FOGLIO INFORMATIVO: INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Confidex 500

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Complesso protrombinico umano

Legga attentamente questo foglio, prima di prendere questo medicinale poiché contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al suo medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se manifesta la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, anche non elencato in questo foglio, informi il suo medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Confidex e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Confidex
3. Come usare Confidex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Confidex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'E' CONFIDEX E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Confidex?
Confidex si presenta come un prodotto in polvere e solvente. È una polvere bianca o leggermente colorata o un solido friabile. La soluzione, una volta pronta, deve essere iniettata per via endovenosa.

Confidex è ottenuto da plasma umano (cioè la componente liquida del sangue) e contiene i fattori della coagulazione umana II, VII, IX e X. I concentrati contenenti questi fattori della coagulazione sono denominati prodotti a base di complesso protrombinico. I fattori della coagulazione II, VII, IX e X sono fattori vitamina K-dipendenti e sono importanti ai fini della coagulazione del sangue. La mancanza di ciascuno di questi fattori non consente la necessaria rapidità di coagulazione del sangue con conseguente aumentata tendenza al sanguinamento. La sostituzione dei fattori II, VII, IX e X con Confidex consente di ripristinare il meccanismo della coagulazione.

A che cosa serve Confidex?
Confidex trova impiego nella prevenzione (in caso di intervento chirurgico) e nel trattamento di fenomeni emorragici riconducibili alla carenza congenita o acquisita, nel sangue, dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X dipendenti dalla vitamina K, quando non sono disponibili prodotti a base degli specifici fattori della coagulazione purificati.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE CONFIDEX

Nei paragrafi che seguono sono contenute quelle informazioni di cui il medico deve tener conto prima di prescriverle il Confidex.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non usi Confidex:
- Se Lei è allergico a uno dei principi attivi o a uno degli eccipienti di questo farmaco (vedere paragrafo 6).

Informi il medico se è allergico a qualche medicinale o a qualche sostanza alimentare.
- se presenta una tendenza superiore al normale alla formazione di coaguli (pazienti a rischio di coagulazione intravasale disseminata).
- se ha una risposta allergica all'eparina, con conseguente caduta del numero delle piastrine (trombocitopenia associata all'eparina di Tipo II, HIT di tipo II).

Informi il medico o il farmacista se ha uno di questi disturbi.

Avvertenze e precauzioni
Consulti il suo medico o il farmacista prima di usare Confidex in caso di:

- Carenza acquisita dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K:
  Questa può essere indotta da un trattamento con prodotti che inibiscono l'effetto della vitamina K. Confidex può trovare opportuno impiego solo nei casi in cui è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, ad es. nei casi di fenomeni emorragici più importanti o nella chirurgia d'emergenza.
- Carenza congenita di uno qualsiasi dei fattori vitamina K-dipendenti:
  In questo caso Lei deve usare, quando disponibili, prodotti a base dello specifico fattore della coagulazione.
- Reazioni allergiche o di tipo anafilattico (grave reazione allergica che causa una grave difficoltà respiratoria o vertigini):
  La somministrazione di Confidex deve essere interrotta immediatamente (ad es. sospendere l'iniezione).
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue in un vaso sanguigno (trombosi), particolarmente:
  - se ha avuto un attacco di cuore (storia clinica di una cardiopatia coronarica o di infarto miocardico);
  - se soffre di malattie del fegato;
  - se ha da poco subito un intervento chirurgico (pazienti pre- o post-operatori);
  - nei bambini appena nati (neonati);
  - se presenta una tendenza superiore al normale alla formazione di coaguli di sangue (pazienti a rischio di episodi tromboembolici o di coagulazione intravasale disseminata o di contemporanea carenza di inibitori).
- Aumentato rischio di coagulazione a causa di un aumentato consumo di piastrine o di fattori della coagulazione del sangue. Il trattamento con Confidex può essere iniziato solo dopo il trattamento della causa sottostante.
- Ridotto sviluppo delle piastrine dovuto all'eparina (trombocitopenia indotta dall'eparina [HIT] di tipo II). L'eparina, una proteina in grado di sciogliere il coagulo ematico, è un eccipiente di Confidex. La forma grave di diminuzione del numero delle piastrine può essere associata a:
  - presenza di coaguli di sangue in una vena o in una gamba,
  - un aumento della formazione di coaguli nel sangue,
  - in alcuni casi con arrossamento cutaneo nella sede dell'iniezione,
  - emorragie puntiformi,
  - feci scure.

