

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Confidex 250 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Confidex 500 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Confidex 1000 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Confidex on ihmisen protrombiinikompleksia sisältävä kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Valmiste sisältää nimellisesti seuraavassa taulukossa esitetyt määrät (IU) ihmisen hyytymistekijöitä:

Aineosan nimi	Sisältö käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen (IU/ml)	Confidex 250 IU -valmistetta injektiopullossa (IU)	Confidex 500 IU -valmistetta injektiopullossa (IU)	Confidex 1000 IU -valmistetta injektiopullossa (IU)
Vaikuttavat aineet				
Ihmisen hyytymistekijä II	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Ihmisen hyytymistekijä VII	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Ihmisen hyytymistekijä IX	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Ihmisen hyytymistekijä X	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Muut vaikuttavat aineet				
Proteiini C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Proteiini S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 - 1520

Käyttövalmiiksi sekoitetun luoksen kokonaisproteiinisisältö on 6–14 mg/ml.

Hyytymistekijä IX:n spesifinen aktiivisuus on 2,5 IU/kokonaisproteiinimäärä (mg).

Kaikkien hyytymistekijöiden sekä proteiinin C ja proteiinin S (antigeeni) aktiivisuus on tutkittu voimassaolevien kansainvälisten WHO-standardien mukaisesti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriumia enintään 343 mg (noin 15 mmol) per 100 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleanvärinen jauhe tai mureneva kiinteä aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvien verenvuotojen estohoito hankinnaisen protrombiinikompleksihiyymistekijöiden puutoksen, kuten K-vitamiiniantagonistihoidosta aiheutuvan puutoksen, tai K-vitamiiniantagonistien yliannostuksen yhteydessä, kun puutos on korjattava nopeasti.
- Verenvuotojen hoito ja leikkauksiin liittyvien verenvuotojen estohoito synnynnäisen K-vitamiinista riippuvaisen hyyymistekijän puutoksen yhteydessä, kun puhdistettua spesifistä hyyymistekijävalmistetta ei ole saatavilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seuraavassa on esitetty vain yleiset annostusohjeet. Hoito on aloitettava hyyymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Annostus ja korvaushoidon kesto riippuvat käyttöaiheesta, sairauden vaikeusasteesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettava määrä ja antotiheys on laskettava jokaiselle potilaalle yksilöllisesti. Annosväli on määritettävä protrombiinikompleksin sisältämien kunkin hyyymistekijän verenkierrossa havaittavien eripituisten puoliintumisaikojen mukaan (ks. kohta 5.2). Yksilölliset annostustarpeet voidaan todeta vain yksilöllisten plasman hyyymistekijäpitoisuuksien säännöllisellä määrittämisellä tai protrombiinikompleksipitoisuuden määrittämisellä yleistestien (INR, tromboplastiiniaika) avulla ja seuraamalla jatkuvasti potilaan kliinistä tilaa.

Suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta hyyymistekijäpitoisuusmääritysten avulla on välttämätöntä (kunkin yksittäisen hyyymistekijän pitoisuusmääritykset ja/tai protrombiinikompleksipitoisuuden yleistestit).

- **Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvien verenvuotojen estohoito K-vitamiiniantagonistihoidon aikana.**

Annostus riippuu hoitoa edeltävästä INR-arvosta ja tavoitteeksi asetetusta INR-arvosta. Hoitoa edeltävä INR-arvo on mitattava mahdollisimman lähellä antoajankohtaa, jotta asianmukainen Confidex-annos saadaan laskettua. Seuraavassa taulukossa esitetään hoidon alussa esiintyvien eri INR-arvojen normalisoimiseksi (esim. $\leq 1,3$) tarvittava likimääräinen annos (käyttövalmiiksi sekoitettua valmistetta (ml)/painokiloa kohden (kg) sekä hyytymistekijää IX (IU)/painokiloa kohden (kg)).

Hoitoa edeltävä INR-arvo	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Likimääräinen annos (ml)/painokilo (kg)	1	1,4	2
Likimääräinen annos hyytymistekijää IX (IU) / painokiloa kohden (kg)	25	35	50

Annos perustuu potilaan painoon enintään 100 kgaan asti. Yli 100 kg painaville potilaille suurin kerta-annos (IU hyytymistekijää IX) on 2 500 IU, jos INR-arvo on 2,0–3,9, 3 500 IU, jos INR-arvo on 4,0–6,0, ja 5 000 IU, jos INR-arvo on > 6,0.

K-vitamiiniantagonistihoidosta aiheutuva hemostaasin heikkeneminen korjautuu yleensä noin 30 minuutin kuluttua pistoksesta. Samanaikaista K-vitamiinin antamista Confidex-valmistetta saaville potilaille on harkittava K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen nopeaan kumoamiseen, koska K-vitamiinin vaikutukset ilmaantuvat yleensä 4–6 tunnin kuluessa. Kliiniset tutkimustulokset eivät tue Confidex-hoidon toistamista potilaille, jotka tarvitsevat K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen nopeaa kumoamista, eikä sitä siksi suositella.

Nämä suositukset perustuvat pienellä potilasmäärällä toteutetuista kliinisistä lääketutkimuksista saatuihin tietoihin. Potilaan tilan paraneminen ja valmisteen vaikutuksen kesto voivat vaihdella, joten INR-arvojen seuranta on hoidon aikana siksi välttämätöntä.

- **Verenvuodot ja leikkauksiin liittyvä verenvuotojen estohoito synnyttävän K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijän puutoksen yhteydessä, kun spesifistä hyytymistekijävalmistetta ei ole saatavilla.**

Tarvittavan protrombiinikompleksikonsentraattiannoksen laskeminen perustuu kliinisistä lääketutkimuksista saatuihin tietoihin:

- 1 IU:n hyytymistekijä IX:ää potilaan painokiloa kohden (kg) voidaan odottaa suurentavan plasman hyytymistekijä IX -aktiivisuutta 1,3 % (0,013 IU/ml) normaaliin verrattuna
- 1 IU hyytymistekijä VII:ää potilaan painokiloa kohden (kg) suurentaa plasman hyytymistekijä VII -aktiivisuutta 1,7 % (0,017 IU/ml) normaaliin verrattuna
- 1 IU hyytymistekijä II:a potilaan painokiloa kohden (kg) suurentaa plasman hyytymistekijä II -aktiivisuutta 1,9 % (0,019 IU/ml) normaaliin verrattuna
- 1 IU hyytymistekijä X:ä potilaan painokiloa kohden (kg) suurentaa plasman hyytymistekijä X -aktiivisuutta 1,9 % (0,019 IU/ml) normaaliin verrattuna.

