

4. februar 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Confidex, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
29895

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Confidex

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Confidex, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning indeholder humant protrombinkomplex. Produktets nominelle indhold af følgende IE af humane koagulationsfaktorer er angivet i tabellen herunder:

Navn på indholdsstoffer	Indhold efter rekonstituering (IE/ml)	Confidex 250 IE indhold per hætteglas (IE)	Confidex 500 IE indhold per hætteglas (IE)	Confidex 1000 IE indhold per hætteglas (IE)
Aktive stoffer				
Human koagulationsfaktor II	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Human koagulationsfaktor VII	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Human koagulationsfaktor IX	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Human koagulationsfaktor X	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Øvrige aktive indholdsstoffer				
Protein C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Protein S	12 - 38	120 - 380	240 - 760	480 - 1520

Indhold af totalprotein er 6-14 mg/ml rekonstitueret opløsning.

Den specifikke aktivitet af faktor IX er 2,5 IE/mg totalprotein.

Aktiviteten af alle koagulationsfaktorer samt Protein C og S (antigen) er blevet testet i henhold til de aktuelle, gældende, internationale WHO-standarder.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Natrium op til 343 mg (ca. 15 mmol) per 100 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvidt eller let farvet pulver eller sprødt, fast stof.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Behandling og perioperativ blødningsprofylakse ved erhvervet mangel på koagulationsfaktorer i protrombinkomplekset såsom mangel på grund af behandling med vitamin K-antagonister eller ved overdosering af vitamin K-antagonister, når der er behov for hurtig korrektion af manglen.
- Behandling og perioperativ blødningsprofylakse ved medfødt mangel på en af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, når specifikke rensede koagulationsfaktorprodukter ikke er til rådighed.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Nedenfor er kun anført de generelle retningslinjer for dosering. Igangsætning af behandlingen skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af koagulationsforstyrrelser. Doseringen og substitutionsbehandlingsens varighed afhænger af behandlingsindikationen, lidelsens sværhedsgrad, lokaliseringen og blødningens omfang og af patientens kliniske tilstand.

Den administrerede mængde og hyppigheden af administrationen skal beregnes for den enkelte patient. Doseringsintervallerne skal tilpasses de forskellige cirkulerende halveringstider for de respektive koagulationsfaktorer i protrombinkomplekset (se pkt. 5.2). Den individuelle dosering kan kun bestemmes på grundlag af regelmæssige målinger af de individuelle plasmaniveauer af de relevante koagulationsfaktorer eller af globale test af protrombinkompleksniveauer (INR, Quick's test) og en kontinuerlig overvågning af patientens kliniske tilstand.

Ved større kirurgiske indgreb er en præcis overvågning af substitutionsterapien ved hjælp af koagulationsanalyse helt nødvendig (specifik koagulationsfaktoranalyse og/eller globale test for protrombinkompleksniveauer).

Blødning og perioperativ profylakse af blødning under behandling med vitamin K-antagonist

Dosen afhænger af INR før behandling og målværdien for INR. INR før behandling skal måles så tæt på tidspunktet for dosering som muligt for at kunne beregne den passende dosis af Confidex. I den følgende tabel angives de omtrentlige doser (ml/kg legemsvægt af

det rekonstituerede produkt og IE faktor IX/kg legemsvægt), der er nødvendige til normalisering af INR (f.eks. $\leq 1,3$) ved forskellige initiale INR-niveauer.

INR-værdi før behandling	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Omtrentlig dosis ml/kg legemsvægt	1	1,4	2
Omtrentlig dosis IE (faktor IX)/kg legemsvægt	25	35	50

Dosis er baseret på en legemsvægt op til, men ikke over 100 kg. For patienter, der vejer mere end 100 kg, bør den maksimale enkeltdosis (IE af Faktor IX) derfor ikke overstige 2500 IE for en INR på 2,0 - 3,9, 3500 IE for en INR på 4,0 - 6,0 og 5000 IE for en INR på > 6,0.

Korrektionen af nedsat hæmostase, som er induceret af vitamin K-antagonist, opnås normalt ca. 30 minutter efter injektionen. Samtidig administration af vitamin K skal overvejes for patienter, som får Confidex for akut reversering af vitamin K-antagonister, idet vitamin K normalt virker inden for 4 – 6 timer. Gentagne doser med Confidex til patienter, der har behov for akut reversering af vitamin K-antagonistbehandling, støttes ikke af kliniske data og anbefales derfor ikke.

