

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. denominazione della specialità medicinale

Confidex 500 Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Confidex 1000 Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E quantitativa

Confidex si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente il complesso protrombinico umano. Il prodotto nominalmente contiene le seguenti UI dei fattori umani della coagulazione come riportato dalla tabella seguente:

Nome dei principi attivi	Contenuto dopo la ricostituzione (UI/ml)	Confidex 500 contenuto per flaconcino (UI)	Confidex 1000 contenuto per flaconcino (UI)
Principi attivi:			
Fattore II della coagulazione umana	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Fattore VII della coagulazione umana	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Fattore IX della coagulazione umana	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Fattore X della coagulazione umana	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Altri principi attivi:			
Proteina C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Proteina S	12 – 38	240 – 760	480 - 1520

Le proteine totali contenute dopo ricostituzione sono 6 – 14 mg/ml

L'attività specifica di Fattore IX è pari a 2,5 UI per mg di proteine totali.

Le attività di tutti i fattori della coagulazione, nonché delle proteine C ed S (antigene) sono state testate in conformità agli standard internazionali dell'OMS attualmente validi.

Eccipienti con effetto noto:

Sodio fino a 343 mg (circa 15 mmol) per 100 ml di soluzione.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca o leggermente colorata o solido friabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come la carenza causata da una terapia con antagonisti della vitamina K oppure in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della carenza stessa.
- Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza congenita di uno dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sia disponibile un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Qui di seguito vengono riportate solo le linee guida generali per la posologia.

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione. La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dall'indicazione per il trattamento, dalla gravità della patologia, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia, nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

La quantità e la frequenza della somministrazione devono essere calcolate individualmente per ogni paziente. Gli intervalli di somministrazione delle singole dosi devono essere adattati ai differenti tempi di emivita dei fattori della coagulazione presenti nel complesso protrombinico (vedere paragrafo 5.2). Le dosi individuali necessarie possono essere calcolate unicamente in base a regolari determinazioni individuali dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione in questione, oppure sulla base dei test per la determinazione dei livelli del complesso protrombinico (INR, test di Quick) e con un continuo monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente.

In caso di interventi di chirurgia maggiore è essenziale effettuare un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva con i test di controllo della coagulazione (test specifici per i singoli fattori della coagulazione e/o test completi per la determinazione dei livelli di complesso protrombinico).

- Trattamento e profilassi perioperatoria delle emorragie dei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K:

La dose dipenderà dal valore INR prima del trattamento e da quello desiderato. Il valore di INR pre-trattamento, deve essere misurato il più vicino possibile al momento della determinazione della dose al fine di calcolare la dose appropriata di Confidex. La tabella seguente riporta le dosi approssimative (ml di prodotto ricostituito/kg di peso corporeo e UI di Fattore IX/kg p.c.) richieste per la normalizzazione del valore INR (ad esempio: $\leq 1,3$) in base ai differenti valori iniziali di INR.

INR pre-trattamento	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approssimativa in ml/kg p.c.	1	1,4	2

Dose approssimativa in UI (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50
--	----	----	----

La dose è basata su un peso corporeo fino a 100 Kg, ma non superiore a 100 kg. Pertanto per i pazienti di peso superiore a 100 kg la dose singola massima (UI di Fattore IX) non deve superare: le 2500 UI per un INR di 2,0-3,9; le 3500 UI per un INR di 4,0-6,0 e le 5000 UI per un INR > 6.0.

La correzione dello squilibrio emostatico indotto dall'antagonista della vitamina K viene raggiunta solitamente, approssimativamente 30 minuti dopo l'iniezione. La somministrazione contemporanea di vitamina K deve essere presa in considerazione in pazienti che ricevono Confidex per la reversione urgente degli antagonisti della vitamina K, poiché la vitamina K solitamente ha effetto entro 4-6 ore. Un dosaggio ripetuto con Confidex per i pazienti che necessitano di un trattamento per un'urgente reversione di antagonisti della vitamina K non è supportato da dati clinici e pertanto non è raccomandato.

Queste raccomandazioni sono basate sull'esperienza di studi clinici condotti su un limitato numero di soggetti. Il recupero e la durata dell'effetto possono variare, ed è pertanto indispensabile, durante il trattamento, controllare il valore INR.

