

1. LEGEMIDLETS NAVN

Confidex 250 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Confidex 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Confidex 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Confidex pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder humant protrombinkompleks. Preparatet inneholder nominelt følgende antall IU av humane koagulasjonsfaktorer:

Navn på virkestoffene	Innhold etter rekonstitusjon (IU/ml)	Confidex 250 IU Innhold per hetteglass (IU)	Confidex 500 IU Innhold per hetteglass (IU)	Confidex 1000 IU Innhold per hetteglass (IU)
Virkestoff				
Koagulasjonsfaktor II (human)	20-48	200-480	400-960	800-1920
Koagulasjonsfaktor VII (human)	10-25	100-250	200-500	400-1000
Koagulasjonsfaktor IX (human)	20-31	200-310	400-620	800-1240
Koagulasjonsfaktor X (human)	22-60	220-600	440-1200	880-2400
Andre virkestoff				
Protein C	15-45	150-450	300-900	600-1800
Protein S	12-38	120-380	240-760	480-1520

Det totale proteininnholdet er 6-14 mg/ml i rekonstituert oppløsning.

Spesifikk aktivitet for faktor IX er 2,5 IU/mg protein.

Aktiviteten av alle koagulasjonsfaktorene samt protein C og S (antigen) har vært testet i henhold til gjeldende internasjonale WHO-standard.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natrium inntil 343 mg (ca. 15 mmol) pr. 100 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
Hvitt eller svakt farget pulver eller fast stoff som lett smuldrer.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling og perioperativ profylakse av blødninger som skyldes ervervet mangel på protrombinkompleksfaktorene, slik som mangel forårsaket av behandling med vitamin K-antagonister eller tilfeller av overdose av vitamin K-antagonister, når rask korreksjon av mangelen er påkrevd.

- Behandling og perioperativ profylakse av blødninger som skyldes medfødt mangel på noen av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene, når preparater med rensede spesifikke koagulasjonsfaktorer ikke er tilgjengelige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringsveiledningen som gis nedenfor er generell. Behandlingen bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av koagulasjonsforstyrrelser. Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen er avhengig av indikasjon for behandling, forstyrrelsens alvorlighetsgrad, lokalisering og omfanget av blødningen, samt pasientens kliniske tilstand.

Mengde og doseringsfrekvens bør beregnes individuelt. Doseringsintervallene må tilpasses de ulike halveringstidene for de respektive koagulasjonsfaktorene i protrombinkomplekset (se pkt. 5.2). Individuelle doseringsbehov kan bare fastsettes på grunnlag av regelmessig bestemmelse av plasmanivåer av hver enkelt av de aktuelle koagulasjonsfaktorene, eller ved tester av protrombinkompleksnivået (INR, Quicks test), og kontinuerlig overvåking av pasientens kliniske tilstand.

Ved større kirurgiske inngrep er det nødvendig å følge substitusjonsbehandlingen nøye ved hjelp av koagulasjonsanalyser (måling av spesifikke koagulasjonsfaktorene og/eller ved tester av protrombinkompleksnivåer).

- **Blødning og perioperativ profylakse av blødninger under behandling med vitamin K-antagonist.**

Dosen avhenger av INR før behandling og ønsket INR. INR før behandling skal måles så nært tidspunktet for dosering som mulig for å beregne passende dose Confidex. Tabellen nedenfor angir omtrentlige doser (ml/kg kroppsvekt av rekonstituert oppløsning og IU Faktor IX/kg kroppsvekt) som er nødvendig for normalisering av INR (det vil si $\leq 1,3$) ved ulike utgangsverdier for INR.

INR før behandling	2,0-3,9	4,0-6,0	>6,0
Omtrentlig dose ml/kg kroppsvekt	1	1,4	2
Omtrentlig dose IU (faktor IX)/kg kroppsvekt	25	35	50

Dosen er basert på kroppsvekt opptil men ikke over 100 kg. For pasienter som veier mer enn 100 kg bør maksimal enkeltdose (IU Faktor IX) derfor ikke overstige 2500 IU for en INR på 2,0 til 3,9, 3500 IU for en INR på 4,0-6,0 og 5000 IU for en INR > 6,0.

Korreksjon av svekket hemostase induisert av vitamin K-antagonister oppnås vanligvis omtrent 30 minutter etter injeksjonen. Samtidig administrering av vitamin K bør vurderes for pasienter som får Confidex for akutt reversering av vitamin K-antagonister siden effekten av vitamin K vanligvis inntreffer innen 4-6 timer. Gjentatt dosering av Confidex til pasienter som krever akutt reversering av vitamin K-antagonistbehandling støttes ikke av kliniske data og er derfor ikke anbefalt.