Annettava hyytymistekijäannos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (International Units, IU), mikä perustuu kunkin hyytymistekijän voimassa olevaan WHO-standardiin. Yksittäisen hyytymistekijän vaikutus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (kyseisen hyytymistekijän kansainvälisen standardin perusteella).

Yksi kansainvälinen yksikkö (International Unit, IU) hyytymistekijäaktiivisuutta vastaa kyseisen hyytymistekijän määrää millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Esimerkiksi, hyytymistekijä X:n tarvittavan annoksen laskeminen perustuu siihen löydökseen, että yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijää X painokiloa (kg) kohden suurentaa plasman hyytymistekijä X -aktiivisuutta 0,019 IU/ml.

Tarvittava annos lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

Tarvittava määrä yksikköinä = potilaan paino [kg] x haluttu hyytymistekijä X:n pitoisuuden suureneminen [IU/ml] x 53

jossa 53 (ml/kg) on arvioidun saannon käänteisluku.

Huomaa, että laskelma perustuu tuloksiin, jotka on saatu tutkimuksista K-vitamiiniantagonistihoitoa saavilla potilailla. Jos laskelma tehtäisiin terveiltä tutkimushenkilöiltä saatujen tulosten perusteella, arvio tarvittavasta annoksesta olisi pienempi.

Jos yksilöllinen saanto tiedetään, laskennassa on käytettävä tätä arvoa.

Valmistekohtaisia tietoja on saatavissa terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (N=15) tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen kumoamista akuutin vakavan verenvuodon tai perioperatiivisen verenvuodon estohoidon yhteydessä (N = 98, N = 43) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Confidex-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) potilaiden annostus ja antotapa ovat yleisten annossuosituksen mukaiset.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos annetaan laskimoon (enintään 8 ml/minuutti*).

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva.

* Confidexin kliinisissä tutkimuksissa infuusio ohjeistettiin antamaan alle 70 kg painaville potilaille enintään nopeudella 0,12 ml/kg/min (enintään 8 ml/min)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos potilaalla on DIC-oireyhtymä (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio), protrombiinikompleksivalmisteita saa antaa vasta, kun konsumptiotila on ohi.

Tiedossa oleva aiemmin esiintynyt tyyppin II hepariinitrombopenia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on annettava hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen erikoislääkärin ohjauksessa.

Jos potilaalla on hankinnainen K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden puutos (esim. K-vitamiiniantagonistihoidon seurauksena), Confidex-valmistetta saa antaa vain protrombiinikompleksipitoisuuden nopeaan korjaamiseen, esimerkiksi voimakkaiden verenvuotojen tai hätäleikkauksen yhteydessä. Muissa tilanteissa K-vitamiiniantagonistiaannoksen pienentäminen ja/tai K-vitamiinin antaminen on riittävä toimenpide.

K-vitamiinin antagonisteja saavilla potilailla saattaa olla taustalla ylikorostunut veren hyytymistäipumus, ja ihmisen protrombiinikompleksi-infuusio voi pahentaa sitä.

Jos potilaalla on jonkin K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijän synnynnäinen puutos, hänelle annettava spesifistä hyytymistekijävalmistetta, jos sellaista on saatavana.

Jos potilaalla ilmenee allergisia tai anafylaktisia reaktioita, Confidex-valmisteen antaminen on lopetettava heti (esim. pistoksen antaminen on keskeytettävä) ja asianmukainen hoito on aloitettava. Hoitotoimenpiteet riippuvat häiritsevyyden tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokin hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoitosuosituksia.

Jos synnynnäistä tai hankinnaista puutosta sairastaville annetaan hoitona ihmisen protrombiinikompleksia ja etenkin, jos sitä annetaan toistuvasti, siitä aiheutuu potilaalle tromboosin tai DIC-oireyhtymän vaara. Riski saattaa olla suurempi pelkän hyytymistekijä VII:n puutoksen hoidossa. Tämä johtuu siitä, että muut K-vitamiinista riippuvaiset hyytymistekijät, joiden puoliintumisaika on pidempi, saattavat kertyä elimistöön huomattavasti tavanomaista suuremmiksi pitoisuuksiksi. Ihmisen protrombiinikompleksia saavilla potilailla on seurattava tarkoin DIC-oireyhtymän tai tromboosin oireita tai merkkejä.

Potilaan tilaa on seurattava tarkoin tromboembolisten komplikaatioiden riskin vuoksi Confidex-valmistetta annettaessa, jos potilaalla on ollut aiemmin sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti, maksasairaus, potilas on ollut leikkauksessa tai on menossa leikkaukseen, potilaalla on tromboembolisen tapahtuman tai DIC-oireyhtymän riski tai samanaikainen vasta-aineiden puutos, samoin kuin annettaessa valmistetta vastasyntyneille potilaille.

Confidex-valmisteen mahdollisia hyötyjä on kaikissa näissä tilanteissa punnittava tällaisten komplikaatioiden mahdolliseen riskiin nähden.

Jos potilaalla on DIC-oireyhtymä, protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden korvaaminen saattaa olla tietyissä tilanteissa tarpeen. Tällainen korvaushoito voidaan kuitenkin toteuttaa vain, kun konsumptiotila on hoidettu (esim. hoitamalla taustalla oleva syy, antitrombiini III:n pitoisuuden pitkäaikainen normalisoiminen).

K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutusta kumottaessa potilas altistuu veritulppariskille, joka liittyy taustalla olevaan sairauteen. Antikoagulaatiohoidon aloittamista uudelleen on harkittava tarkoin mahdollisimman pian.

Haittavaikutuksena voi kehittyä hepariinin aiheuttama tyypin II trombosytopenia (tyyppi II HIT). HIT:n merkkejä ovat verihiutaleiden määrän väheneminen yli 50 % ja/ tai uusien tai selittämättömien tromboembolisten komplikaatioiden esiintyminen hepariinihoidon aikana. HIT ilmaantuu yleensä 4–14 vuorokautta hepariinihoidon aloittamisen jälkeen, mutta se saattaa kehittyä myös 10 tunnin kuluessa sellaisille potilaille, jotka ovat äskettäin altistuneet hepariinille (edellisen 100 päivän aikana).

Nefroottista oireyhtymää on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun B-hemofiliaa sairastaville, joilla on hyytymistekijä IX:n vasta-aineita ja joille on aiemmin ilmaantunut allerginen reaktio, on yritetty saada aikaan immuunitoleranssi.

Confidex-valmisteen käytöstä vastasyntyneiden K-vitamiinin puutukseen liittyvän syntymänaikaisen verenvuodon yhteydessä ei ole tietoa.

Confidex sisältää enintään 343 mg natriumia (noin 15 mmol) 100 millilitraa kohden. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia kehittymässä olevia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan hyvin vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV), sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen ja parvovirus B19:ään.