In questi casi l'efficacia dell'eparina può risultare diminuita (tolleranza all'eparina). Se si verificano questi sintomi, Lei deve sospendere immediatamente l'uso del prodotto e contattare il suo medico. In futuro non dovrà più usare prodotti contenenti eparina.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- E’ stata riportata una forma particolare di infiammazione dei reni dopo il trattamento di pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX. Per questi pazienti era nota anche una storia di reazioni allergiche.

Il Suo medico valuterà con attenzione il rapporto fra i benefici derivanti dal trattamento con Confidex e i rischi derivanti da queste complicazioni.

Sicurezza virale

Nella produzione di specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano vengono adottate alcune precauzioni per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste misure comprendono:
- attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma in modo da essere sicuri di escludere quelli a rischio di essere portatori di infezioni,
- controllo di ogni singola donazione e dei pool di plasma al fine di accertare l'eventuale presenza di virus/infezioni,
- adozione, nel processo di lavorazione del sangue o del plasma, di passaggi produttivi finalizzati all'inattivazione o all'eliminazione dei virus.

Malgrado queste misure, quando si somministrano prodotti preparati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la trasmissione di infezioni. Questo si riferisce anche ai virus emergenti o sconosciuti o ad altri tipi di infezione.

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

Se riceve regolarmente/ripetutamente somministrazioni di prodotti contenenti complesso protrombinico derivato da plasma umano, il Suo medico potrà consigliarLe di effettuare una vaccinazione contro l'epatite A e B.

Si raccomanda fortemente che, ad ogni somministrazione di Confidex, il medico curante registri il nome ed il numero di lotto del prodotto usato, al fine di mantenere un registro dei lotti utilizzati.

Uso di Confidex con altri medicinali
- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
- Confidex può inibire l'efficacia di un trattamento con antagonisti della vitamina K. Non è nota alcuna interazione con altri farmaci.
- Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.

Gravidanza, allattamento e fertilità
- In caso di gravidanza o durante l'allattamento, qualora pensi di poter essere in gravidanza o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.
- In caso di gravidanza o durante l'allattamento Confidex deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.
- Non sono disponibili dati sulla fertilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati condotti studi per osservare gli effetti sulle capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Confidex contiene sodio
Confidex contiene fino a 343 mg di sodio (ca. 15 mmol) per 100 ml. Questo dato va tenuto in considerazione se Lei sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

3. COME IMPIEGARE CONFIDEX

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella terapia di questo tipo di malattie.

Dose
La quantità necessaria di Fattore II, VII, IX e X, nonché la durata del trattamento dipendono da numerosi parametri quali ad esempio il suo peso corporeo, la gravità e la natura della malattia, la localizzazione e l'intensità dell'emorragia o la necessità di prevenire episodi emorragici nel corso di un intervento chirurgico o di analisi (vedere il paragrafo *"Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari"*).

Se ha dubbi sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

Sovradosaggio
Durante il trattamento il medico deve controllare, ad intervalli regolari, lo stato della sua coagulazione. La somministrazione di dosi elevate di concentrato del complesso protrombinico è stata associata a casi di attacchi di cuore, coagulazione intravasale disseminata e aumentata formazione di coaguli ematici in vasi sanguigni in pazienti già a rischio per queste complicazioni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):
• Vi è il rischio di formazione di coaguli di sangue (vedi paragrafo 2)
• Mal di testa
• Aumento della temperatura corporea

Il seguente effetto collaterale si è verificato non comunemente (può interessare fino a 1 persona su 100):
• Reazioni di ipersensibilità o allergiche (vedere paragrafo 2)

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
• Coagulazione eccessiva con conseguente sanguinamento grave
• Reazioni anafilattiche incluso shock (vedere paragrafo 2)
• Formazione di anticorpi circolanti inibenti uno o più fattori della coagulazione

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Confidex nella popolazione pediatrica.

Segnalazione di effetti indesiderati
Se manifesta qualunque effetto collaterale, si rivolga al medico o al farmacista. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo. È anche possibile segnalare gli effetti collaterali direttamente tramite il sistema di segnalazione nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti collaterali Lei può contribuire a fornire ulteriori informazioni sulla sicurezza di questo farmaco.

5. COME CONSERVARE CONFIDEX

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nella sua confezione esterna, in modo da proteggerlo dalla luce.
- Confidex non contiene conservanti, pertanto la soluzione ricostituita deve preferibilmente essere somministrata immediatamente.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Confidex
Confidex contiene 400 – 620 UI di Fattore IX della coagulazione umana per flaconcino.