Disse anbefalingene baseres på data fra kliniske studier med et begrenset antall pasienter. Recovery og varighet av effekten kan variere, derfor er overvåking av INR under behandlingen obligatorisk.

- **Blødning og perioperativ profylakse ved medfødt mangel på noen av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer når preparater med spesifikke koagulasjonsfaktorer ikke er tilgjengelige.**

Beregningen av den nødvendige dosen av protrombinkomplekskonsentrat baseres på data fra kliniske studier:

- 1 IU av faktor IX per kg kroppsvekt kan forventes å heve faktor IX-aktiviteten i plasma med 1,3 % (0,013 IU/ml) av normalen
- 1 IU av faktor VII per kg kroppsvekt hever faktor VII-aktiviteten i plasma med 1,7 % (0,017 IU/ml) av normalen
- 1 IU av faktor II per kg kroppsvekt hever faktor II-aktiviteten i plasma med 1,9 % (0,019 IU/ml) av normalen
- 1 IU av faktor X per kg kroppsvekt hever faktor X-aktiviteten i plasma med 1,9 % (0,019 IU/ml) av normalen

Dosen av en gitt spesifikk faktor uttrykkes i internasjonale enheter (IU), i samsvar med gjeldende WHO-standard for hver faktor. Aktiviteten av en spesifikk koagulasjonsfaktor i plasma uttrykkes enten i prosent (i forhold til normalt plasma) eller i internasjonale enheter (i forhold til den internasjonale standarden for den spesifikke koagulasjonsfaktoren).

Én internasjonal enhet (IU) av en koagulasjonsfaktor er ekvivalent med mengden i én ml av normalt humant plasma.

For eksempel, beregningen av den nødvendige dosen av faktor X er basert på beregningen at 1 IU av faktor X per kg kroppsvekt hever plasma faktor X aktiviteten med 0,019 IU/ml.

Nødvendig dose bestemmes ved å benytte følgende formel:

Nødvendig dose = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor X-økning [IU/ml] x 53
der 53 (ml/kg) er omvendt proporsjonalt med estimert recovery-verdi.

Merk at beregningen er basert på data fra pasienter som har fått vitamin K-antagonister. En beregning basert på data fra friske personer ville gitt et lavere estimat av den nødvendige dosen.

Dersom den individuelle recovery-verdien er kjent, skal denne verdien brukes ved beregningen.

Produktspesifikk informasjon er tilgjengelig fra kliniske studier i friske frivillige (N=15), ved reversering av vitamin K-antagonistbehandling for akutt, alvorlig blødning eller perioperativ blødningsprofylakse (N=98, N=43) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Confidex hos barn og ungdom har enda ikke blitt fastslått i kliniske studier (se pkt. 4.4).

Eldre

Dosering og administrasjonsmåte hos eldre (>65 år) tilsvarer de generelle anbefalingene.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Tilberedt oppløsning skal gis intravenøst (ikke mer enn 8 ml/minutt*). Oppløsningen skal være klar eller svakt opalisert.

* i kliniske studier med Confidex var doseringsinstruksen for pasienter som veide <70 kg en maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt (mindre enn 8 ml/minutt)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ved disseminert intravaskulær koagulasjon skal protrombinkomplekspreparater kun brukes etter at den konsumptive tilstanden er avsluttet.

Tidligere heparinindusert trombocytopeni.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør søkes råd hos en spesialist med erfaring i behandling av koagulasjonsforstyrrelser.

Hos pasienter med ervervet mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (f.eks. induisert ved behandling med vitamin K-antagonister), bør Confidex kun brukes når rask korrigering av protrombinkompleksnivået er nødvendig, slik som ved større blødninger eller akutt kirurgi. I andre tilfeller er reduksjon av dosen av vitamin K-antagonist og/eller administrering av vitamin K vanligvis tilstrekkelig.

Pasienter som får en vitamin K-antagonist kan ha en underliggende hyperkoagulabel tilstand, og infusjon av protrombinkompleks kan forverre dette.

Ved medfødt mangel på noen av de vitamin K-avhengige faktorene, bør preparater med spesifikke koagulasjonsfaktorer brukes dersom disse er tilgjengelige.