Ihmisen plasmasta valmistettuja protrombiinikompleksivalmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

Valmisteen nimen ja eränumeron merkitsemistä muistiin aina Confidex-valmistetta annettaessa suositellaan, jotta potilas voidaan yhdistää annettuun valmiste-erään.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteet neutralisoivat K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen, mutta yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

Kun suurina annoksina ihmisen protrombiinikompleksia saaville potilaille tehdään hepariinille herkkiä hyytymiskokeita, on huomioitava, että annettu valmiste sisältää hepariinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Ihmisen protrombiinikompleksin turvallisuutta ihmisen raskauden ja imetyksen aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeet eivät sovellu valmisteen raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytyksen aikaiseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen liittyvän turvallisuuden arvioimiseen.

Ihmisen protrombiinikompleksia saa siksi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Hedelmällisyys

Tietoja hedelmällisyystutkimuksista ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Allergisia tai anafylaksian kaltaisia reaktioita on havaittu melko harvoin, mukaan lukien vaikeat anafylaktiset reaktiot (ks. kohta 4.4).

Korvaushoito saattaa johtaa kiertävien vasta-aineiden muodostumiseen estäen yhtä tai useampaa ihmisen protrombiinikompleksihyytymistekijää. Jos tällaisia vasta-aineita ilmaantuu, tila ilmenee heikkona kliinisenä vasteena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan ottamaan yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen hoitoyksikköön ohjeiden saamiseksi. Anafylaktisia reaktioita on havaittu potilailla, joilla esiintyy vasta-aineita Confidex-valmisteen sisältämille hyytymistekijöille.

Ruumiinlämmön kohoamista on havaittu yleisenä.

Ihmisen protrombiinikompleksin antamisesta seuraa tromboembolisten tapahtumien riski (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin, myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen sekä tieteelliseen kirjallisuuteen.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti (SOC-luokat ja suositeltu termi). Esintymistiheydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus (suositeltu termi)	Esiintymistiheys
Verisuonisto ja muut SOC-luokat	Tromboemboliset tapahtumat*	yleinen
Veri ja imukudos	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys- tai allergiset reaktiot	melko harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki mukaan lukien	tuntematon
	Vasta-aineiden kehittyminen	tuntematon
Hermosto	Päänsärky	yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ruumiinlämmön kohoaminen	yleinen

*kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Confidex-valmisteen käytöstä lapsille ei ole tutkimustietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (ks. yhteystiedot alla).

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilaan hyytymisarvoja on seurattava hoidon aikana säännöllisesti yliannostuksen välttämiseksi, koska suuriin protrombiinikompleksikonsentraatioihin (yliannos) on liittynyt sydäninfarkti-, DIC-oireyhtymä-, laskimotromboosi- ja keuhkoemboliatapauksia. Potilaan tromboembolisten komplikaatioiden tai DIC-oireyhtymän riski on suurentunut yliannostuksen yhteydessä, jos potilaalla on ennestään tällaisten komplikaatioiden riski.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaмиikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijät IX, II, VII ja X yhdistelmävalmisteina
ATC-koodi: B02BD01

Maksassa K-vitamiinin avulla syntetisoituvia hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X kutsutaan yleisesti protrombiinikompleksiksi. Confidex-valmiste sisältää hyytymistekijöiden lisäksi K-vitamiiniriippuvaisia hyytymistä estäviä proteiineja C ja S.

Hyytymistekijä VII on aktiivisen seriiniproteaasihyytymistekijä VIIa:n esiaste, joka käynnistää veren ulkoisen hyytymisjärjestelmän. Kudoksen tromboplastiinitekijä, hyytymistekijä VIIa -kompleksi, aktivoi hyytymistekijät IX ja X, jolloin hyytymistekijät IXa ja Xa muodostuvat. Hyytymisketjun aktivoitumisen jatkuessa edelleen protrombiini (hyytymistekijä II) aktivoituu ja muuttuu trombiiniksi. Fibrinogeeni muuntuu trombiinin vaikutuksesta fibriiniksi, mikä johtaa hyytymän muodostumiseen. Trombiinin normaali muodostuminen on erittäin tärkeää myös trombosyyttien toiminnan kannalta osana primaaria hemostaasia.

Yksinään esiintyvä hyytymistekijä VII:n vaikea puutos johtaa trombiinin muodostumisen vähenemiseen ja fibriinin muodostumisen heikkenemisestä ja siten myös primaarin hemostaasin heikkenemisestä johtuvaan vuototaipumukseen. Yksinään esiintyvä hyytymistekijä IX:n puutos on yksi klassisen hemofilian muoto (B-hemofilia). Yksinään esiintyvät hyytymistekijän II tai hyytymistekijän X puutokset ovat hyvin harvinaisia, mutta vaikeassa muodossa ne johtavat samankaltaiseen verenvuototaipumukseen kuin hemofilian klassinen muoto.

Valmisteen lisäksi sisältämät hyytymistä estävät proteiinit C ja S syntetisoituvat maksassa. Kofaktori proteiini S vahvistaa proteiini C:n biologista vaikutusta.

Aktivoitunut proteiini C estää hyytymistä inaktivoimalla hyytymistekijöitä Va ja VIIIa. Proteiini S tukee proteiini C:n kofaktorina hyytymisen inaktivoitumista. Proteiini C:n puutokseen liittyy suurentunut tromboosiriski.

K-vitamiiniantagonistihoidon aikana esiintyy K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden hankinnaista puutosta. Jos puutos kehittyy vaikeaksi, se johtaa vaikeaan vuototaipumukseen, joka ilmenee vatsakalvontakaisina (retroperitoneaalisisina) vuotoina ja aivoverenvuotoina pikemminkin kuin lihasten ja nivelten verenvuotoina. Myös vaikea maksan vajaatoiminta johtaa K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden pitoisuuden huomattavaan pienenemiseen ja kliinisesti merkittävään vuototaipumukseen. Tämä tila on kuitenkin usein samanaikaisesta heikosta suonensisäisestä hyytymisestä, alhaisista trombosyyttiarvoista, hyytymistekijöiden puutoksesta ja fibrinolyysin häiriintymisestä muodostuva kokonaisuus.

Ihmisen protrombiinikompleksin antaminen suurentaa K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden pitoisuutta plasmassa ja saattaa tilapäisesti korjata hyytymishäiriön potilaalla, jolla on yhden tai useamman näiden hyytymistekijöiden puutos.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset tiedot ja tiedot lisäsaannosta (*in-vivo* recovery) saatiin tutkimuksesta, joka tehtiin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (N = 15), ja kahdesta tutkimuksesta, joissa selvitettiin K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen kumoamista akuutin vakavan verenvuodon yhteydessä tai perioperatiivisesti verenvuodon estohoidossa (N = 98, N = 43).