Il principio attivo è:
Un concentrato di fattori: II, VII, IX e X, Proteina C e S della coagulazione umana.

Gli eccipienti sono:
Antitrombina III umana, eparina, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, HCl oppure NaOH (in piccole quantità per la correzione del pH)
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

Come si presenta Confidex e contenuto della confezione
Confidex si presenta come una polvere bianca o leggermente colorata ed è fornito assieme con un flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili come solvente. La polvere deve essere sciolta in 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.
La soluzione ottenuta deve essere trasparente o leggermente opalescente, nel senso che può presentare degli sfarfallii se esaminata in controluce, in ogni caso non deve contenere particelle visibili.

Contenuto della confezione
Una confezione da 500 UI contiene:
- 1 flaconcino con la polvere
- 1 flaconcino con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

Rappresentante Legale
CSL Behring S.p.A., Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano
Italia

Produttore Responsabile del rilascio dei lotti:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

Questo prodotto medicinale è stato autorizzato negli stati membri dell'Area Economica Europea con le seguenti denominazioni :

Austria	Beriplex P/N 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Belgio	Confidex 500 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Bulgaria	Beriplex P/N 500, 500 IU, Powder and solvent for solution for injection
Croazia	Beriplex P/N 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Danimarca	Confidex
Finlandia	Confidex 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Francia	Confidex 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Germania	Beriplex P/N 500
Grecia	Beriplex P/N, Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 500 IU/vial
Ungheria	Beriplex P/N 500 por és oldószer oldatos injekcióhoz
Irlanda	Beriplex P/N 500 IU, powder and solvent for solution for injection
Italia	Confidex 500
Lussemburgo	Confidex 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Malta	Beriplex P/N 500, powder and solvent for solution for injection
Olanda	Beriplex P/N 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Norvegia	Confidex 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Polonia	Beriplex P/N 500
Portogallo	Beriplex 500 UI pó e solvente para solução injectável
Repubblica Ceca	Beriplex 500 IU
Romania	Beriplex P/N 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă
Slovacchia	Beriplex 500 IU
Slovenia	Beriplex P/N 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Spagna	Beriplex 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Svezia	Confidex 500 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Regno Unito	Beriplex P/N 500 IU, powder and solvent for solution for injection

Ultima revisione del presente foglio informativo in data:

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Composizione quantitativa e qualitativa

Confidex contiene nominalmente le seguenti UI dei fattori umani della coagulazione elencati nella tabella seguente:

Nome dei principi attivi	Contenuto dopo la ricostituzione (UI/ml)	Confidex 500 contenuto per flaconcino (UI)
Principi attivi		
Fattore II della coagulazione umana	20 – 48	400 – 960
Fattore VII della coagulazione umana	10 – 25	200 – 500
Fattore IX della coagulazione umana	20 – 31	400 – 620
Fattore X della coagulazione umana	22 – 60	440 – 1200
Altre componenti attive		
Proteina C	15 – 45	300 – 900
Proteina S	12 – 38	240 - 760

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

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

L'attività di tutti i fattori della coagulazione, nonché delle proteine C ed S (antigene) è stata testata in conformità agli standard internazionali dell'OMS attualmente validi.

Posologia e metodo di somministrazione

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

La quantità e la frequenza di somministrazione devono essere calcolate per singolo paziente. Gli intervalli di somministrazione devono essere adattati ai differenti tempi di emivita in circolo dei rispettivi fattori della coagulazione contenuti nel complesso protrombinico. La dose richiesta per ciascun paziente può essere stabilita soltanto in base alla regolare determinazione individuale dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione in questione, oppure sulla base di test per la determinazione dei livelli del complesso protrombinico (INR, test di Quick) e con un continuo monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente.

In caso di interventi di chirurgia maggiore è essenziale un puntuale monitoraggio della terapia sostitutiva in base all'esecuzione di test della coagulazione (test su specifici fattori della coagulazione e/o test completi per la determinazione dei livelli di complesso protrombinico).

- **Trattamento e profilassi perioperatoria delle emorragie durante una terapia con antagonisti della vitamina K:**

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

INR pre-trattamento	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	>6,0
Dose approssimativa ml/kg p.c.	1	1,4	2
Dose approssimativa di UI (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50

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

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

Queste raccomandazioni si basano sui dati derivanti da studi clinici condotti su un limitato numero di soggetti. Il recupero e la durata dell'effetto possono variare, pertanto è indispensabile, durante il trattamento, controllare il valore di INR.