Dersom allergiske eller anafylaktiske reaksjoner oppstår, skal injeksjonen av Confidex avbrytes umiddelbart (dvs. avbryte injeksjon) og passende behandling iverksettes. Terapeutiske tiltak avhenger av type og alvorlighetsgrad av reaksjonen. Standard medisinsk behandling av sjokk skal iakttas.

Det er risiko for trombose eller disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) når pasienter med medfødt eller ervervet mangel blir behandlet med humant protrombinkompleks, spesielt ved gjentatt dosering. Risikoen kan være høyere ved behandling av isolert faktor VII-mangel, siden de øvrige vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene, med lengre halveringstid, kan akkumuleres til nivåer betydelig høyere enn normalt. Pasienter som behandles med protrombinkompleks bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på DIC eller trombose.

På grunn av risiko for tromboemboliske komplikasjoner bør pasienter med tidligere koronar hjertesykdom eller myokardinfarkt, pasienter med leversykdom, peri- eller postoperative pasienter, nyfødte, pasienter med risiko for tromboemboliske episoder, DIC eller samtidig mangel på inhibitorer overvåkes nøye mens Confidex administreres. Ved hver av disse situasjonene bør potensiell nytte av behandling med Confidex veies mot mulig risiko for slike komplikasjoner.

Hos pasienter med DIC kan det, under spesielle omstendigheter, være nødvendig å substituere koagulasjonsfaktorene i protrombinkompleks. Denne substitusjonen kan imidlertid kun utføres etter avsluttet konsumptiv tilstand (det vil si med behandling av underliggende årsak, vedvarende normalisering av antitrombin III-nivået).

Reversering av vitamin K-antagonister eksponerer pasienten for den tromboemboliske risikoen ved den underliggende sykdommen. Gjenopptakelse av antikoagulasjon bør vurderes nøye så raskt som mulig.

Bivirkninger kan omfatte utvikling av heparinindusert trombocytopeni type II (HIT, type II). Karakteristiske tegn på HIT er et fall i antall blodplater på mer enn 50 % og/eller forekomst av nye eller uforklarlige tromboemboliske hendelser under heparinbehandling. Typisk er at dette starter fra 4 til 14 dager etter påbegynt heparinbehandling, men det kan også starte i løpet av 10 timer hos pasienter som nylig har fått heparin (i løpet av de siste 100 dagene).

Nefrotisk syndrom har vært rapportert i enkelttilfeller etter forsøk på immuntoleranseinduksjon hos pasienter med hemofili B med faktor IX inhibitorer og kjent allergisk reaksjon.

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende bruk av Confidex ved perinatal blødning grunnet vitamin K-mangel hos nyfødte.

Confidex inneholder inntil 343 mg natrium (ca. 15 mmol) per 100 ml. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og sammenslått plasma for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan muligheten for overføring av smittestoffer ikke utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også nye, hittil ukjente virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledde virus som human immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og mot de ikke-kappekledde virusene hepatitt A og parvovirus B19.

Hensiktsmessig vaksinasjon (hepatitt A og B) anbefales for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får protrombinkomplekspreparater som er framstilt fra humant plasma.

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer på preparatet registreres hver gang Confidex administreres til en pasient for å kunne knytte pasienten til preparatbatchen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Humane protrombinkomplekspreparater nøytraliserer effekten av behandling med vitamin K-antagonister, men ingen interaksjoner med andre legemidler er kjent.

Ved utførelse av koagulasjonstester som er sensitive overfor heparin hos pasienter som får høye doser humant protrombinkompleks, må det tas hensyn til at det administrerte preparatet inneholder heparin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruk av humant protrombinkompleks under graviditet og amming er ikke klarlagt. Dyrestudier er ikke egnet til å vurdere sikkerheten med hensyn til svangerskap, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Humant protrombinkompleks bør derfor kun brukes under graviditet og amming dersom dette er strengt nødvendig.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, inkludert alvorlig anafylaktisk reaksjon, er observert i mindre vanlige tilfeller (se pkt. 4.4).

Substitusjonsbehandling kan føre til dannelse av sirkulerende antistoffer som hemmer en eller flere av de humane protrombinkompleksfaktorene. Dersom slike inhibitorer oppstår vil dette føre til dårlig

klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det at man rådfører seg med Rikshospitalets seksjon for blodsykdommer. Anafylaktiske reaksjoner har vært observert hos pasienter med antistoffer mot faktorer som finnes i Confidex.

Økning i kroppstemperatur er observert i vanlige tilfeller.

Det er en risiko for tromboemboliske episoder etter administrering av humant protrombinkompleks (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger baseres på data fra kliniske studier, erfaring etter markedsføring av preparatet og vitenskapelig litteratur.