Disse anbefalinger er baseret på data fra kliniske studier med et begrænset antal forsøgspersoner. Bedringen og varigheden af effekten kan variere, og derfor er overvågning af INR under behandlingen obligatorisk.

Blødninger og perioperativ profylakse ved medfødt mangel på en af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, når specifikke koagulationsfaktorprodukter ikke er til rådighed

Beregningen af den nødvendige dosis protrombinkomplekskoncentrat er baseret på data fra kliniske studier:

- 1 IE af faktor IX per kg legemsvægt kan forventes at hæve plasmaaktiviteten af faktor IX med 1,3 % (0,013 IE/ml) i forhold til den normale
- 1 IE af faktor VII per kg legemsvægt hæver plasmaaktiviteten af faktor VII med 1,7 % (0,017 IE/ml) i forhold til den normale
- 1 IE af faktor II per kg legemsvægt hæver plasmaaktiviteten af faktor II med 1,9 % (0,019 IE/ml) i forhold til den normale
- 1 IE af faktor X per kg legemsvægt hæver plasmaaktiviteten af faktor X med 1,9 % (0,019 IE/ml) i forhold til den normale

Dosen af en specifik, administreret faktor udtrykkes i Internationale Enheder (IE), som er relateret til den aktuelle WHO-standard for hver faktor. Plasmaaktiviteterne for en specifik koagulationsfaktor udtrykkes enten som en procentdel (relativt til normal plasma) eller i Internationale Enheder (relativt til den internationale standard for den specifikke koagulationsfaktor).

Én International Enhed (IE) af en koagulationsfaktors aktivitet svarer til mængden i én ml normal human plasma.

F.eks. baseres beregningen af den nødvendige dosis af faktor X på det resultat, at 1 International Enhed (IE) af faktor X per kg legemsvægt hæver plasmaaktiviteten for faktor X med 0,019 IE/ml.

Den nødvendige dosering bestemmes ved hjælp af følgende formel:

Nødvendige enheder = legemsvægt [kg] x ønsket stigning i faktor X [IE/ml] x 53, hvor 53 (ml/kg) er den reciprokke værdi af den estimerede bedring.

Bemærk, at beregningen er baseret på data fra patienter, der får vitamin K-antagonister. En beregning, baseret på data fra raske forsøgspersoner, ville give en lavere vurdering af den nødvendige dosis.

Hvis den individuelle bedring kendes, skal denne værdi bruges til beregning.

Produktspecifik information er til stede fra kliniske studier af raske frivillige (N = 15) med hensyn til reversering af vitamin K-antagonistbehandling for akut alvorlig blødning eller perioperativ blødningsprofylakse (N = 98, N = 43) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Confidex hos børn og unge er endnu ikke klarlagt i kontrollerede kliniske forsøg (se pkt. 4.4).

Ældre

Dosering og administration hos ældre (> 65 år) er den samme som de almindelige anbefalinger.

Administration

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den rekonstituerede opløsning skal administreres intravenøst (højst 8 ml/min*).

* i kliniske studier med Confidex blev patienter, der vejede < 70 kg, doseret med maksimal infusionshastighed på 0,12 ml/kg/min (mindre end 8 ml/min)
Opløsningen skal være klar eller let opaliserende.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ved dissemineret intravaskular koagulation må behandling med protrombinkomplekspræparater først ske efter afslutning af det konsumptive stadie.

Heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En specialist med erfaring i behandling af koagulationsforstyrrelser bør konsulteres.

Hos patienter med erhvervet mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer (f.eks. induceret på grund af behandling med vitamin K-antagonister) bør Confidex kun anvendes, når der er behov for hurtig korrektion af protrombinkompleksniveauerne f.eks. ved større blødninger eller akutte operationer. I andre tilfælde plejer en reduktion af dosis af vitamin K-agonisten og/eller administration af vitamin K at være tilstrækkeligt.

Patienter, der får en vitamin K-agonist, kan have en bagvedliggende tilstand af hyperkoagulabilitet, og en infusion af humant protrombinkompleks kan forværre dette.

Ved medfødt mangel på en af de vitamin K-afhængige faktorer skal specifikke koagulationsfaktorprodukter anvendes, når de forefindes.