Tutkimus terveillä vapaaehtoisilla:

Confidex-valmistetta annettiin 50 IU/painokilo 15 terveelle vapaaehtoiselle tutkimushenkilölle. Lisäsaanto on odotettavissa oleva plasman hyytymistekijäpitoisuuksien kasvu (IU/ml), kun hyytymistekijöitä annetaan infuusiona (IU/kg) Confidex-valmisteen muodossa. Tutkimuksessa määritettiin hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X sekä proteiinien C ja S lisäsaannot. Kaikkien komponenttien huippupitoisuudet saavutettiin kolmen tunnin kuluessa. Keskimääräiset lisäsaannot vaihtelivat hyytymistekijä IX:n 0,016 IU/ml:sta proteiini C:n 0,028 IU/ml:aan. Puoliintumisaikojen mediaanit plasmassa ja inkrementaaliset lisäsaannot esitetään seuraavassa taulukossa:

Parametri	Puoliintumisaikojen mediaani plasmassa (vaihteluväli)/h	Inkrementaalinen lisäsaanto (IU/ml per IU/painokilo)	
		Geometrinen keskiarvo	90 % CI†
Hyytymistekijä II	60 (25–135)	0,022	(0,020–0,023)

Hyytymis- tekijä VII	4 (2–9)	0,024	(0,023–0,026)
Hyytymis- tekijä IX	17 (10–127) *	0,016	(0,014–0,018)
Hyytymis- tekijä X	31 (17–44)	0,021	(0,020–0,023)
Proteiini C	47 (9–122) *	0,028	(0,027–0,030)
Proteiini S	49 (33–83) *	0,020	(0,018–0,021)

† luottamusväli

*terminaalinen puoliintumisaika, kaksitilamalli

Confidex-valmiste jakautuu elimistöön ja metaboloituu samalla tavoin kuin endogeeniset hyytymistekijät II, VII, IX ja X.

Valmisteen antaminen laskimoon tarkoittaa, että valmiste on elimistön käytettävissä heti. Biologinen hyötyosuus on suhteessa annettuun annokseen.

Tutkimus K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen kumoamisesta akuutin vakavan verenvuodon yhteydessä:

Keskimääräinen lisäsaanto laskettiin 98 tutkimushenkilöltä, joille annettiin Confidex-valmistetta verenvuodon hoitoon K-vitamiiniantagonistihoidon aikana. Inkrementaaliset lisäsaannot vaihtelivat hyytymistekijä VII:n 0,016 IU/ml:sta proteiini C:n 0,019 IU/ml:aan.

Tutkimus K-vitamiiniantagonistihoidon vaikutuksen kumoamisesta akuutin vakavan verenvuodon yhteydessä tai perioperatiivisesti verenvuodon estohoidossa:

Keskimääräinen lisäsaanto laskettiin 43 tutkimushenkilöltä, joille annettiin Confidex-valmistetta verenvuodon hoitoon tai perioperatiivisesti verenvuodon estohoitoon K-vitamiiniantagonistihoidon aikana. Confidex-valmisteen anto laskimoon annoksella 1 IU/kg suurensi K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden pitoisuutta plasmassa 0,013–0,023 IU/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Confidex sisältää vaikuttavana aineena protrombiinikompleksin hyytymistekijöitä (hyytymistekijät II, VII, IX ja X). Niitä saadaan ihmisen plasmasta ja ne vaikuttavat samalla tavoin kuin plasman endogeeniset aineosat.

Kerta-annostutkimukset ennalta pastöroidulla, mutta ei nanosuodatetulla, valmisteella viittasivat kohtalaiseen toksisuuteen hiirillä annoksen 200 IU/kg annon jälkeen, mikä oli suurin tutkittu annos. Laskimoon annettu kerta-annos pastöroitua ja nanosuodatettua valmistetta oli siedetty rotilla, kun annos oli enintään 100 IU/kg. Toistetuilla annoksilla tehtäviä prekliinisiä tutkimuksia (krooninen toksisuus, karsinogeenisuus ja reproduktiivinen toksisuus) ei voi toteuttaa järkevästi tavanomaisilla eläimillä heterologisten ihmisen proteiinien annon jälkeen kehittyvien vasta-aineiden vuoksi.

Kaniineilla osoitettiin paikallisen toleranssin kehittymistä, kun Confidex-valmistetta annettiin laskimoon. Kaniineilla tehty neoantigeenisuustutkimus ei viitannut pastörintiprosessista aiheutuvaan neoepitopin muodostumiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Hepariini

Ihmisen albumiini

Ihmisen antitrombiini III

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Vetykloridihappo tai natriumhydroksidi (pieniä määriä pH:n säätämiseen)

Liuosin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste on kuitenkin käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pida injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

Confidex 250 IU:

Kuiva-aine: Injektio-pullo, väritöntä lasia (tyyppi II), joka on suljettu lateksittomalla infuusiopulalla (bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella.

Liutin: 10 ml injektioneisiin käytettävää vettä sisältävä värittömästä lasista (tyyppi I) valmistettu injektiopullo, joka on suljettu lateksittomalla infuusiotulpalla (klooributyyli- tai bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella. Injektiolaite: 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20.

Confidex 500 IU:

Kuiva-aine: Injektiopullo, väritöntä lasia (tyyppi II), joka on suljettu lateksittomalla infuusiotulpalla (bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella.

Liutin: 20 ml injektioneisiin käytettävää vettä sisältävä värittömästä lasista (tyyppi I) valmistettu injektiopullo, joka on suljettu lateksittomalla infuusiotulpalla (klooributyyli- tai bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella. Injektiolaite: 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20.

Confidex 1000 IU:

Kuiva-aine: Injektiopullo, väritöntä lasia (tyyppi II), joka on suljettu lateksittomalla infuusiotulpalla (bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella.

Liutin: 40 ml injektioneisiin käytettävää vettä sisältävä värittömästä lasista (tyyppi I) valmistettu injektiopullo, joka on suljettu lateksittomalla infuusiotulpalla (klooributyyli- tai bromobutyylikumia), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella. Injektiolaite: 1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet




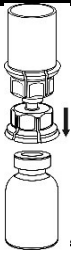



Antotapa

Yleiset ohjeet

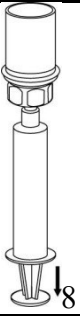

- Injektioneesten on oltava kirkasta tai hieman opaalinhohtoista. Kun käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. seuraavassa), valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värinmuutoksia.
- Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.
- Valmisteen käyttövalmiiksi sekoittaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen

Lämmitä liutin huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty antiseptisellä liuksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Via1-pakkauksen avaamista.