Presentasjonen i tabellen er i henhold til MedDRA organklasser (SOC and Preferred Term Label).

Frekvensene har vært vurdert i henhold til data fra kliniske studier i henhold til følgende konvensjon; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås på grunnlag av tilgjengelige data)

MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens
Karsykdommer og andre organklasser (SOC)	Tromboemboliske episoder*	vanlig
Sykdom i blod og lymfatiske organer	Disseminert intravaskulær koagulasjon	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner	mindre vanlig
	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	ikke kjent
	Utvikling av antistoffer	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Økning i kroppstemperatur	vanlig

* inkludert tilfeller med fatalt utfall

For sikkerhet med hensyn til virusoverføring, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende bruk av Confidex i den pediatriske populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For å unngå overdosering anbefales regelmessig monitorering av koagulasjonsstatus mens behandlingen pågår, da bruk av høye doser protrombinkomplekskonsentrat (overdosering) har vært forbundet med tilfeller av myokardinfarkt, DIC, venøs trombose og lungeemboli. Ved overdosering vil risikoen for tromboemboliske komplikasjoner eller DIC være økt hos pasienter med risiko for slike komplikasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, koagulasjonsfaktor II, VII, IX og X i kombinasjon, ATC-kode: B02BD01

Koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, som syntetiseres i leveren ved hjelp av vitamin K, kalles vanligvis protrombinkomplekset. I tillegg til koagulasjonsfaktorene inneholder Confidex vitamin K-avhengige koagulasjonsinhibitorer protein C og protein S.

Faktor VII er zymogen til den aktive serinproteasen faktor VIIa, som initierer det ytre koagulasjonssystemet. Vevsfaktor (TF)/faktor VIIa-komplekset aktiverer koagulasjonsfaktorene IX og X, og faktorene IXa og Xa dannes. Ved ytterligere aktivering av koagulasjonskaskaden aktiveres protrombin (faktor II) og omdannes til trombin. Gjennom påvirkning av trombin omdannes fibrinogen til fibrin som resulterer i dannelse av koagel. Den normale dannelsen av trombin er også av avgjørende betydning for blodplatefunksjonen som en del av den primære hemostasen.

Alvorlig mangel på faktor VII alene fører til redusert trombindannelse og en blødningstendens pga. nedsatt fibrindannelse og nedsatt primær hemostase. Mangel på faktor IX alene er en av de klassiske hemofilier (hemofili B). Mangel på faktor II eller faktor X alene er svært sjeldent men ved alvorlige tilfeller forårsaker dette en blødningstendens som ligner det som er sett ved klassisk hemofili.

De øvrige innholdsstoffene, koagulasjonsinhibitorer protein C og protein S syntetiseres også i lever. Den biologiske aktiviteten til protein C forsterkes av kofaktoren protein S. Aktivert protein C hemmer koagulasjonen ved å inaktivere koagulasjonsfaktorene Va og VIIa. Protein S som kofaktor til protein C støtter inaktiveringen av koagulasjonen. Protein C-mangel er forbundet med en økt risiko for tromboser.

Ervervet mangel på vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer oppstår ved behandling med vitamin K-antagonister. Dersom mangelen blir alvorlig, resulterer dette i en alvorlig blødningstendens som karakteriseres ved retroperitoneale eller cerebrale blødninger framfor blødninger i muskler og ledd. Alvorlig nedsatt leverfunksjon resulterer også i en markert reduksjon i nivåene av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer og en klinisk blødningstendens som imidlertid ofte er sammensatt grunnet en samtidig pågående lavgradig intravaskulær koagulasjon, lavt nivå av blodplater, mangel på koagulasjonsinhibitorer og forstyrret fibrinolyse.

Administrering av humant protrombinkompleks gir en økning i plasmanivåer av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer, og kan gi en midlertidig korrigering av koagulasjonsforstyrrelser hos pasienter som mangler én eller flere av disse faktorene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske og *in-vivo* recovery data er generert i en studie med friske frivillige personer (N=15) og i to studier med reversering av vitamin K antagonistbehandling for akutt alvorlig blødning eller peroperativ blødningsprofylakse (N=98, N=43).