Hvis der forekommer allergiske reaktioner eller reaktioner af anafylaktisk type, skal administrationen af Confidex stoppes omgående (dvs. afbryd injektionen), og en relevant behandling skal igangsættes. De terapeutiske foranstaltninger afhænger af arten og sværhedsgraden af bivirkningen. De gældende medicinske standarder for behandling af shock skal overholdes.

Der er en risiko for trombose eller dissemineret intravaskulær koagulation, når patienter med enten medfødt eller erhvervet mangel behandles med humant protrombinkompleks, især med gentagen dosering. Risikoen kan være højere ved behandling af isoleret faktor VII-mangel, idet de andre vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer med længere halveringstider kan akkumuleres til niveauer, der er betydeligt højere end normalt. Patienter, der får humant protrombinkompleks skal observeres omhyggeligt for tegn eller symptomer på dissemineret intravaskulær koagulation eller trombose.

På grund af risikoen for tromboemboliske komplikationer, skal der foretages en nøje overvågning ved administration af Confidex til patienter, der tidligere har haft koronar hjertesygdom eller myokardieinfarkt, til patienter med leversygdom, til peri- eller postoperative patienter, til nyfødte og til patienter, hvor der er risiko for tromboemboliske fænomener eller dissemineret intravaskulær koagulation eller samtidig mangel på hæmmer. I hver af disse situationer bør de mulige fordele ved behandling med Confidex vejes op mod den potentielle risiko for sådanne komplikationer.

Hos patienter med dissemineret intravaskulær koagulation kan det i visse tilfælde være nødvendigt at substituere protrombinkompleksets koagulationsfaktorer. Denne substitution må dog kun udføres efter afslutningen af det konsumptive stadie (f.eks. ved behandling af den bagvedliggende årsag, varig normalisering af antitrombin III-niveau).

Reversering af vitamin K-antagonister udsætter patienterne for den tromboemboliske risiko for den bagvedliggende sygdom. En genoptagelse af antikoagulation skal overvejes nøje så hurtigt som muligt.

Uønskede reaktioner kan omfatte udvikling af heparin-induceret trombocytopeni, type II (HIT, type II). Karakteristiske tegn på HIT er et fald i antallet af trombocytter på > 50 procent og/eller forekomst af nye eller uforklarlige tromboemboliske komplikationer i forbindelse med heparinbehandlingen. Disse indtræffer typisk fra 4-14 dage efter initiering af heparinbehandlingen, men kan forekomme inden for 10 timer hos patienter, der for nylig har været eksponeret for heparin (inden for de sidste 100 dage).

Der er rapporteret om nefrotisk syndrom i enkelte tilfælde efter forsøg med immuntoleranceinduktion hos hæmofili B-patienter med faktor IX-hæmmere og allergisk reaktion i anamnesen.

Der findes ingen tilgængelige data om brug af Confidex ved perinatal blødning på grund af vitamin K-mangel hos nyfødte.

Confidex indeholder op til 343 mg natrium (ca. 15 mmol) per 100 ml. Der skal tages højde for dette hos patienter på en saltfattig diæt.

Virussikkerhed

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner forårsaget af brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmareserver for specifikke tegn på infektion samt inkludering af effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes ved administration af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nye vira og andre patogener.

De forholdsregler, der er truffet, anses for effektive mod kappeklædte vira såsom humant immundefekt virus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) og for de ikke-kappeklædte vira, hepatitis A og parvovirus B19.

Passende vaccination (hepatitis A og B) skal overvejes for patienter, som regelmæssigt/gentagne gange behandles med præparater med humant plasma-deriveret protrombinkompleks.

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batchnummer for produktet, hver gang Confidex anvendes til en patient, for at kunne fastholde forbindelsen mellem patienten og den anvendte batch af produktet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Præparater med humant protrombinkompleks neutraliserer effekten af vitamin K-agonist-behandling, men der er ingen kendte interaktioner med andre medicinske produkter.

Ved udførelse af størkningstest, der er følsomme over for heparin, hos patienter, der får høje doser af humant protrombinkompleks, skal der tages hensyn til, at heparin indgår som en bestanddel af det administrerede produkt.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data for fertilitet.

Graviditet og amning

Sikkerheden ved at anvende humant protrombinkompleks til gravide kvinder og i forbindelse med amning kendes ikke.