	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!</p>
	<p>2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki suoraan liuotinpullon tulpan läpi.</p>
	<p>3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.</p>
	<p>4. Aseta injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial ylösalaisin, ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>
	<p>5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä vastapäivään laite varovasti kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.</p>
	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on luennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>
	<p>7. Vedä ilmaa tyhjään, steriiliin ruiskuun. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock-liittimeen kiertäen myötäpäivään. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

	<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
	<p>9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota Mix2Vial-sovitin kiertäen vastapäivään.</p>

Veren pääsyä valmisteella täytettyyn ruiskuun on varottava, koska tällöin on vaara, että veri hyytyy ruiskuun ja siten muodostunut fibriinihyttymä annetaan potilaalle.

Jos on tarpeen käyttää useampia Confidex-injektiopulloja, niiden sisältö voidaan yhdistää annettavaksi infuusiona infuusiolaitteistolla.

Confidex-liuosta ei saa laimentaa.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos annetaan laskimoon (enintään 8 ml/min*).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

* Confidexin kliinisissä tutkimuksissa infuusio ohjeistettiin antamaan alle 70 kg painaville potilaille enintään nopeudella 0,12 ml/kg/min (enintään 8 ml/min)

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Confidex 250 IU: 24124
Confidex 500 IU: 24125
Confidex 1000 IU: 30897

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Confidex 250 IU ja Confidex 500 IU: 5.5.2008/27.12.2017
Confidex 1000 IU: 04.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Confidex 250 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Confidex 500 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Confidex 1000 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Confidex tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning och innehåller humant protrombinkomplexkoncentrat. Läkemedlet innehåller nominellt följande mängd IU av humana koagulationsfaktorer:

Innehållsämnets namn	Innehåll efter beredning (IU/ml)	Confidex 250 IU Innehåll per injektionsflaska (IU)	Confidex 500 IU Innehåll per injektionsflaska (IU)	Confidex 1000 IU Innehåll per injektionsflaska (IU)
Aktiva innehållsämnen				
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
Ytterligare aktiva innehållsämnen				
Protein C	15–45	150–450	300–900	600 – 1800
Protein S	12–38	120–380	240–760	480 - 1520

Det totala proteininnehållet är 6–14 mg/ml av färdigberedd lösning.

Den specifika faktor IX-aktiviteten är 2,5 IU/mg totalprotein.

Aktiviteterna hos samtliga koagulationsfaktorer såväl som hos Protein C and S (antigen) har testats enligt gällande internationell WHO-standard.

Hjälpämne med känd effekt:

Natrium upp till 343 mg (ungefär 15 mmol) per 100 ml lösning

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Vitt eller svagt färgat pulver eller sprött fast ämne.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av blödning och perioperativ blödningsprofylax vid förvärvad brist på koagulationsfaktorer i protrombinkomplexet, såsom brist till följd av behandling med vitamin K-antagonister, eller vid överdosering av vitamin K-antagonister, när snabb korrigerande av bristen krävs.
- Behandling av blödning och perioperativ profylax vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna, när rena specifika koagulationsfaktorprodukter inte finns att tillgå.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast allmänna riktlinjer för dosering ges nedan. Behandlingen bör sättas in under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar. Dosering och substitutionsbehandlingens längd beror på behandlingens indikation, sjukdomens svårighetsgrad, på lokaliseringen och omfattningen av blödningen, samt på patientens kliniska tillstånd.

Mängden som administreras och frekvensen av administreringarna beräknas utifrån individuella patientdata. Doseringsintervallen måste anpassas till de olika cirkulerande halveringstiderna för respektive koagulationsfaktor i protrombinkomplexet (se avsnitt 5.2). Individuell dosering kan bara bestämmas utifrån regelbundna mätningar av individuella plasmanivåer av den aktuella koagulationsfaktorn, eller utifrån globala test av protrombinkomplexnivåer (INR, Quick's test) och en kontinuerlig övervakning av patientens kliniska tillstånd.

Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsterapi med avseende på koagulationsanalys nödvändig (specifika analyser för koagulationsfaktorer och/eller globala tester för protrombinkomplexnivåer).

- **Blödning och perioperativ profylax av blödning under behandling med vitamin K-antagonist.**

Dosen baseras på INR före behandling och av målvärdet för INR. INR före behandlingen bör mätas så nära tidpunkten för dosering som möjligt för att kunna beräkna den lämpliga dosen av Confidex. I följande tabell anges de ungefärliga doser (ml/kg kroppsvikt av den färdigberedda produkten och IU faktor IX/kg kroppsvikt) som krävs för att normalisera INR (t.ex. $\leq 1,3$) vid olika initiala INR-värden.

INR-värde före behandling	2,0–3,9	4,0–6,0	> 6,0
---------------------------	---------	---------	-------

Ungefärlig dos ml/kg kroppsvikt	1	1,4	2
Ungefärlig dos IU (faktor IX)/kg kroppsvikt	25	35	50

Dos är baserad på kroppsvikt upp till, men inte överstigande, 100 kg. För patienter som väger mer än 100 kg bör den maximala engångsdosen (IU av faktor IX) därför inte överstiga 2500 IU för ett INR på 2,0–3,9, 3500 IU för ett INR på 4,0–6,0 och 5000 IU för ett INR på > 6,0.

Justering av nedsatt hemostas, som inducerats av vitamin K-antagonist, uppnås vanligtvis ungefär 30 minuter efter injektionen. Samtidig administrering med vitamin K bör beaktas hos patienter som får Confidex för akut reversering av vitamin K-antagonister eftersom vitamin K vanligtvis ger effekt inom 4-6 timmar. Upprepad dosering med Confidex hos patienter vid behov av akut reversering av vitamin K-antagonistbehandling stöds inte av kliniska data och rekommenderas därför inte.

Dessa rekommendationer baseras på data från kliniska studier med ett begränsat antal individer. Tillfrisknande och effektens längd kan variera, varför monitorering av INR under behandlingen är nödvändigt.

- **Blödningar och perioperativ profylax vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna när specifika koagulationsfaktorprodukter inte finns tillgängliga.**

Beräkningar av den dos som krävs av protrombinkomplexkoncentratet baseras på data från kliniska studier.

- 1 IU av faktor IX per kg kroppsvikt kan förväntas höja plasmaaktiviteten av faktor IX med 1,3 % (0,013 IU/ml) jämfört med den normala.
- 1 IU av faktor VII per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten av faktor VII med 1,7 % (0,017 IU/ml) jämfört med den normala.
- 1 IU av faktor II per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten av faktor II med 1,9 % (0,019 IU/ml) jämfört med den normala.
- 1 IU av faktor X per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten av faktor X med 1,9 % (0,019 IU/ml) jämfört med den normala.