- **Emorragie e profilassi perioperatoria nei casi di carenza congenita di uno dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non siano disponibili prodotti a base di specifici fattori della coagulazione.**

Il calcolo della dose necessaria di complesso protrombinico concentrato si basa su dati ottenuti da studi clinici:

- 1 UI di Fattore IX per kg di peso corporeo si ritiene che aumenti l'attività plasmatica del Fattore IX dell'1.3 % rispetto al normale (0.013 UI/ml);
- 1 UI di Fattore VII per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore VII dell'1.7 % rispetto al normale (0.017 UI/ml);
- 1 UI di Fattore II per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore II dell'1.9 % rispetto al normale (0.019 UI/ml);
- 1 UI di Fattore X per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore X dell'1.9 % rispetto al normale (0.019 UI/ml).

La dose dello specifico fattore somministrato è espressa in Unità Internazionali (UI), con riferimento allo standard vigente dell'OMS per ciascun fattore. L'attività plasmatica di ogni singolo fattore della coagulazione è espressa in percentuale (relativa al plasma normale) oppure in Unità Internazionali (in conformità allo standard internazionale per lo specifico fattore della coagulazione).

Una Unità Internazionale (UI) di attività dei singoli fattori della coagulazione è equivalente alla quantità dello stesso fattore in 1 ml di plasma umano normale.

Per esempio, il calcolo della dose necessaria di Fattore X si basa sulla osservazione che 1 Unità Internazionale (UI) di Fattore X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del Fattore X nel plasma di 0,019 UI/ml.

La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore X [UI/ml] x 53
dove 53 (ml/kg) è il reciproco del recupero stimato.

Va notato che il calcolo si basa sui dati di pazienti che ricevono antagonisti della vitamina K. Un calcolo basato su dati provenienti da soggetti sani fornirebbe una stima più bassa della dose richiesta.

Se è noto il valore di recupero individuale, questo deve essere utilizzato per il calcolo della dose necessaria.

L'informazione specifica sul prodotto è disponibile da studi clinici su volontari sani (N = 15), in trattamento di reversione di antagonista della vitamina K per il sanguinamento maggiore acuto o profilassi perioperatoria del sanguinamento (N = 98, N = 43) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Confidex nei bambini e negli adolescenti non è ancora stata stabilita in studi clinici controllati (vedere paragrafi 4.4).

Popolazione anziana

La posologia e il modo di somministrazione in soggetti anziani (> 65 anni) sono uguali a quelli riportati con le raccomandazioni generali.

Metodo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6. La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa (non più di 8 mL/min*).

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente.

* Durante gli studi clinici ai pazienti con un peso < 70 kg veniva somministrato Confidex ad una velocità di infusione massima di 0,12 ml/kg/min (inferiore a 8 ml/min).

4.3 Controindicazioni

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

In caso di coagulazione intravasale disseminata (CID) i prodotti contenenti complesso protrombinico possono essere somministrati solo dopo risoluzione della fase di consumo.

Anamnesi nota di trombocitopenia indotta da eparina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere richiesta la collaborazione di uno specialista esperto nel trattamento dei disordini della coagulazione.

Nei pazienti con carenza acquisita dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (ad es. indotta in seguito a terapia con antagonisti della vitamina K) Confidex deve essere impiegato solo nei casi in cui è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, come nei casi di episodi emorragici maggiori o in chirurgia d'emergenza. In altri casi è in genere sufficiente ridurre la dose degli antagonisti della vitamina K e/o la somministrazione di vitamina K.

I pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K possono presentare un sottostante stato di ipercoagulabilità che può essere accentuato dall'infusione di complesso protrombinico umano.

In caso di carenza congenita di uno dei fattori dipendenti dalla vitamina K deve essere utilizzato quando disponibile, un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione.

In caso di reazioni allergiche o anafilattoidi la somministrazione di Confidex deve essere sospesa immediatamente (ad es. interrompendo l'iniezione) e deve essere avviato un adeguato trattamento terapeutico. I trattamenti terapeutici dipendono dalla tipologia e dalla gravità dell'effetto indesiderato. In caso di shock deve essere instaurato il trattamento medico standard.

Quando pazienti con un deficit congenito o acquisito vengono trattati con un complesso protrombinico umano, specialmente quando ricevono somministrazioni ripetute, esiste il rischio di trombosi o di coagulazione intravasale disseminata. Il rischio può essere maggiore nel trattamento di un deficit isolato di Fattore VII, dal momento che gli altri fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, che hanno un tempo di emivita più lungo, possono accumularsi a livelli decisamente superiori a quelli della norma. I pazienti che ricevono il complesso protrombinico umano, devono essere attentamente controllati in modo da accertare tempestivamente segni o sintomi clinici di coagulazione intravasale disseminata o di trombosi.