Dyreforsøg er ikke egnede til at vurdere sikkerheden, hvad angår graviditet, embryoets/fosterets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Humant protrombinkompleks bør derfor kun anvendes under graviditet og amning, hvis der foreligger en klar indikation.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Reaktioner af allergisk eller anafylaktisk type er observeret i mindre almindelige tilfælde, herunder alvorlige anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4).

Substitutionsbehandling kan medføre, at der dannes cirkulerende antistoffer, der hæmmer en eller flere af de humane protrombinkompleksfaktorer. Hvis der opstår sådanne hæmmere, vil tilstanden give sig udslag i en dårlig klinisk respons. Det anbefales, at man i disse tilfælde kontakter et specialiseret hæmofilicenter for vejledning. Der er observeret anafylaktiske reaktioner hos patienter med antistoffer mod faktorer, der er indeholdt i Confidex.

Stigning i legemstemperatur er observeret almindeligt.

Der er risiko for tromboemboliske episoder efter administration af humant protrombinkompleks (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger ved Confidex, i tabelform

Følgende bivirkninger er baseret på kliniske forsøgsdata, erfaringer efter markedsføring og på videnskabelig litteratur.

Tabellen nedenfor angiver bivirkninger i henhold til MedDRA's systemorganklasser (SOC og Preferred Term Level). Hyppighed er baseret på kliniske forsøgsdata i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Bivirkning	Hyppighed
Vaskulære sygdomme og andre SOC'er	Tromboemboliske hændelser*	Almindelig
Blod og lymfesystem	Dissemineret intravaskulær koagulation	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed eller allergiske reaktioner	Ikke almindelige
	Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	Ikke kendt
	Udvikling af antistoffer	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Forhøjet legemstemperatur	Almindelig

* herunder tilfælde med dødeligt udfald

Vedrørende sikkerheden med hensyn til smitstoffer, se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Der findes ingen tilgængelig data vedrørende brugen af Confidex i en pædiatrisk population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

For at undgå overdosering er regelmæssig overvågning af koagulationsstatus indiceret under behandlingen, da anvendelsen af høje doser protrombinkomplekskoncentrat (overdosering) er blevet forbundet med tilfælde af myokardieinfarkt, dissemineret intravaskulær koagulation, venetrombose og pulmonær emboli. Ved overdosering er risikoen for tromboemboliske komplikationer eller dissemineret intravaskulær koagulation forhøjet hos patienter med en risiko for disse komplikationer.

4.10 Udlevering

BEGR - kun til sygehuse

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 02 BD 01. Koagulationsfaktor IX, II, VII og X i kombination.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X, som syntetiseres i leveren ved hjælp af vitamin K, kaldes normalt protrombinkomplekset. Ud over koagulationsfaktorerne indeholder Confidex de vitamin K-afhængige koagulationshæmmere Protein C og Protein S.

Faktor VII er zymogenet til den aktive serinproteasefaktor VIIa, som initierer blodkoagulationens ekstrinsicsti. Vævstromboplastin faktor-faktor VIIa-komplekset aktiverer koagulationsfaktorerne IX og X, hvorved faktor IXa og Xa dannes. Med yderligere aktivering af koagulationskaskaden bliver protrombin (faktor II) aktiveret og omdannet til trombin. Gennem virkningen af trombin konverteres fibrinogen til fibrin, og der begynder at dannes et koagel. Den normale trombindannelse er også af vital betydning for trombocytfunktionen som en del af den primære hæmostase.

Isoleret svær mangel på faktor VII medfører reduceret trombindannelse og en tendens til blødning på grund af forringet fibrindannelse og forringet primær hæmostase. Isoleret mangel på faktor IX er en af de klassiske hæmofilier (hæmofili B). Isoleret mangel på faktor II eller faktor X er meget sjældent, men i svær form forårsager det en blødningstendens, der er lig med den, der ses ved klassisk hæmofili.

De øvrige indholdsstoffer, koagulationshæmmerne Protein C og Protein S, syntetiseres ligeledes i leveren. Den biologiske aktivitet i Protein C drives af kofaktoren, Protein S. Aktiveret Protein C hæmmer koagulationen gennem inaktivering af koagulationsfaktor Va og VIIa. Protein S støtter som kofaktor for Protein C inaktiveringen af koagulationen. Mangel på Protein C er forbundet med en øget risiko for trombose.