Dosen av en specifik faktor anges i internationella enheter (IU) och är relaterad till den aktuella WHO-standarden för varje faktor. Plasmaaktiviteten för en specifik koagulationsfaktor anges i procent (relativt till normal plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till den internationella standarden för den specifika koagulationsfaktorn).

En internationell enhet (IU) av en koagulationsfaktors aktivitet är lika med mängden i 1 ml normal humanplasma.

Till exempel beräknas den dos av faktor X som behövs på fyndet att 1 internationell enhet (IU) av faktor X per kg kroppsvikt ökar aktiviteten av plasmafaktor X med 0,019 IU/ml.

Dosen som behövs bestäms av följande formel:

Enheter som behövs = kroppsvikt [kg] x önskad ökning av faktor X [IU/ml] x 53
där 53 (ml/kg) är det reciproka värdet för beräknat recovery.

Observera att beräkningen är baserad på data från patienter som får vitamin K-antagonister. En beräkning baserad på data från friska försökspersoner skulle ge en lägre uppskattning av dosen som behövs.

Om individuellt recovery är känt ska detta värde användas vid beräkning.

Produktspecifik information finns tillgänglig från kliniska studier på friska frivilliga (N = 15), vid reversering av vitamin K-antagonistbehandling för akut allvarlig blödning eller perioperativ profylax av blödning (N = 98, N = 43) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Confidex för barn och ungdomar har ännu inte fastställts i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.4).

Äldre

Dosering och administrerings sätt hos äldre patienter (> 65 år) är samma som de allmänna rekommendationerna.

Administrerings sätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Den färdigberedda lösningen ska administreras intravenöst (inte mer än 8 ml/min*). Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent.

* i kliniska studier med Confidex blev patienter som väger <70 kg instruerade att doseras med en maximal infusions hastighet på 0,12 ml/kg/min (mindre än 8 ml/min)

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid eventuell disseminerad intravaskulär koagulation ska behandling med protrombinkomplexpreparat ske först efter att det konsumptiva stadiet passerat.

Känd heparininducerad trombocytopeni.

4.4 Varningar och försiktighet

Specialist med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar bör rådfrågas.

Hos patienter med förvärvad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna (exempelvis inducerad av behandling med vitamin K-antagonister), ska Confidex användas endast när snabb justering av protrombinkomplexnivåerna är nödvändig, exempelvis vid större blödning eller akutkirurgi. I andra fall är dosreduktion för vitamin K-antagonisten och/eller administrering av vitamin K vanligen tillräcklig.

Patienter som får en vitamin K-antagonist kan ha ett bakomliggande tillstånd av hyperkoagulabilitet, och infusion av protrombinkomplexkoncentrat kan förvärra detta.

Vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende faktorerna, ska specifika koagulationsfaktorprodukter användas, när sådana finns att tillgå.

Om allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ skulle inträffa, ska injektionen/infusionen med Confidex stoppas omedelbart (dvs. avbryta injektionen) och adekvat behandling ska sättas in. Typ av biverkning och allvarlighetsgrad avgör vilka

behandlingsåtgärder som sätts in. Vid chock ska medicinsk standardbehandling vid chock sättas in.

Det finns risk för trombos eller disseminerad intravaskulär koagulation när patienter, med antingen medfödd eller förvärvad brist, behandlas med humant protrombinkomplexkoncentrat, i synnerhet vid upprepad dosering. Risken kan vara högre vid behandling av isolerad faktor VII brist, eftersom de andra vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna med längre halveringstider kan ackumuleras till nivåer betydligt högre än de normala. Patienter som får humant protrombinkomplexkoncentrat ska observeras noggrant avseende tecken eller symtom på intravaskulär koagulation eller trombos.

På grund av risken för tromboemboliska komplikationer ska noggrann övervakning ske när Confidex administreras till patienter med anamnes på kranskärslsjukdom eller hjärtinfarkt, till patienter med leversjukdom, till peri- eller postoperativa patienter, till nyfödda eller till patienter med risk för tromboemboliska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation eller samtidig inhibitorbrist. I var och en av dessa situationer ska de potentiella fördelarna av behandlingen med Confidex vägas mot risken för dessa komplikationer.

Hos patienter med disseminerad intravaskulär koagulation, kan det i vissa fall vara nödvändigt att byta ut protrombinkomplexets koagulationsfaktorer. Detta utbyte kan dock endast göras efter att det konsumptiva stadiet passerat (dvs. genom behandling av den bakomliggande orsaken, varaktig normalisering av antitrombin III-nivån).

Reversering av vitamin K-antagonister utsätter patienter för den tromboemboliska risken av den underliggande sjukdomen. Ett återupptagande av antikoagulation bör noga övervägas så snart som möjligt.

Oönskade reaktioner kan inkludera utvecklandet av heparininducerad trombocytopeni, typ II (HIT, typ II). Karakteristiska tecken på HIT är ett > 50 procent fall i antal trombocyter och/eller förekomst av nya eller oförklarliga tromboemboliska komplikationer under heparinbehandling. Igångsättandet sker vanligen 4-14 dagar efter initieringen av heparinbehandling men kan inträffa inom 10 timmar hos patienter som nyligen exponerats för heparin (inom de senaste 100 dagarna).

Nefrotiskt syndrom har rapporterats i enstaka fall efter försök med immuntoleransinduktion hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och som tidigare haft allergiska reaktioner.

Det finns inga tillgängliga data angående användning av Confidex vid perinatal blödning beroende på vitamin K brist hos nyfödda.

Confidex innehåller upp till 343 mg natrium (ca 15 mmol) per 100 ml. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade ur humant blod eller plasma, inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda ur humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtas anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV) och mot de icke höljeförsedda virusen hepatit A och parvovirus B19.

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/uppreat behandlas med humana plasmaderiverade protrombinkomplexpreparat.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Confidex ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras (för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Humana protrombinkomplexpreparat neutraliserar effekten av behandling med vitamin K-antagonist, men det finns inte några kända interaktioner med andra läkemedel.