Studie hos friske frivillige personer:

15 friske frivillige personer fikk administrert Confidex 50 IU/kg. IVR er økningen i målbare faktornivåer i plasma (IU/ml) som kan forventes etter en infusjon med faktorer (IU/kg) administrert som en dose med Confidex. Økning av IVR for Faktor II, VII, IX, X, og Protein C og S ble vurdert. Alle maksimum komponentnivåer ble oppnådd innen 3 timers tidsintervallet. Gjennomsnittlig økning i IVR var i området 0,016 IU/ml for Faktor IX og 0,028 for Protein C. Median halveringstider i plasma og økning i IVR er som følger:

Parameter	Median halveringstid i plasma (område)/timer	Økning IVR (IU/ml per IU/kg kroppsvekt)	
		Geometrisk Gjennomsnitt	90 % KI†
Faktor II	60 (25 – 135)	0,022	(0,020–0,023)
Faktor VII	4 (2 – 9)	0,024	(0,023–0,026)
Faktor IX	17 (10 – 127) *	0,016	(0,014–0,018)
Faktor X	31 (17 – 44)	0,021	(0,020–0,023)
Protein C	47 (9 – 122) *	0,028	(0,027–0,030)
Protein S	49 (33 – 83) *	0,020	(0,018–0,021)

†KI = konfidensintervall

* terminal halveringstid; tokammermodell

Confidex distribueres og metaboliseres i kroppen på samme måte som de endogene koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X.

Intravenøs administrering betyr at preparatet blir umiddelbart tilgjengelig og biotilgjengeligheten er proporsjonal med tilført dose.

Studie på reversering av vitamin K-antagonistbehandling for akutt, alvorlig blødning:

Gjennomsnittlig *in-vivo* recovery (IVR) ble beregnet for 98 personer som fikk Confidex for behandling av blødning ved vitamin K-antagonistbehandling. Økning i IVR respons var i området mellom 0,016 IU/ml for Faktor VII og 0,019 IU/ml for Protein C.

Studie på reversering av vitamin K-antagonistbehandling for akutt alvorlig blødning eller perioperativ blødningsprofylakse:

Gjennomsnittlig *in-vivo* recovery (IVR) ble beregnet for 43 personer som fikk Confidex for behandling av blødning eller perioperativ blødningsprofylakse ved vitamin K antagonistbehandling. Intravenøs administrasjon av 1 IU/kg Confidex økte plasmanivået av vitamin K avhengig koagulasjonsfaktor i området fra 0,013 til 0,023 IU/ml.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Confidex inneholder faktorer av protrombinkomplekset (faktorene II, VII, IX og X) som virkestoff. De er fremstilt fra humant plasma og oppfører seg som endogene bestanddeler i plasma.

Toksikologiske studier, utført med enkeltdose av et tidligere pasteurisert men ikke nanofiltrert preparat, viste moderat toksisitet hos mus etter administrering av 200 IU/kg, den høyeste testdosen. En enkel intravenøs dose med pasteurisert og nanofiltrert preparat opp til 100 IU/kg var tolerert hos rotter. Prekliniske studier med gjentatt dosering (kronisk toksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksikologi) kan ikke utføres i konvensjonelle dyrestudier på grunn av dannelse av antistoffer etter tilførsel av heterologe humane proteiner.

Lokal toleranse etter intravenøs administrering av Confidex ble vist hos kanin. En neoantigenisitetsstudie i kaniner har ikke vist noen indikasjon på dannelse av en neoepitop på grunn av pasteuriseringen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Heparin

Albumin (humant)

Antitrombin III (humant)

Natriumklorid

Natriumsitrat

Saltsyre eller natriumhydroksid (i små mengder til pH-justering)

Væske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist for 24 timer ved romtemperatur (maksimum 25 °C). Imidlertid, fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituerings av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Confidex 250 IU:

Pulver: Klart hetteglass (glass type II) forseglet med latexfri propp (bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plathette (flip-off).

Oppløsningsvæske: 10 ml vann til injeksjonsvæsker i et klart hetteglass (glass type I) forseglet med latexfri propp (klorobutyl eller bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plathette (flip-off).

Overføringsutstyr: Én overføringsenhet med filter 20/20

Confidex 500 IU:

Pulver: Klart hetteglass (glass type II) forseglet med latexfri propp (bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plathette (flip-off).

Oppløsningsvæske: 20 ml vann til injeksjonsvæsker i et klart hetteglass (glass type I) forseglet med latexfri propp (klorobutyl eller bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plathette (flip-off).

Overføringsutstyr: Én overføringsenhet med filter 20/20

Confidex 1000 IU:

Pulver: Klart hetteglass (glass type II) forseglet med latexfri propp (bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plathette (flip-off).