Erhvervet mangel på de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer kan indtræffe under behandling med vitamin K-antagonister. Hvis manglen bliver alvorlig, er resultatet en alvorlig blødningstendens, der er viser sig som retroperitoneale eller cerebrale blødninger snarere end som blødninger i muskler og led. Svær leversvigt resulterer også i markant reducerede niveauer af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer og en klinisk relevant blødningstendens. Denne er dog ofte kompleks på grund af en samtidigt igangværende dårlig intravaskulær koagulation, et lavt trombocytniveau, mangel på koagulationshæmmere og forstyrret fibrinolyse.

Administrationen af humant protrombinkompleks giver en stigning i plasmaniveauer i de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer og kan midlertidigt korrigere koagulationsdefekten hos patienter med mangel på en eller flere af disse faktorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske og *in vivo* recovery data blev genereret i et studie af raske frivillige (N = 15) og i to studier af reversering af vitamin K-antagonistbehandling for akut alvorlig blødning eller perioperativ blødningsprofylakse (N = 98, N = 43).

Studiet af raske frivillige

15 raske frivillige fik administreret 50 IE/kg af Confidex. IVR er stigningen i de målelige faktorniveauer i plasma (IE/ml), som kan forventes efter en infusion af faktorer (IE/kg), administreret som en dosis af Confidex. Trinvist stigende IVR'er for faktor II, VII, IX, X og Protein C og S blev vurderet. Alle de maksimale niveauer af komponenterne indtraf inden for 3 timers-intervallet. Middelværdien for de trinvist stigende IVR'er lå mellem 0,016 IE/ml for Faktor IX og 0,028 for Protein C. Middelværdien for halveringstiden i plasma og trinvist stigende IVR er som følger:

Parameter	Middelværdi for halveringstid i plasma (område)/timer	Trinvist stigende IVR (IE/ml per IE/kg vægt)	
		Geometrisk middelværdi	90 % CI†
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)

† Konfidensinterval

* Terminal halveringstid; model med to kompartmenter

Confidex distribueres og metaboliseres i organismen på samme måde som de endogene koagulationsfaktorer II, VII, IX og X.

Intravenøs administration betyder, at præparatet er tilgængeligt med det samme; biotilgængeligheden er proportional med den administrerede dosis.

Studie i reversering af vitamin K-antagonistbehandling for akut alvorlig blødning:

Middelværdien af *in vivo* recovery (IVR) blev beregnet for 98 forsøgspersoner, som fik Confidex til behandling af blødning under vitamin K-antagonistbehandling. De trinvis IVR-responser varierede mellem 0,016 IE/ml for faktor VII og 0,019 IE/ml for Protein C.

Studie i reversering af vitamin K-antagonistbehandling for akut alvorlig blødning eller perioperativ profylakse af blødning:

Middelværdien af *in vivo* recovery (IVR) blev beregnet for 43 forsøgspersoner, som fik Confidex til behandling af blødning eller perioperativ profylakse af blødning under vitamin K-antagonistbehandling. Den intravenøse administration af 1 IE/kg Confidex øgede plasmaniveauerne af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer i intervallet fra 0,013 til 0,023 IE/ml.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De aktive indholdsstoffer i Confidex er faktorer af protrombinkomplekset (faktor II, VII, IX og X). De er derivet af humant plasma og virker som de endogene bestanddele i plasma.

Toksicitetsstudier af enkeltdoser med det tidligere pasteuriserede, men ikke nanofiltrerede produkt viste moderat toksicitet hos mus efter administration af 200 IE/kg, den højeste dosis, der blev testet. En intravenøs enkeltdosis op til 100 IE/kg af det pasteriserede og nanofiltrerede produkt blev tolereret hos rotter. Prækliniske studier med gentagne doser (kronisk toksicitet, karcinogenicitet og reproduktiv toksicitet) kan ikke udføres fornuftigt i konventionelle dyremodeller på grund af udviklingen af antistoffer mod heterologe humane proteiner.

Lokal tolerance blev vist i harer efter intravenøs administration af Confidex. Et neoantigenicitetsstudie med harer viste ingen tegn på dannelse af en neoepitop som følge af pasteuriseringsprocessen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Heparin

Humant albumin

Humant antitrombin III

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Saltsyre eller natriumhydroxid (i små mængder til pH-justering)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet efter ibrugtagning i 24 timer ved almindelig stuetemperatur (maks. 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet dog anvendes øjeblikkeligt.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

250 IE

Pulver

Hætteglas af farveløst glas (type II), forseget med en latexfri infusionsprop (brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Solvens

10 ml vand til injektionsvæsker i et hætteglas af farveløst glas (type I), forseget med en latexfri infusionsprop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Injektionsanordning: 1 overførselssæt med filter 20/20.

