déficit sévère isolé en facteur VII aboutit à une réduction de la formation de thrombine et à une tendance hémorragique due à une altération de la formation de fibrine et de l'hémostase primaire. Un déficit isolé en facteur IX est l'une des formes classiques de l'hémophilie (hémophilie B). Le déficit isolé en facteur II ou X est très rare mais, dans sa forme sévère, est la cause d'une tendance hémorragique similaire à celle observée dans l'hémophilie classique.

Les autres substances, les protéines C et S inhibitrices de la coagulation, sont également synthétisées par le foie. L'activité biologique de la protéine C est renforcée par la protéine S, qui est son cofacteur.

La protéine C activée inhibe la coagulation en inactivant les facteurs Va et VIIIa. La protéine S, à titre de cofacteur de la protéine C, renforce l'inactivation de la coagulation. Un déficit en protéine C est associé à un accroissement du risque de thrombose.

Un déficit acquis en facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K survient lors d'un traitement par une anti-vitamine K. Si ce déficit devient sévère, une tendance hémorragique également sévère apparaît et se caractérise par des saignements rétro-péritonéaux ou cérébraux plutôt que par des hémorragies musculaires et articulaires. Une insuffisance hépatique sévère résulte également en une forte réduction du taux des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K et en une tendance hémorragique cliniquement significative. Toutefois, ceci est souvent complexe en raison d'une

coagulation intravasculaire simultanée continue, d'une basse numération plaquettaire, d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation et d'une perturbation de la fibrinolyse.

L'administration du complexe prothrombique humain permet d'augmenter le taux plasmatique des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K et peut transitoirement corriger l'anomalie de la coagulation chez les patients présentant un déficit en un ou plusieurs de ces facteurs.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Des données de récupération pharmacocinétiques et *in vivo* ont été décrites dans une étude chez des volontaires sains (N = 15) et dans deux études sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës ou la prophylaxie péri-opératoire des hémorragies (N = 98, N = 43).

Étude chez des volontaires sains :

15 volontaires sains ont reçu 50 UI/kg de Confidex. La RIV (récupération *in vivo*) représente l'augmentation des niveaux de facteurs mesurables dans le plasma (UI/ml) que l'on peut attendre après une perfusion de facteurs (UI/kg) administrée en une dose de Confidex. Les récupérations *in vivo* incrémentaux pour les facteurs II, VII, IX, X et pour les protéines C et S ont été évalués. Tous les niveaux de composantes maximales se sont produits dans un intervalle de temps de 3 heures. La moyenne RIV supplémentaires se situait entre 0.016 UI/ml de facteur IX et 0.028 pour la protéine C. Les demi vies médianes et la récupération *in vivo* incrémentale sont indiqués ci-après :

Parametre	<i>Démi-vie plasmatique (intervalle)/heures</i>	<i>Récupération in vivo incrémentale (UI/ml par UI/kg poids corporel)</i>	
		Moyenne géométrique	90 % IC†
Facteur II	60 (25 – 135)	0.022	(0.020–0.023)
Facteur VII	4 (2 – 9)	0.024	(0.023–0.026)
Facteur IX	17 (10 – 127)*	0.016	(0.014–0.018)
Facteur X	31 (17 – 44)	0.021	(0.020–0.023)
Protéine C	47 (9 – 122)*	0.028	(0.027–0.030)
Protéine S	49 (33 – 83)*	0.020	(0.018–0.021)

IC : intervalle de confiance

* demi-vie terminale ; modèle à deux compartiments

Confidex est distribué et métabolisé dans l'organisme de la même façon que les facteurs II, VII, IX et X endogènes de la coagulation.

Administrée par voie intraveineuse, la préparation est immédiatement disponible ; la biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée.

Etude sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës :

La moyenne de la récupération in vivo (RIV) a été calculée chez 98 sujets recevant Confidex pour le traitement des hémorragies et traités par ailleurs par des antagonistes de la vitamine K. Les réponses de RVI incrémentale variaient entre 0.016 UI/ml pour le Facteur VII et 0.019 UI/ml pour la Protéine C.

Etude sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës ou la prophylaxie péri-opératoire des hémorragies :

La moyenne de la récupération in vivo (RIV) a été calculée chez 43 sujets recevant Confidex pour le traitement des hémorragies ou la prophylaxie péri-opératoire des hémorragies et traités par ailleurs par des antagonistes de la vitamine K. L'administration intraveineuse d'1 UI/kg de Confidex augmentait les taux plasmatiques de facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K de 0,013 à 0,023 UI/ml.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les substances actives de *Confidex* sont les facteurs du complexe prothrombique (facteurs II, VII, IX et X). Ils sont dérivés du plasma humain et agissent comme des composantes endogènes du plasma.

Les études toxicologiques après administration unique du produit précédent pasteurisé, mais non nanofiltré, ont montré une toxicité modérée chez la souris après administration de 200 UI/kg, dose maximale testée. Une seule dose du produit pasteurisé et nanofiltré allant jusqu'à 100 UI/kg a été tolérée chez le rat.

Des études précliniques par administration répétée (toxicité chronique, potentiel cancérigène, toxicité pour la reproduction et potentiel mutagène) ne peuvent être réalisées dans des modèles animaux en raison de l'apparition d'anticorps à la suite de l'administration de protéines humaines hétérologues.