A causa del rischio di complicanze tromboemboliche, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio quando si somministra Confidex a pazienti con anamnesi di malattia coronarica o di infarto miocardico, a pazienti affetti da epatopatia, a pazienti in fase per o post-operatoria, a neonati oppure a pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata o simultanea carenza di inibitore. In ognuna di queste situazioni, si devono valutare i potenziali benefici derivanti dal trattamento con Confidex a fronte del rischio potenziale di insorgenza delle suddette complicanze.

Nei pazienti con coagulazione intravasale disseminata può rendersi necessaria, in determinate circostanze, la sostituzione dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico. Comunque, questa sostituzione può essere effettuata solo dopo risoluzione della fase di consumo (ad es. mediante trattamento della causa di base, mediante normalizzazione persistente del livello di antitrombina III).

La reversione di antagonisti della vitamina K espone i pazienti al rischio tromboembolico della malattia di base. La ripresa della terapia anticoagulante deve essere attentamente considerata il prima possibile.

Le reazioni indesiderate possono includere lo sviluppo di trombocitopenia eparina-indotta di tipo II (HIT, tipo II). Segni caratteristici della HIT sono una riduzione della conta piastrinica > 50 per cento e/o la comparsa di nuove o inspiegabili complicazioni tromboemboliche durante la terapia con eparina. L'esordio è in genere da 4 a 14 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina ma può verificarsi entro 10 ore nei pazienti recentemente esposti a eparina (entro i precedenti 100 giorni).

La sindrome nefrosica è stata riportata in singoli casi successivi all'induzione della immunotolleranza tentata in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX ed anamnesi di reazioni allergiche.

Non vi sono dati disponibili in merito all'impiego di Confidex in caso di episodi emorragici perinatali dovuti alla carenza di vitamina K nel neonato.

Confidex contiene fino a 343 mg di sodio (ca. 15 mmol)/100 ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto controllato di sodio.

Sicurezza virale

Le misure standard adottate per prevenire infezioni conseguenti all'impiego di medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezioni e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante questo, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non è comunque possibile escludere completamente la possibilità di una trasmissione di agenti infettivi. Questo concetto si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci nei confronti di virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) ed il virus dell'epatite C (HCV) e nei confronti dei virus non capsulati dell'epatite A (HAV) e del parvovirus B19.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti contenenti complesso protrombinico derivati da plasma umano, deve essere presa in considerazione un'appropriata vaccinazione (epatite A e B).

Si raccomanda vivamente che ad ogni somministrazione di Confidex siano registrati il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato, in modo da mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

I prodotti contenenti il complesso protrombinico umano neutralizzano l'effetto del trattamento con antagonisti della vitamina K, ma non sono note interazioni con altri medicinali.

Quando pazienti ai quali sono somministrate alte dosi di complesso protrombinico umano sono sottoposti a test della coagulazione sensibili all'eparina, occorre tener conto che l'eparina stessa è contenuta nel prodotto somministrato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego del complesso protrombinico umano in gravidanza e durante l'allattamento. Gli studi sugli animali non sono adatti per valutare la sicurezza per quanto riguarda la gestazione, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto e lo sviluppo post-natale.

Pertanto, il complesso protrombinico umano deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento solo se specificatamente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Non sono stati fatti studi per osservare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del Profilo di Sicurezza

Reazioni allergiche o di tipo anafilattico sono state osservate non comunemente, incluse reazioni anafilattiche severe. (vedere paragrafo 4.4).

La terapia sostitutiva può portare alla formazione di anticorpi circolanti che inibiscono uno o più dei fattori del complesso protrombinico umano. La presenza di questi inibitori si manifesta con una insufficiente risposta clinica. In questi casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato per l'emofilia per ricevere indicazioni. Reazioni anafilattiche sono state osservate in pazienti con anticorpi contro i fattori contenuti in Confidex.

E' stato osservato comunemente un aumento della temperatura corporea.

Rischio di episodi tromboembolici a seguito della somministrazione di complesso protrombinico umano (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse di Confidex

Le seguenti reazioni avverse sono basate su dati derivati da studi clinici, dall'esperienza post-marketing, nonché dalla letteratura scientifica.