500 IE

Pulver

Hætteglas af farveløst glas (type II), forseget med en latexfri infusionsprop (brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Solvens

20 ml vand til injektionsvæsker i et hætteglas af farveløst glas (type I), forseget med en latexfri infusionsprop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Injektionsanordning: 1 overførselssæt med filter 20/20.

1000 IE

Pulver

Hætteglas af farveløst glas (type II), forseget med en latexfri infusionsprop (brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Solvens

40 ml vand til injektionsvæsker i et hætteglas af farveløst glas (type I), forseget med en latexfri infusionsprop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), aluminiumsforsegling og vippelåg af plastik.

Injektionsanordning: 1 overførselssæt med filter 20/20.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

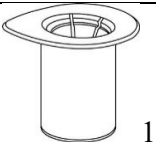
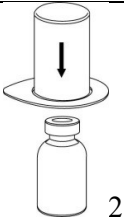

Administration





Generelle instruktioner

- Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Efter filtrering/fyldning (se nedenfor) skal den rekonstituerede opløsning kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
- Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.
- Rekonstituering og fyldning af sprøjten skal ske under aseptiske forhold.



Rekonstituering

Væsken skal have stuetemperatur. Vippelågene skal fjernes fra hætteglassene med pulver og solvens, og propperne skal behandles med en antiseptisk opløsning og have lov til at tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 1	1. Mix2Vial-pakken åbnes ved at trække låget af. Tag ikke Mix2Vial ud af blisterpakningen på dette tidspunkt!
 2	2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan og ren flade, og hold fast på hætteglasset. Tag pakken med Mix2Vial og blisterpakken og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.
 3	3. Fjern forsigtigt blisterpakken fra Mix2Vial-sættet ved at holde på kanten og trække vertikalt opad. Pas på, at du kun trækker blisterpakken af og ikke Mix2Vial-sættet.

 <p>4</p>	<p>4. Anbring hætteglasset med pulver på et plant og hårdt underlag. Vend hætteglasset med solvens og med Mix2Vial-sættet påsat, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen vil automatisk flyde ind i hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den side af Mix2Vial-sættet, hvor pulveret er, og tag med den anden hånd fat i siden med solvensen, og skru forsigtigt og mod uret sættet i to dele. Kasser solvenshætteglasset med den blå Mix2Vial-adapter påsat.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter nænsomt pulverhætteglasset med den transparente adapter påsat, indtil stoffet er fuldstændig opløst. Glasset må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom og steril sprøjte. Stil hætteglasset med produktet ret op, og kobl sprøjten sammen Mix2Vial's Luer Lock-beslag ved at skrue den med uret. Sprøjt luft ind i hætteglasset.</p>

Fyldning og anvendelse

 <p>8</p>	<p>8. Med sprøjtestemplet trykket ind, vendes systemet med bunden i vejret, og opløsningen trækkes ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Når al opløsningen er overført til sprøjten, tages et fast tag om sprøjtecyklinderen (hold sprøjten med stemplet nedad), og den transparente Mix2Vial-del kobles af sprøjten ved at dreje den mod uret.</p>

Vær omhyggelig med, at der ikke kommer blod ind i sprøjten med produktet, da der er en risiko for, at blodet kan koagulere i sprøjten, og fibrinkoagel derved kommer ind i patienten.

Hvis der er behov for mere end et hætteglas med Confidex, er det muligt at slå flere hætteglas med Confidex sammen til et enkelt infusion ved hjælp af en kommercielt tilgængelig infusionsanordning.

Opløsningen med Confidex må ikke fortyndes.

Den rekonstituerede opløsning skal administreres intravenøst (højest 8 ml/min*).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

* i kliniske studier med Confidex blev patienter, der vejede < 70 kg, doseret med maksimal infusionshastighed på 0,12 ml/kg/min (mindre end 8 ml/min)

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

CSL Behring AB
Berga Backe 2
182 17 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Confidex 250 IE: 56386
Confidex 500 IE: 56387
Confidex 1000 IE: 56388

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

13. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

4. februar 2021