La tolérance locale de *Confidex* injecté par voie intraveineuse a été établie chez le lapin. Une étude de la néoantigénicité chez le lapin n'a révélé aucun signe de production d'un néoépitope dû au processus de pasteurisation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre:

Héparine

Albumine humaine

Antithrombine III humaine

Chlorure de sodium

Citrate de sodium

HCl ou NaOH (en petites quantités pour ajustement du pH).

Solvant :

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à un maximum de + 25 °C). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Confidex 500UI:

Poudre en flacon (verre incolore de type II) muni d'un bouchon pour perfusion sans latex (caoutchouc bromobutyl) et d'un sertissage en aluminium avec un opercule de type « flip off » (plastique)

Solvant : 20 ml d'eau pour préparations injectables en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon pour perfusion (caoutchouc chlorobutyl) et d'un sertissage en aluminium avec un opercule de type « flip off » (plastique)

Dispositif de transfert 20/20 muni d'un filtre.

Confidex 1000UI:

Poudre en flacon (verre incolore de type II) muni d'un bouchon pour perfusion sans latex (caoutchouc bromobutyl) et d'un sertissage en aluminium avec un opercule de type « flip off » (plastique)

Solvant : 40 ml d'eau pour préparations injectables en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon pour perfusion (caoutchouc chlorobutyl) et d'un sertissage en aluminium avec un opercule de type « flip off » (plastique)

Dispositif de transfert 20/20 muni d'un filtre.


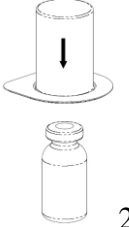
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.



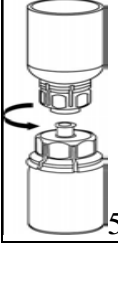

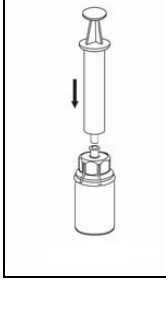
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation*Mode d'administration**Instructions générales*

- La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Après filtration et prélèvement (voir plus bas), la solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration avant l'administration.
- Ne pas utiliser une solution trouble ou contenant des résidus.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués dans des conditions aseptiques.

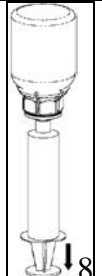
Reconstitution

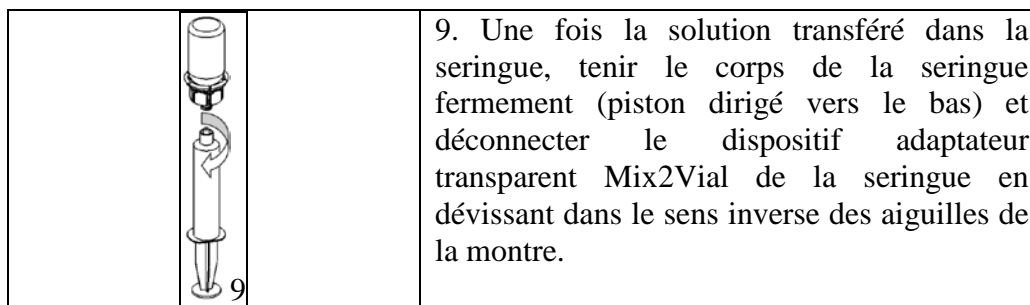
Amener le solvant à température ambiante. S'assurer que les capuchons protecteurs des flacons de poudre et de solvant sont retirés et que les bouchons sont nettoyés avec une solution antiseptique puis laisser sécher avant l'ouverture de l'emballage du Mix2vial.

	 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Ouvrir l'emballage du Mix2Vial en retirant l'opercule. Ne retirez pas le Mix2Vial de l'emballage blister!</p>
	 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage blister, pousser l'extrémité bleue tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.</p>

	<p>3. Retirer avec précaution l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en maintenant le bord du dispositif et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que seul cet emballage est retiré, et que le dispositif Mix2Vial reste bien en place.</p>
	<p>4. Poser le flacon de produit sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif Mix2Vial et pousser sa partie transparente tout droit à travers le bouchon du flacon de produit. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
	<p>5. En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer soigneusement les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial dans le sens inverse des aiguilles de la montre. Jeter le flacon de solvant avec l'adaptateur Mix2Vial bleue attachée.</p>
	<p>6. Agiter délicatement le flacon de produit avec l'adaptateur transparent attaché jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.</p>
	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens horaire. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

	<p>8. En maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et prélever le concentré dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
---	--



Veiller à ce que du sang ne pénètre pas dans la seringue remplie de produit en raison d'un risque de coagulation dans la seringue et d'administration de caillots de fibrine au patient.

Dans le cas où plusieurs flacons de Confidex sont nécessaires, il est possible d'utiliser plusieurs flacons de Confidex à la fois via un dispositif de perfusion disponible dans le commerce.

La solution de Confidex ne doit pas être diluée.

La solution reconstituée doit être administrée ne pas excéder 8 ml/minute*).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

*Dans des études cliniques avec Confidex, les patients < 70 kg ont été dosés à un débit de perfusion maximal de 0,12 ml/kg/min (moins de 8 ml/min).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Confidex 500 UI: BE319742
Confidex 1000 UI: BE435461

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

07 Juillet 2008/8 Novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2017