- **Emorragie e profilassi perioperatorie nei casi di carenza congenita di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sono disponibili prodotti purificati a base degli specifici fattori della coagulazione:**

Il calcolo della dose necessaria di complesso protrombinico concentrato si basa su dati ottenuti da sperimentazioni cliniche.

- 1 UI di Fattore IX per kg di peso corporeo si ritiene che aumenti l'attività plasmatica del Fattore IX dell'1,3 % rispetto al normale (0,013 UI/ml);
- 1 UI di Fattore VII per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore VII dell'1,7 % rispetto al normale (0,017 UI/ml);
- 1 UI di Fattore II per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore II dell'1,9 % rispetto al normale (0,019 UI/ml);
- 1 UI di Fattore X per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore X dell'1,9 % rispetto al normale (0,019 UI/ml).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:
Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore X [UI/ml] x 53
dove 53 (ml/kg) è il reciproco del recupero reciproco.

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

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

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

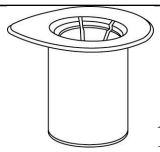
Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Confidex nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora definita attraverso studi clinici controllati.

Popolazione anziana
La posologia e il modo di somministrazione nei pazienti anziani (> 65 anni) sono uguali a quelli riportati con le raccomandazioni generali.

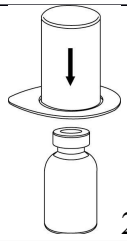
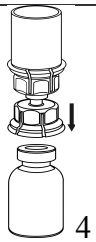
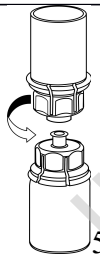
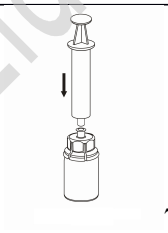
Metodo di somministrazione

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

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

 1	1. Aprire la confezione del Mix2Vial, staccandone la chiusura. **Non** rimuovere il Mix2Vial dalla confezione in blister!

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

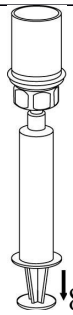
 2	2. Posizionare il **flaconcino del diluente** su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e spingere **verso il basso** la parte terminale **blu** nel tappo del diluente.
 3	3. Togliere con prudenza la confezione blister dal set Mix2Vial mantenendone il bordo e tirando **verticalmente** verso l'alto. Assicurarsi di **tirare verso l'alto** soltanto la confezione e non il set Mix2Vial.
 4	4. Posizionare in modo sicuro **il flaconcino del prodotto** su un piano d'appoggio stabile, capovolgere il flaconcino del diluente connesso con il set Mix2Vial, applicare l'adattatore **trasparente** sul tappo del flaconcino contenente il prodotto **spingendo verso il basso**. Il diluente sarà automaticamente trasferito nel flaconcino del prodotto.
 5	5. Tenere con una mano il set Mix2Vial dalla parte del prodotto, trattenere con l'altra mano dalla parte del solvente e svitare in senso antiorario il set fino a ottenere due parti separate. Eliminare la fiala del solvente con la parte blu del set attaccata.
 6	6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino a quando il prodotto non è completamente disciolto. Non agitare.
 7	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale, connettere la siringa all'attacco Luer Lock del set Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flacone contenente il prodotto.

Prelievo e somministrazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

La soluzione di Confidex non deve essere diluita.

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

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

Avvertenze speciali e precauzioni per l'impiego
Non sono disponibili dati in merito all'impiego di Confidex in caso di episodi emorragici perinatali dovuti a carenza di vitamina K nel neonato.

Nota sulla conta delle piastrine
Il paziente deve essere costantemente monitorato per la conta piastrinica

Interazioni con altri prodotti medicinali e interazioni in genere
Quando pazienti ai quali sono somministrate alte dosi di complesso protrombinico umano sono sottoposti a test della coagulazione sensibili all'eparina, occorre tener conto che l'eparina stessa è contenuta nel prodotto somministrato.