När man gör heparinkänsliga koagulationstest på patienter som får höga doser av humant protrombinkomplex, måste hänsyn tas till att heparin ingår som en beståndsdel i den tillförda produkten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Säkerheten vid användning av humant protrombinkomplex under graviditet och amning hos människa har inte fastställts. Djurstudier är inte lämpliga för bedömning av säkerheten med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Därför bör humant protombinkomplex användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier är tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Reaktioner av allergisk eller anafylaktisk typ har observerats i mindre vanliga tillfällen, inklusive allvarliga anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Substitutionsbehandling kan leda till bildning av cirkulerande antikroppar som hämmar en eller flera av de humana protrombinkomplexfaktorerna. Om sådana inhibitorer uppstår, kommer tillståndet att yttra sig genom dåligt kliniskt svar. I sådana fall rekommenderas att man kontaktar ett specialiserat hemofilicenter för vägledning. Anafylaktiska reaktioner har observerats hos patienter med antikroppar mot faktorer som ingår i Confidex. Förhöjd kroppstemperatur har observerats i vanliga fall.

Det finns risk för tromboemboliska episoder efter administrering av humant protrombinkomplex (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar av Confidex

Följande biverkningar är baserade på data från kliniska studier, erfarenhet efter marknadsföring såväl som på vetenskaplig litteratur.

Tabellen nedan anger biverkningar enligt MedDRAs organklassificering (SOC and Preferred Team Label). Frekvenser har baserats på data från kliniska studier enligt följande: mycket vanliga

($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass enligt MedDRA	Biverkning	Frekvens
Blodkärl och andra SOC	Tromboemboliska event*	vanliga
Blodet och lymfsystemet	Disseminerad intravaskulär koagulation	ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet eller allergiska reaktioner	mindre vanliga
	Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock	ingen känd frekvens
	Utveckling av antikroppar	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Förhöjning av kroppstemperatur	vanliga

*inklusive fall med dödlig utgång

För säkerhet beträffande smittoämnen, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

Det finns inga data angående användning av Confidex i pediatrika population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

För att undvika överdosering är regelbunden övervakning av koagulationsstatus nödvändig under behandlingen. Detta eftersom användningen av höga doser (överdosering) av humana protrombinkomplexpreparat har kunnat sättas i samband med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravaskulär koagulation, ventrombos och lungemboli. Vid överdosering ökar därför risken för utveckling av tromboemboliska komplikationer eller disseminerad intravaskulär koagulation hos patienter med risk för dessa komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: koagulationsfaktor II, VII, IX och X i kombination

ATC-kod: B02BD01

Koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, som syntetiseras i levern med hjälp av vitamin K, brukar kallas protrombinkomplexet. Förutom koagulationsfaktorerna innehåller Confidex de vitamin K-beroende koagulationsinhibitorerna Protein C och Protein S.

Faktor VII är zymogen till det aktiva serinproteaset faktor VIIa, som deltar i vävnadsinitieringen av blodkoagulationen ("extrinsic pathway"). Vävnadstromboplastin faktor-faktor VIIa-komplexet aktiverar koagulationsfaktorerna IX and X, varigenom faktorerna IXa and Xa bildas. I takt med att koagulationskaskaden fortgår, aktiveras protrombin (faktor II) och omvandlas till trombin. Genom trombinets verkan konverteras fibrinogen till fibrin och ett koagel börjar bildas. Den normala produktionen av trombin är också av vital betydelse för trombocytfunktionen, som ett led i den primära hemostasen.

Isolerad svår brist på faktor VII leder till minskad trombinbildning och blödningsbenägenhet beroende på försämrad fibrinbildning och försämrad primär hemostas. Isolerad brist på faktor IX är en av de klassiska hemofilisjukdomarna (hemofili B). Isolerad brist på faktor II eller faktor X är mycket sällsynt men i svår form orsakar detta en blödningsbenägenhet som liknar den som ses vid klassisk hemofili.

De övriga innehållsämnen, koagulationsinhibitorerna Protein C och Protein S, syntetiseras även de i levern. Kofaktor Protein S driver den biologiska aktiviteten hos Protein C.

Det aktiverade Protein C förhindrar koagulationen genom att inaktivera koagulationsfaktorerna Va och VIIIa. Protein S som kofaktor för Protein C understöder inaktiveringen av koagulationen. Brist på Protein C kan innebära ökad trombosrisk.

Förvärvad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna kan uppkomma under behandling med vitamin K-antagonister. Om bristen blir allvarlig orsakar det en allvarlig benägenhet att blöda, som visar sig som retroperitoneala eller cerebrala blödningar, snarare än som muskel- och ledblödningar. Svår leversvikt resulterar också i markant sänkta nivåer av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och en klinisk blödningsbenägenhet, som dock

ofta är komplex, beroende på en samtidigt pågående låggradig intravaskulär koagulation, låga trombocytvärden, brist på koagulationsinhibitorer och störd fibrinolys.

Administrering av humant protrombinkomplexkoncentrat ger en ökning av plasmanivåerna för de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och kan temporärt korrigera koagulationsdefekten hos patienter med brist på en eller flera av dessa faktorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetisk och *in-vivo* recovery data genererades i en studie på friska frivilliga (N = 15) och i två studier med avseende på reversering av vitamin K-antagonistbehandling för akut allvarlig blödning eller perioperativ profylax av blödningar (N = 98, N = 43).

Studie i friska försökspersoner:

15 friska frivilliga administrerades med 50 IU/kg av Confidex. IVR är ökningen av den mätbara faktorn i plasma (IU/ml) som kan förväntas efter en infusion av faktorer (IU/kg), som administrerats med Confidex. De inkrementella IVR för faktorerna II, VII, IX, X samt Protein C och S utvärderades. Alla maximala nivåer av komponenterna inträffade inom 3-timmars intervallet. Medelvärdet för de inkrementella IVR svaren varierade mellan 0,016 IU/ml för faktor IX och 0,028 för Protein C. Medianvärdet för halveringstiden i plasma och inkrementell IVR indikeras enligt följande:

Parameter	Median plasmahalveringstid (intervall)/timmar	Inkrementell IVR (IU/ml per IU/kg b.w.)	
		Geometriskt medelvärde	90 % CI†
Factor II	60 (25 – 135)	0,022	(0,020 – 0,023)
Factor VII	4 (2 – 9)	0,024	(0,023 – 0,026)
Factor IX	17 (10 – 127) *	0,016	(0,014 – 0,018)
Factor 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)

† Konfidensintervall

* terminal halveringstid; tvåkompartments modell

Confidex distribueras och metaboliseras i kroppen på samma sätt som de endogena koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X.

Intravenös administrering innebär att beredningen är tillgänglig omedelbart; biotillgängligheten är proportionell till den administrerade dosen.

Studier på reversering av vitamin K-antagonistbehandling för akut allvarlig blödning:
Medelvärde av *in-vivo* recovery (IVR) beräknades hos 98 individer som fick Confidex för behandling av blödning under vitamin K-antagonistbehandling. Det inkrementella IVR svaret varierade mellan 0,016 IU/ml för faktor VII och 0,019 IU/ml för protein C.