La tabella presentata di seguito applica la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC e Preferred Term Level). Le frequenze sono basate su dati derivati da studi clinici, secondo la seguente convenzione: molto comune ($>1/10$); comune ($>1/100$, $<1/10$); non comuni ($>1/1000$ a $<1/100$); rara ($>1/10.000$ a $<1/1000$); molto raro ($<1/10000$) o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza
Disturbi Vascolari e altri SOCs	Eventi tromboembolici*	Comune
Disturbi del sistema sanguigno e linfatico	Coagulazione intravascolare disseminata	Non noto
Disturbi del Sistema Immunitario	Ipersensibilità o reazioni allergiche	Non comune
	Reazioni anafilattiche incluso lo	Non noto

	shock anafilattico	
	Sviluppo di anticorpi	Non noto
Disturbi del Sistema Nervoso	Emicrania	Comune
Disturbi Generali e Alterazioni del Sito di Somministrazione	Aumento della temperatura corporea	Comune

* compresi i casi con esito fatale

Per la sicurezza nei confronti della trasmissione di patogeni, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Confidex nella popolazione pediatrica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Per evitare un sovradosaggio è indicato monitorare regolarmente lo stato della coagulazione nel corso del trattamento, dato che la somministrazione di elevate dosi di concentrato del complesso protrombinico (sovradosaggio) è stata associata all'insorgenza di infarto del miocardio, coagulazione intravasale disseminata, trombosi venosa ed embolia polmonare. In caso di sovradosaggio, il rischio di complicanze tromboemboliche o di coagulazione intravasale disseminata è maggiore nei pazienti a rischio per le suddette complicanze.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, fattori della coagulazione del sangue II, VII, IX e X in combinazione.

Codice ATC: B02BD01

I fattori della coagulazione II, VII, IX e X, sono sintetizzati nel fegato con l'aiuto della vitamina K, e sono comunemente denominati complesso protrombinico. Oltre ai suddetti fattori della coagulazione Confidex contiene gli inibitori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K proteina C e proteina S.

Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi attiva, fattore VIIa, mediante il quale si inizia la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale tromboplastina-fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione IX e X, con conseguente formazione dei fattori IXa e Xa. Con la successiva attivazione della cascata della coagulazione, la protrombina (fattore II) viene

attivata e trasformata in trombina. Per azione della trombina il fibrinogeno è convertito in fibrina, che dà luogo alla formazione del coagulo. La normale formazione di trombina è di vitale importanza anche per la funzione piastrinica in quanto parte dell'emostasi primaria.

Una grave carenza del solo fattore VII determina una ridotta formazione di trombina e una tendenza al sanguinamento dovuta alla ridotta formazione di fibrina e ridotta emostasi primaria. Il deficit isolato di fattore IX è una delle emofilie classiche (emofilia B). I deficit isolati di fattore II o di fattore X sono molto rari, ma in forma grave causano una tendenza emorragica analoga a quella che si osserva nell'emofilia classica.

Gli altri componenti, gli inibitori della coagulazione proteina C e proteina S, sono anch'essi sintetizzati nel fegato. L'attività biologica della proteina C è potenziata dal cofattore proteina S. La proteina C attivata inibisce la coagulazione mediante l'inattivazione dei fattori della coagulazione Va e VIIIa. La proteina S, quale cofattore della proteina C, partecipa all'inattivazione della coagulazione. Il deficit di proteina C è associato a un aumentato rischio di trombosi.

Durante il trattamento con antagonisti della vitamina K si verifica una carenza acquisita di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Se il deficit diventa grave, si verifica una severa tendenza emorragica, caratterizzata da sanguinamento retroperitoneale o cerebrale piuttosto che da episodi emorragici a livello muscolare ed articolare. Anche una grave insufficienza epatica porta a una marcata riduzione dei livelli dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K e a una tendenza a episodi emorragici clinicamente significativi. In molti casi questa tendenza rappresenta un fenomeno complesso dovuto al contemporaneo instaurarsi di una situazione di coagulazione intravascolare di basso grado, di bassi livelli di piastrine, di carenza di inibitori della coagulazione e di fibrinolisi compromessa.

La somministrazione di complesso protrombinico di origine umana comporta un incremento dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K ed è in grado di correggere temporaneamente il difetto della coagulazione in pazienti affetti da carenza di uno o più di questi fattori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati di farmacocinetica e quelli di recupero in-vivo sono stati generati in uno studio su volontari sani (n = 15) e in due studi, di reversione del trattamento con antagonista della vitamina K per il sanguinamento maggiore acuto o di profilassi perioperatoria del sanguinamento (N = 98, N = 43).

Studio su volontari sani:

15 volontari sani sono stati trattati con 50 UI/kg di Confidex. L'IVR è l'aumento del livello dei fattori misurabili nel plasma (UI/ml) che può essere atteso in seguito ad una infusione di fattori (UI/kg) somministrati come dose di Confidex. Sono stati valutati IVR incrementali per i Fattori II, VII, IX, X, e per le Proteine C e S. Tutti i massimi livelli dei componenti si sono manifestati entro l'intervallo di tempo di 3 ore. Gli IVR incrementali medi variavano tra 0.016 UI/ml per il fattore IX e 0.028 per la Proteina C. L'emivita mediana del plasma e l'IVR incrementale sono indicati come segue:

Parametro	Emivita mediana del plasma	IVR incrementale
-----------	----------------------------	------------------

	(Range/ore)	(UI/ml per UI/ kg p.c.)	
		Media Geometrica	90% IC†
Fattore II:	60 (25 – 135)	0.022	(0.020–0.023)
Fattore VII:	4 (2 – 9)	0.024	(0.023–0.026)
Fattore IX:	17 (10 – 127)*	0.016	(0.014–0.018)
Fattore X:	31 (17 – 44)	0.021	(0.020–0.023)
Proteina C:	47 (9 – 122)*	0.028	(0.027–0.030)
Proteina S:	49(33 – 83) *	0.020	(0.018–0.021)

† Intervallo di confidenza

*emivita finale; modello a due compartimenti

Confidex è distribuito e metabolizzato nell'organismo nello stesso modo dei fattori endogeni della coagulazione II, VII, IX e X.

Con la somministrazione endovenosa si ottiene un'immediata disponibilità della preparazione; la biodisponibilità è proporzionale alla dose somministrata.

Studio di reversione del trattamento con antagonista della vitamina K per il sanguinamento maggiore acuto:

La media di recupero in-vivo (IVR) è stata calcolata in 98 soggetti che hanno ricevuto Confidex per il trattamento del sanguinamento durante il trattamento con antagonista della vitamina K. Le risposte incrementali IVR erano comprese tra 0.016 UI/ml per il Fattore VII e 0.019 UI/ml per la Proteina C.

Studio di reversione del trattamento con antagonista della vitamina K per il sanguinamento maggiore acuto o profilassi perioperatoria del sanguinamento:

La media di recupero in-vivo (IVR) è stata calcolata in 43 soggetti che hanno ricevuto Confidex per il trattamento del sanguinamento o la profilassi perioperatoria del sanguinamento durante il trattamento con antagonista della vitamina K. La somministrazione endovenosa di 1 UI/kg di Confidex ha incrementato i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K in un range che va da 0,013 a 0,023 UI/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Confidex contiene come principi attivi i fattori del complesso protrombinico (fattori II, VII, IX e X); essi sono derivati dal plasma umano ed agiscono come i costituenti plasmatici endogeni.

Studi di tossicità a dose singola del prodotto precedentemente pastorizzato ma non nanofiltrato hanno mostrato una moderata tossicità nei topi dopo la somministrazione di 200 UI/Kg, la dose più alta testata. Nei ratti è stata tollerata una singola dose e.v. del prodotto pastorizzato e nanofiltrato fino a 100 UI/kg. Nei modelli animali convenzionali non sono razionalmente effettuabili studi preclinici con somministrazioni ripetute (tossicità cronica, cancerogenicità, e tossicità della riproduzione) a causa dello sviluppo di anticorpi in seguito alla somministrazione di proteine eterologhe di origine umana.

La tollerabilità a livello locale dopo somministrazione endovenosa di Confidex è stata dimostrata nel coniglio. Uno studio di neo-antigenicità nel coniglio non ha evidenziato la comparsa di alcun neopepitopo riconducibile al processo di pastorizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Liofilizzato:

Eparina

Albumina umana

Antitrombina III umana

Sodio cloruro

Sodio citrato

HCl o NaOH (in piccole quantità, per la correzione del pH)

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione è stata dimostrata una stabilità chimico-fisica per 24 ore a temperatura ambiente (massimo 25°C). Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confidex 500:

Liofilizzato: flaconcino per iniezioni, vetro incolore (Tipo II), chiuso con tappo per infusione privo di lattice (gomma bromobutilica), cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.

Solvente: 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino di vetro incolore (Tipo I), chiuso con tappo per infusione privo di lattice (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.

Dispositivo per l'iniezione: 1 dispositivo di trasferimento a filtro 20/20.

Confidex 1000:

Liofilizzato: flaconcino per iniezioni, vetro incolore (Tipo II), chiuso con tappo per infusione privo di lattice (gomma bromobutilica), cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.
 Solvente: 40 ml di acqua per iniezioni in un flaconcino di vetro incolore (Tipo I), chiuso con tappo per infusione privo di lattice (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.
 Dispositivo per l'iniezione: 1 dispositivo di trasferimento a filtro 20/20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

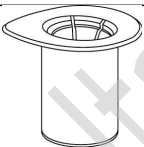

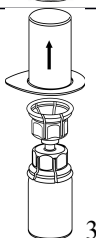
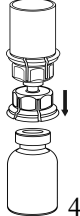
Metodo di somministrazione

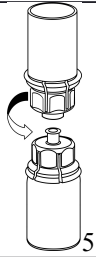

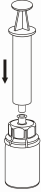
Istruzioni generali

- La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore.
- Non usare soluzioni torbide o contenenti residui (depositi/particelle).
- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.



Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che i cappucci di protezione a strappo dei flaconcini contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente siano stati rimossi, disinfettare i tappi con una soluzione asettica e aspettare che si siano asciugati prima di aprire la confezione del Mix2Vial.

	<p>1. Aprire la confezione del Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dalla confezione in blister!</p>
	<p>2. Posizionare il flaconcino del diluente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e spingere verso il basso la parte terminale blu nel tappo del diluente.</p>
	<p>3. Togliere con prudenza la confezione blister dal set Mix2Vial mantenendone il bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare verso l'alto soltanto la confezione blister e non il set Mix2Vial.</p>
	<p>4. Posizionare in modo sicuro il flaconcino del prodotto su un piano d'appoggio stabile, capovolgere il flaconcino del diluente connesso con il set Mix2Vial, applicare l'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente il prodotto spingendolo verso il basso. Il diluente sarà automaticamente trasferito nel</p>

	flaconcino del prodotto.
	5. Tenere con una mano il set Mix2Vial dalla parte del prodotto, trattenere con l'altra mano dalla parte del solvente e svitare il set in senso antiorario fino ad ottenere due parti separate. Eliminare la fiala del solvente con la parte blu del set attaccata.
	6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino a quando il prodotto non è completamente disciolto. Non agitare.
	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale, connettere la siringa all'attacco Luer Lock del set Mix2Vial avvitando in senso orario e iniettare l'aria nel flacone contenente il prodotto.

Prelievo e somministrazione

	8. Tenendo premuto lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e, risollevando lentamente lo stantuffo, aspirare la soluzione nella siringa.
	9. Dopo che tutta la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente del set Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.

Fare attenzione che non entri sangue nella siringa riempita con il prodotto, perché c'è il rischio che il sangue coaguli nella siringa e che i coaguli di fibrina possano perciò venire somministrati al paziente.

Nel caso sia necessario più di un flaconcino di Confidex, è possibile riunire diversi flaconcini di Confidex per una singola infusione tramite un dispositivo per infusione disponibile in commercio.

La soluzione di Confidex non deve essere diluita.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata per via endovenosa (non più di 8 ml/min*)

Qualsiasi prodotto medicinale non utilizzato o i materiali di rifiuto devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

* Durante gli studi clinici ai pazienti con un peso < 70 kg veniva somministrato Confidex ad una velocità di infusione massima di 0,12 ml/kg/min (inferiore a 8 ml/min).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

Rappresentante legale per l'Italia:
CSL Behring S.p.A. – Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano
Italia

NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.:038844015 Confidex 500 polvere e solvente per soluzione iniettabile – 1 flaconcino polvere, 1 flaconcino solvente, 1 dispositivo filtrazione/ricostituzione

AIC n.:038844027 Confidex 1000 polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino polvere, 1 flaconcino solvente, 1 dispositivo filtrazione/ricostituzione

9. data della prima autorizzazione/ rinnovo dell'autorizzazione

29 Settembre 2009/24 Dicembre 2019

10. DATA della revisione del presente testo