---

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

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

FOGLIO INFORMATIVO: INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Confidex 1000

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Complesso protrombinico umano

Legga attentamente questo foglio, prima di prendere questo medicinale poiché contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al suo medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale può essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se manifesta la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, anche non elencato in questo foglio, informi il suo medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

7. Che cos'è Confidex e a che cosa serve
8. Cosa deve sapere prima di usare Confidex
9. Come usare Confidex
10. Possibili effetti indesiderati
11. Come conservare Confidex
12. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'E' CONFIDEX E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Confidex?
Confidex si presenta come un prodotto in polvere e solvente. È una polvere bianca o leggermente colorata o un solido friabile. La soluzione, una volta pronta, deve essere iniettata per via endovenosa.

Confidex è ottenuto da plasma umano (cioè la componente liquida del sangue) e contiene i fattori della coagulazione umana II, VII, IX e X. I concentrati contenenti questi fattori della coagulazione sono denominati prodotti a base di complesso protrombinico. I fattori della coagulazione II, VII, IX e X sono fattori vitamina K-dipendenti e sono importanti ai fini della coagulazione del sangue. La mancanza di ciascuno di questi fattori non consente la necessaria rapidità di coagulazione del sangue con conseguente aumentata tendenza al sanguinamento. La sostituzione dei fattori II, VII, IX e X con Confidex consente di ripristinare il meccanismo della coagulazione.

A che cosa serve Confidex?
Confidex trova impiego nella prevenzione (in caso di intervento chirurgico) e nel trattamento di fenomeni emorragici riconducibili alla carenza congenita o acquisita, nel sangue, dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X dipendenti dalla vitamina K, quando non sono disponibili prodotti a base degli specifici fattori della coagulazione purificati.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE CONFIDEX

Nei paragrafi che seguono sono contenute quelle informazioni di cui il medico deve tener conto prima di prescriverle il Confidex.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non usi Confidex:
- Se Lei è allergico a uno dei principi attivi o a uno degli eccipienti di questo farmaco (vedere paragrafo 6).

Informi il medico se è allergico a qualche medicinale o a qualche sostanza alimentare.
- se presenta una tendenza superiore al normale alla formazione di coaguli (pazienti a rischio di coagulazione intravasale disseminata).
- se ha una risposta allergica all'eparina, con conseguente caduta del numero delle piastrine (trombocitopenia associata all'eparina di Tipo II, HIT di tipo II).

Informi il medico o il farmacista se ha uno di questi disturbi.

Avvertenze e precauzioni
Consulti il suo medico o il farmacista prima di usare Confidex in caso di:

- Carenza acquisita dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K:
  Questa può essere indotta da un trattamento con prodotti che inibiscono l'effetto della vitamina K. Confidex può trovare opportuno impiego solo nei casi in cui è necessaria una rapida correzione dei livelli del complesso protrombinico, ad es. nei casi di fenomeni emorragici più importanti o nella chirurgia d'emergenza.
- Carenza congenita di uno qualsiasi dei fattori vitamina K-dipendenti:
  In questo caso Lei deve usare, quando disponibili, prodotti a base dello specifico fattore della coagulazione.
- Reazioni allergiche o di tipo anafilattico (grave reazione allergica che causa una grave difficoltà respiratoria o vertigini):
  La somministrazione di Confidex deve essere interrotta immediatamente (ad es. sospendere l'iniezione).
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue in un vaso sanguigno (trombosi), particolarmente:
  - se ha avuto un attacco di cuore (storia clinica di una cardiopatia coronarica o di infarto miocardico);
  - se soffre di malattie del fegato;
  - se ha da poco subito un intervento chirurgico (pazienti pre- o post-operatori);
  - nei bambini appena nati (neonati);
  - se presenta una tendenza superiore al normale alla formazione di coaguli di sangue (pazienti a rischio di episodi tromboembolici o di coagulazione intravasale disseminata o di contemporanea carenza di inibitori).
- Aumentato rischio di coagulazione a causa di un aumentato consumo di piastrine o di fattori della coagulazione del sangue. Il trattamento con Confidex può essere iniziato solo dopo il trattamento della causa sottostante.
- Ridotto sviluppo delle piastrine dovuto all'eparina (trombocitopenia indotta dall'eparina [HIT] di tipo II). L'eparina, una proteina in grado di sciogliere il coagulo ematico, è un eccipiente di Confidex. La forma grave di diminuzione del numero delle piastrine può essere associata a:
  - presenza di coaguli di sangue in una vena o in una gamba,
  - un aumento della formazione di coaguli nel sangue,
  - in alcuni casi con arrossamento cutaneo nella sede dell'iniezione,
  - emorragie puntiformi,
  - feci scure.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In questi casi l'efficacia dell'eparina può risultare diminuita (tolleranza all'eparina). Se si verificano questi sintomi, Lei deve sospendere immediatamente l'uso del prodotto e contattare il suo medico. In futuro non dovrà più usare prodotti contenenti eparina.