Studier på reversering av vitamin K-antagonistbehandling för akut allvarlig blödning eller perioperativ profylax av blödning:

Medelvärde av *in-vivo* recovery (IVR) beräknades hos 43 individer som fick Confidex för behandling av blödning eller perioperativ profylax av blödning under vitamin K-antagonistbehandling. Den intravenösa administreringen av 1 IU/kg Confidex ökade plasmanivåerna av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna från 0,013 till 0,023 IU/ ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aktiva innehållsämnen i Confidex är faktorer av protrombinkomplexet (faktorerna II, VII, IX och X). De är utvunna från human plasma och verkar som de endogena beståndsdelarna i plasma.

Toxicitetsstudier med singeldoser av den tidigare pastöriserade men inte nanofiltrerade produkten uppvisade måttlig toxicitet hos möss efter tillförsel av 200 IU/kg, den högsta dos som testades. En intravenös singeldos upp till 100 IU/kg av den pastöriserade och nanofiltrerade produkten tolererades hos råttor. Prekliniska studier med upprepade doser (kronisk toxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet) kan av praktiska skäl inte utföras hos försöksdjur på grund av antikropps bildning mot artfrämmande humanproteiner.

Lokal tolerans uppstod efter intravenös administrering av Confidex hos kanin. En neoantigenicitetsstudie hos kanin visade inga tecken på bildning av neoepitop till följd av pastöriseringsprocessen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Heparin

Humant albumin

Humant antitrombin III

Natriumklorid

Natriumcitrat

Saltsyra eller natriumhydroxid (i små mängder för pH justering)

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Fysikalisk-kemisk stabilitet har visats i 24 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25°C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska dock produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Confidex 250 IU:

Pulver: Injektionsflaska av ofärgat glas (Typ II), förseglad med latexfri propp (brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Vätska: 10 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaska av ofärgat glas (Typ I), förseglad med latexfri propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Injektionstillbehör: 1 överföringsset med filter 20/20

Confidex 500 IU:

Pulver: Injektionsflaska i ofärgat glas (Typ II), förseglad med latexfri propp (brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Vätska: 20 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaska av ofärgat glas (Typ I), förseglad med latexfri propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Injektionstillbehör: 1 överföringsset med filter 20/20

Confidex 1000 IU:

Pulver: Injektionsflaska i ofärgat glas (Typ II), förseglad med latexfri propp (brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Vätska: 40 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaska av ofärgat glas (Typ I), förseglad med latexfri propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), aluminiumförsegling och plastlock (flip-off).

Injektionstillbehör: 1 överföringsset med filter 20/20

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

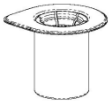
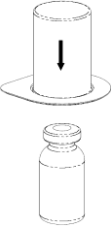
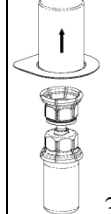
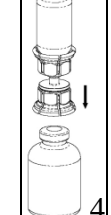


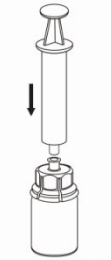
Administreringssätt

Allmänna instruktioner

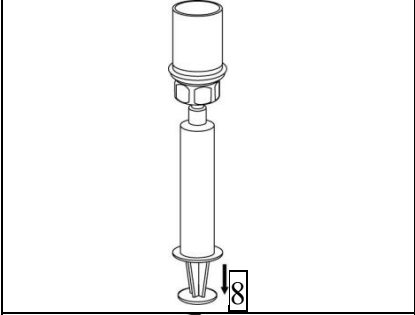
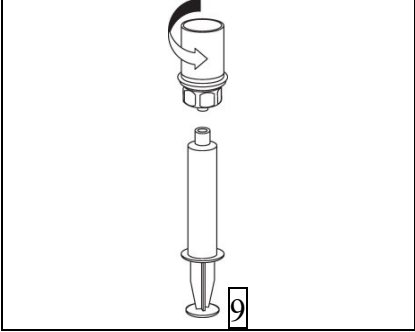
- Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Efter beredning/fyllning av sprutan (se nedan) ska den färdigberedda produkten inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.
- Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller fällning.
- Beredning och fyllning av spruta måste ske under aseptiska förhållanden.

Beredning

Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna plastlocken från flaskan med pulver och flaskan med lösningen. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial förpackningen öppnas.

	 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Avlägsna inte förpackningen med Mix2Vial från blisterförpackningen!</p>
	 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Placera flaskan med lösning på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Tag förpackningen med Mix2Vial och blisterförpackningen och tryck fast nålen på den blå adapterdelen rakt ner på lösningsflaskans propp.</p>
	 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att hålla på kanten och dra vertikalt uppåt. Se till att endast blisterförpackningen tas bort och inte Mix2Vial-setet.</p>
	 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Ställ flaskan med pulver på ett plant, fast underlag. Vänd lösningsflaskan med det fästsatta Mix2Vial setet och tryck fast nålen på den transparenta adaptern rakt ner på pulverflaskans propp. Lösningen kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.</p>
	 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Fatta tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där lösningsflaskan sitter med den andra handen och skruva moturs försiktigt isär setet i 2 delar. Kassera lösningsflaskan med den blå Mix2 Vial-adaptorn fästsatt.</p>
	 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Roter pulverflaskan med den transparenta adapterdelen fästsatt försiktigt tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.</p>
	 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan pulverflaskan står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-locksinnpassningen på Mix2Vial-delen genom att skruva medurs. Spruta in luft i flaskan.</p>

Fyllning av spruta och administrering

	8. Med sprutkolven intryckt vänds flaskan (tillsammans med set och spruta) upp och ned. Dra in lösningen i sprutan genom att föra kolven långsamt tillbaka.
	9. När all lösning har förts över till sprutan, fästa ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptorn från sprutan genom att skruva moturs.

Var noggrann med att se till att inget blod kommer in i den fyllda sprutan, eftersom det finns en risk för att blodet kan koagulera i sprutan och att fibrinkoagel därmed kan komma in i patienten.

I de fall då mer än en flaska Confidex krävs, är det möjligt att slå samman flera flaskor Confidex för en engångsinfusion med hjälp av en kommersiellt tillgänglig infusionsanordning.

Confidexlösningen får inte spädas ut.

Den färdigberedda lösningen ska administreras intravenöst (inte mer än 8 ml/min*).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

* i kliniska studier med Confidex blev patienter som väger <70 kg instruerade att doseras med en maximal infusionshastighet på 0,12 ml/kg/min (mindre än 8 ml/min)

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Confidex 250 IU: 24124
Confidex 500 IU: 24125
Confidex 1000 IU: 30897

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Confidex 250 IU och Confidex 500 IU: 5.5.2008/27.12.2017

Confidex 1000 IU: 4.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2021