Oppløsningsvæske: 40 ml vann til injeksjonsvæsker i et klart hetteglass (glass type I) forseglet med latexfri propp (klorobutyl eller bromobutylgummi), aluminiumshette og avtrekkbar plasthette (flip-off).

Overføringsutstyr: Én overføringsenhet med filter 20/20

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

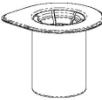
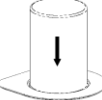
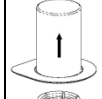
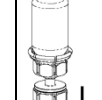
Administrasjonsmåte

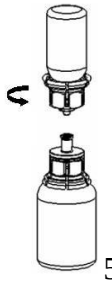
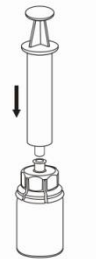
Generelle instruksjoner

- Oppløsningen skal være klar eller svakt opalesent. Etter filtrering/tilbaketrekking (se under) bør det rekonstituerte legemidlet inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.
- Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller har bunnfall.
- Rekonstituering og opptrekk skal utføres under aseptiske forhold.

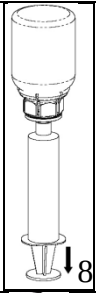
Rekonstituering

Oppløsningsvæsken skal varmes til romtemperatur. Fjern hettene fra pulver og væsken, vask proppene med en antiseptisk oppløsning og la dem tørke før Mix2Vial pakken åpnes.

	 1	1. Åpne Mix2Vial pakningen ved å dra av lokket. Ikke ta Mix2Vial ut av blisterpakningen.
	 2	2. Plassér hetteglasset med væske på en jevn, ren benk og hold godt om hetteglasset. Ta tak i Mix2Vial sammen med pakningen og press nålen i den blå enden rett ned gjennom proppen til hetteglasset med væsken.
	 3	3. Fjern pakningen forsiktig fra Mix2Vial settet ved å holde i kanten og trekke vertikalt opp. Sørg for at du bare trekker i pakningen og ikke Mix2Vial settet.
	 4	4. Sett hetteglasset med pulver på et jevnt og fast underlag. Snu hetteglasset med væsken med Mix2Vial settet festet, og press spissen i den gjennomsiktige adapteren rett ned gjennom proppen til hetteglasset med pulveret. Væsken vil automatisk strømme inn i hetteglasset med pulver.

		5	5. Med en hånd rundt pulverdelen av Mix2Vial settet og den andre hånden rundt hetteglasset det har vært væske i, skrus settet fra hverandre mot klokken i to deler. Kast hetteglasset det har vært væske i med den blå Mix2Vial adapteren festet til.
		6	6. Rotér forsiktig pulverhetteglasset med den gjennomsiktige adapteren festet, til alt pulveret er fullstendig oppløst. Må ikke rystes.
		7	7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Mens hetteglasset med preparat står oppreist, kopler du sprøyten til Mix2Vial adapterens Luer-Lock-tilpasning ved å skru med klokken. Press luft inn i hetteglasset.

Opptrekk og applikasjon

		8	8. Mens sprøytestempelet holdes inne snus systemet opp ned. Trekk oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stemplet sakte ut.
		9	9. Nå som oppløsningen er overført til sprøyten, hold godt rundt sprøyten (sprøytestemplet skal peke nedover) og skru den gjennomsiktige Mix2Vial adapteren løs fra sprøyten ved å skru mot klokken.

Forsiktighet må utvises slik at blod ikke kommer inn i sprøyten som er fylt med rekonstituert oppløsning, da det er en risiko for at blodet vil kunne koagulere inne i sprøyten og fibrinkoagel vil dermed kunne overføres til pasienten.

Hvis det er nødvendig med mer enn ett hetteglass med Confidex, er det mulig å slå sammen flere hetteglass med Confidex til en enkel infusjon via et kommersielt tilgjengelig infusjonssett.

Confidex oppløsning må ikke fortynnes.

Rekonstituert oppløsning skal administreres intravenøst (ikke mer enn 8 ml/minutt*).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

* i kliniske studier med Confidex var doseringsinstruksen for pasienter som veide <70 kg en maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt (mindre enn 8 ml/minutt)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMRE

Confidex 250 IU: 07-5241
Confidex 500 IU: 07-5242
Confidex 1000 IU: 12-9149

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Confidex 250 IU og 500 IU:
Dato for første markedsføringstillatelse: 22.01.2009
Dato for siste fornyelse: 27.12.2017

Confidex 1000 IU:
Dato for første markedsføringstillatelse: 27.12.2017

10. OPPDATERINGSDATO

21.01.2021