- E' stata riportata una forma particolare di infiammazione dei reni dopo il trattamento di pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX. Per questi pazienti era nota anche una storia di reazioni allergiche.

Il Suo medico valuterà con attenzione il rapporto fra i benefici derivanti dal trattamento con Confidex e i rischi derivanti da queste complicazioni.

Sicurezza virale

Nella produzione di specialità medicinali ottenute da sangue o plasma umano vengono adottate alcune precauzioni per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste misure comprendono:

- attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma in modo da essere sicuri di escludere quelli a rischio di essere portatori di infezioni,
- controllo di ogni singola donazione e dei pool di plasma al fine di accertare l'eventuale presenza di virus/infezioni,
- adozione, nel processo di lavorazione del sangue o del plasma, di passaggi produttivi finalizzati all'inattivazione o all'eliminazione dei virus.

Malgrado queste misure, quando si somministrano prodotti preparati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la trasmissione di infezioni. Questo si riferisce anche ai virus emergenti o finora sconosciuti o ad altri tipi di infezione.

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

Se riceve regolarmente/ripetutamente somministrazioni di prodotti contenenti complesso protrombinico derivato da plasma umano, il Suo medico potrà consigliarLe di effettuare una vaccinazione contro l'epatite A e B.

Si raccomanda fortemente che, ad ogni somministrazione di Confidex, il medico curante registri il nome ed il numero di lotto del prodotto usato, al fine di mantenere un registro dei lotti utilizzati.

Uso di Confidex con altri medicinali

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
- Confidex può inibire l'efficacia di un trattamento con antagonisti della vitamina K. Non è nota alcuna interazione con altri farmaci.
- Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- In caso di gravidanza o durante l'allattamento, qualora pensi di poter essere in gravidanza o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- In caso di gravidanza o durante l'allattamento Confidex deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.
- Non sono disponibili dati sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati condotti studi per osservare gli effetti sulle capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Confidex contiene sodio
Confidex contiene fino a 343 mg di sodio (ca. 15 mmol) per 100 ml. Questo dato va tenuto in considerazione se Lei sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

3. COME IMPIEGARE CONFIDEX

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella terapia di questo tipo di malattie.

Dose
La quantità necessaria di Fattore II, VII, IX e X, nonché la durata del trattamento dipendono da numerosi parametri quali ad esempio il suo peso corporeo, la gravità e la natura della malattia, la localizzazione e l'intensità dell'emorragia o la necessità di prevenire episodi emorragici nel corso di un intervento chirurgico o di analisi (vedere il paragrafo *"Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari"*).

Se ha dubbi sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

Sovradosaggio
Durante il trattamento il medico deve controllare, ad intervalli regolari, lo stato della sua coagulazione. La somministrazione di dosi elevate di concentrato del complesso protrombinico è stata associata a casi di attacchi di cuore, coagulazione intravasale disseminata e aumentata formazione di coaguli ematici in vasi sanguigni in pazienti già a rischio per queste complicazioni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):
• Vi è il rischio di formazione di coaguli di sangue (vedi paragrafo 2)
• Mal di testa
• Aumento della temperatura corporea

Il seguente effetto collaterale si è verificato non comunemente (può interessare fino a 1 persona su 100):
• Reazioni di ipersensibilità o allergiche (vedere paragrafo 2)

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
• Coagulazione eccessiva con conseguente sanguinamento grave
• Reazioni anafilattiche incluso shock (vedere paragrafo 2)
• Formazione di anticorpi circolanti inibenti uno o più fattori della coagulazione

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Confidex nella popolazione pediatrica.

Segnalazione di effetti indesiderati
Se manifesta qualunque effetto collaterale, si rivolga al medico o al farmacista. Questo include qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo. È anche possibile segnalare gli effetti collaterali direttamente tramite il sistema di segnalazione nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti collaterali Lei può contribuire a fornire ulteriori informazioni sulla sicurezza di questo farmaco.

5. COME CONSERVARE CONFIDEX

- Tenere questo medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nella sua confezione esterna, in modo da proteggerlo dalla luce.
- Confidex non contiene conservanti, pertanto la soluzione ricostituita deve preferibilmente essere somministrata immediatamente.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Confidex
Confidex contiene 800 – 1240 UI di Fattore IX della coagulazione umana per flaconcino.

Il principio attivo è:
Un concentrato di fattori: II, VII, IX e X, Proteina C e S della coagulazione umana.

Gli eccipienti sono:
Antitrombina III umana, eparina, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, HCl oppure NaOH (in piccole quantità per la correzione del pH)
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

Come si presenta Confidex e contenuto della confezione
Confidex si presenta come una polvere bianca o leggermente colorata ed è fornito assieme con un flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili come solvente. La polvere deve essere sciolta in 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La soluzione ottenuta deve essere trasparente o leggermente opalescente, nel senso che può presentare degli sfarfallii se esaminata in controluce, in ogni caso non deve contenere particelle visibili.

Contenuto della confezione
Una confezione da 1000 UI contiene:
- 1 flaconcino con la polvere
- 1 flaconcino con 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

Rappresentante Legale
CSL Behring S.p.A., Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano
Italia

Produttore Responsabile del rilascio dei lotti:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

Questo prodotto medicinale è stato autorizzato negli stati membri dell'Area Economica Europea con le seguenti denominazioni :

Austria	Beriplex P/N 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Belgio	Confidex 1000 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Bulgaria	Beriplex P/N 1000, 1000 IU, Powder and solvent for solution for injection
Croazia	Beriplex P/N 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Danimarca	Confidex
Finlandia	Confidex 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Francia	Confidex 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Germania	Beriplex P/N 1000
Grecia	Beriplex P/N, Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 1000IU/vial
Ungheria	Beriplex P/N 1000 por és oldószer oldatos injekcióhoz
Irlanda	Beriplex P/N 1000 IU, powder and solvent for solution for injection
Italia	Confidex 1000
Lussemburgo	Confidex 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Malta	Beriplex P/N 1000, powder and solvent for solution for injection
Olanda	Beriplex P/N 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Norvegia	Confidex 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Repubblica Ceca	Beriplex 1000 IU
Romania	Beriplex P/N 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă
Polonia	Beriplex P/N 1000
Portogallo	Beriplex 1000 UI pó e solvente para solução injectável
Slovacchia	Beriplex 1000 IU
Slovenia	Beriplex P/N 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Spagna	Beriplex 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Svezia	Confidex 1000 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Regno Unito	Beriplex P/N 1000 IU, powder and solvent for solution for injection

Ultima revisione del presente foglio informativo in data:

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Composizione quantitativa e qualitativa

Confidex contiene nominalmente le seguenti UI dei fattori umani della coagulazione elencati nella tabella seguente:

Nome dei principi attivi	Contenuto dopo la ricostituzione (UI/ml)	Confidex 1000 contenuto per flaconcino (UI)
Principi attivi		
Fattore II della coagulazione umana	20 – 48	800 – 1920
Fattore VII della coagulazione umana	10 – 25	400 – 1000
Fattore IX della coagulazione umana	20 – 31	800 – 1240
Fattore X della coagulazione umana	22 – 60	880 – 2400
Altre componenti attive		
Proteina C	15 – 45	600 – 1800
Proteina S	12 – 38	480 – 1520

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

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

L'attività di tutti i fattori della coagulazione, nonché delle proteine C ed S (antigene) è stata testata in conformità agli standard internazionali dell'OMS attualmente validi.

Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

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

La quantità e la frequenza di somministrazione devono essere calcolate per singolo paziente. Gli intervalli di somministrazione devono essere adattati ai differenti tempi di emivita in circolo, dei diversi fattori della coagulazione contenuti nel complesso protrombinico. La dose richiesta per ciascun paziente può essere stabilita soltanto in base alla regolare determinazione individuale dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione in questione oppure sulla base di test per la determinazione dei livelli del complesso protrombinico (INR, test di Quick) e con un continuo monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di interventi di chirurgia maggiore è essenziale un puntuale monitoraggio della terapia sostitutiva in base all'esecuzione di test della coagulazione (test su specifici fattori della coagulazione e/o test completi per la determinazione dei livelli di complesso protrombinico).

- **Trattamento e profilassi perioperatoria delle emorragie durante una terapia con antagonisti della vitamina K:**

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

INR pre-trattamento	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approssimativa ml/kg p.c.	1	1,4	2
Dose approssimativa di UI (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50

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

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

  Queste raccomandazioni si basano sui dati derivanti da studi clinici condotti su un limitato numero di soggetti. Il recupero e la durata dell'effetto possono variare, pertanto è indispensabile, durante il trattamento, controllare il valore di INR.

- **Emorragie e profilassi perioperatorie nei casi di carenza congenita di uno qualsiasi dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sono disponibili prodotti purificati a base degli specifici fattori della coagulazione:**

  Il calcolo della dose necessaria di complesso protrombinico concentrato si basa su dati ottenuti da sperimentazioni cliniche.
  - 1 UI di Fattore IX per kg di peso corporeo si ritiene che aumenti l'attività plasmatica del Fattore IX dell'1,3 % rispetto al normale (0,013 UI/ml);
  - 1 UI di Fattore VII per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore VII dell'1,7 % rispetto al normale (0,017 UI/ml);
  - 1 UI di Fattore II per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore II dell'1,9 % rispetto al normale (0,019 UI/ml);
  - 1 UI di Fattore X per kg di peso corporeo, aumenta l'attività plasmatica del Fattore X dell'1,9 % rispetto al normale (0,019 UI/ml).

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:
Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore X [UI/ml] x 53
dove 53 (ml/kg) è il reciproco del recupero reciproco.

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

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

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Confidex nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora definita attraverso studi clinici controllati.

Popolazione anziana
La posologia e il modo di somministrazione nei pazienti anziani (> 65 anni) sono uguali a quelli riportati con le raccomandazioni generali.

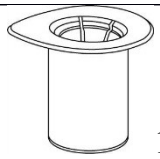
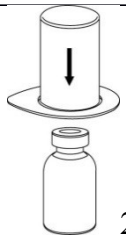
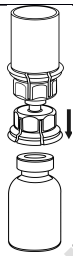
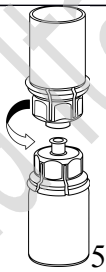
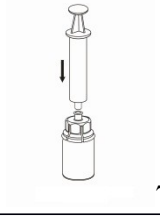
Metodo di somministrazione

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

Ricostituzione
Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che i cappucci di protezione a strappo dei flaconcini contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente siano stati rimossi, disinfettare i

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tappi con una soluzione asettica e aspettare che si siano asciugati prima di aprire la confezione del Mix2Vial.

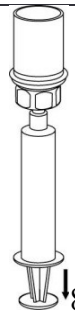
 1	1. Aprire la confezione del Mix2Vial, staccandone la chiusura. **Non** rimuovere il Mix2Vial dalla confezione in blister!
 2	2. Posizionare il **flaconcino del diluente** su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e spingere **verso il basso** la parte terminale **blu** nel tappo del diluente.
 3	3. Togliere con prudenza la confezione blister dal set Mix2Vial mantenendone il bordo e tirando **verticalmente** verso l'alto.. Assicurarsi di **tirare verso l'alto** soltanto la confezione e non il set Mix2Vial.
 4	4. Posizionare in modo sicuro **il flaconcino del prodotto** su un piano d'appoggio stabile, capovolgere il flaconcino del diluente connesso con il set Mix2Vial, applicare l'adattatore **trasparente** sul tappo del flaconcino contenente il prodotto **spingendo verso il basso**. Il diluente sarà automaticamente trasferito nel flaconcino del prodotto.
 5	5. Tenere con una mano il set Mix2Vial dalla parte del prodotto, trattenere con l'altra mano dalla parte del solvente e svitare in senso antiorario il set fino a ottenere due parti separate. Eliminare la fiala del solvente con la parte blu del set attaccata.
 6	6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino a quando il prodotto non è completamente disciolto. Non agitare.
 7	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Con il flacone del prodotto in posizione verticale, connettere la siringa all'attacco Luer Lock del set Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flacone contenente il prodotto.

Prelievo e somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

La soluzione di Confidex non deve essere diluita.

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

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

Avvertenze speciali e precauzioni per l'impiego
Non sono disponibili dati in merito all'impiego di Confidex in caso di episodi emorragici perinatali dovuti a carenza di vitamina K nel neonato.

Nota sulla conta delle piastrine
Il paziente deve essere costantemente monitorato per la conta piastrinica

Interazioni con altri prodotti medicinali e interazioni in genere
Quando pazienti ai quali sono somministrate alte dosi di complesso protrombinico umano sono sottoposti a test della coagulazione sensibili all'eparina, occorre tener conto che l'eparina stessa è contenuta nel prodotto somministrato.

---

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

Documento reso disponibile da AIFA il 27/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco