

CONFIDEX 250 UI, 500 UI et 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Mentions Légales Complètes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : CONFIDEX 250 UI ou CONFIDEX 500 UI ou CONFIDEX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : CONFIDEX se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant du complexe prothrombique humain. Le produit contient nominalement les quantités suivantes (UI) de facteurs de coagulation humains :

Composants	Après reconstitution (UI/ml)	CONFIDEX 250 UI quantité par flacon (UI)	CONFIDEX 500 UI quantité par flacon (UI)	CONFIDEX 1000 UI quantité par flacon (UI)
Substances actives				
Facteur II de coagulation humain	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Facteur VII de coagulation humain	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Facteur IX de coagulation humain	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Facteur X de coagulation humain	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Autres composants actifs				
Protéine C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Protéine S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 – 1520

La quantité totale de protéine par flacon est de 6 – 14 mg/ml de solution reconstituée. L'activité spécifique du facteur IX est de 2,5 UI par mg de protéine totale. Les activités de tous les facteurs de coagulation, ainsi que de la protéine C et S ont été déterminées conformément aux standards de l'OMS. Excipients à effet notoire : Sodium jusqu'à 343 mg (environ 15 mmol) par 100 ml de solution. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre blanche ou légèrement colorée ou solide friable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques : • Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit dû à un traitement par anti-vitamine K, ou en cas de surdosage en anti-vitamine K, lorsqu'une correction rapide du déficit s'avère nécessaire. • Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible.

4.2. Posologie et mode d'administration : • **Posologie :** Les posologies recommandées ci-dessous sont données à titre indicatif. Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de la coagulation. La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de l'indication thérapeutique, de la sévérité du trouble, de la localisation et de l'étendue de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient. La dose et la fréquence d'administration doivent être calculées sur la base de chaque cas individuel. L'intervalle entre les administrations doit être adapté en fonction des demi-vies des différents facteurs de coagulation du complexe prothrombique (voir rubrique 5.2). La posologie individuelle nécessaire peut uniquement être déterminée sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger ou sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique (temps de Quick, INR), et en fonction d'un suivi régulier de l'état clinique du patient. Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est essentiel de réaliser un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation et/ou test global évaluant le taux de complexe prothrombique). • **Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies lors d'un traitement par anti-vitamine K :** La dose dépendra de l'INR avant traitement et de l'INR cible. L'INR avant traitement doit être mesuré juste avant l'administration afin de calculer la dose appropriée de CONFIDEX. Le tableau suivant indique les doses approximatives (ml/kg de poids corporel de produit reconstitué et UI de Facteur IX/kg de poids corporel) requises dans le cadre de la correction de l'INR (par ex. ≤ 1,3) pour des taux d'INR initiaux différents.

INR avant traitement	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approximative en ml/kg de poids corporel	1	1,4	2
Dose approximative de facteur IX en UI/kg de poids corporel	25	35	50

La dose maximale unique dépend du poids corporel qui ne doit pas excéder 100 kg. Pour les patients qui pèsent plus de 100 kg, la dose maximale unique (en Unités Internationales de facteur IX) ne doit pas dépasser : 2500 UI quand l'INR avant traitement est situé dans l'intervalle 2,0-3,9, 3500 UI quand l'INR avant traitement est situé dans l'intervalle 4,0-6,0, 5000 UI quand l'INR avant traitement est supérieur à 6.

La correction des troubles de l'hémostase induits par l'anti-vitamine K est généralement obtenue approximativement 30 minutes après l'injection. L'administration simultanée de vitamine K doit être prise en compte chez les patients recevant CONFIDEX pour une correction rapide des antagonistes de la vitamine K, étant donné que les effets de celle-ci sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Il n'y a pas de données cliniques sur l'administration répétée du CONFIDEX chez des patients nécessitant une correction rapide des antagonistes de la vitamine K. Par conséquent celle-ci n'est pas recommandée. Ces recommandations reposent sur les données d'études cliniques menées chez un nombre limité de sujets. La récupération et la durée de l'effet thérapeutique peuvent varier, en conséquence le suivi de l'INR est obligatoire au cours du traitement. • **Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit congénital en l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible :** Le calcul de la dose requise de concentré de complexe prothrombique repose sur des données issues d'études cliniques : 1 UI de facteur IX par kg de poids corporel est supposée augmenter l'activité du facteur IX plasmatique de 1,3 % (0,013 UI/ml) par rapport à la normale, 1 UI de facteur VII par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur VII plasmatique de 1,7 % (0,017 UI/ml) par rapport à la normale, 1 UI de facteur II par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur II plasmatique de 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à la normale et 1 UI de facteur X par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur X plasmatique de 1,9 % (0,019 UI/ml) par rapport à la normale. La posologie d'un facteur spécifique administré est exprimée en Unités Internationales (UI) par rapport au standard de l'OMS en vigueur pour chaque facteur. L'activité plasmatique d'un facteur de coagulation spécifique est exprimée soit en pourcentage (de l'activité normale du plasma humain) soit en Unités Internationales (par rapport à l'étalon international pour le facteur de coagulation spécifique). Une Unité Internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation correspond à la quantité de ce facteur contenue dans un ml de plasma humain normal. Par exemple, le calcul de la dose requise de facteur X repose sur des observations montrant qu'une unité internationale (UI) de facteur X par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur X plasmatique de 0,019 UI/ml. La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante : Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur X souhaitée (UI/ml) x 53 où 53 (ml/kg) correspond à l'inverse de la récupération estimée. Le calcul est basé sur des données provenant de patients recevant des antagonistes de la vitamine K. Un calcul basé sur des données provenant de sujets sains donnerait une estimation plus faible de la dose requise. Si la récupération individuelle est connue, cette valeur doit être utilisée pour le calcul. Les données spécifiques sur le produit sont issues d'études cliniques chez des volontaires sains (N=15), recevant des antagonistes de la vitamine K dans le traitement de saignement majeur aigu ou en prophylaxie péri-opératoire des saignements (N=98, N=43) (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de CONFIDEX chez les enfants et les adolescents n'a pas encore été établie dans des études cliniques contrôlées (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Personnes âgées :** La posologie et le mode d'administration chez les personnes âgées (> 65 ans) sont identiques aux recommandations générales. • **Mode d'administration :** Pour obtenir les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 8 ml/mn*). La solution doit être claire et légèrement opalescente. *dans les essais cliniques avec CONFIDEX, les patients avec un poids inférieur à 70 kg ont été traités avec une dose dont la vitesse de perfusion maximale était de 0,12 ml/kg/min (moins de 8ml/min).

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. En cas de coagulation intravasculaire disséminée, les préparations à base de complexe prothrombique ne peuvent être administrées qu'après la fin de la phase de consommation. Antécédent de thrombocytopenie induite par l'héparine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : L'avis d'un spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles de la coagulation doit être demandé. Chez les patients atteints d'un déficit acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (par exemple, induit par un traitement par anti-vitamine K), CONFIDEX ne doit être administré qu'en cas de nécessité de corriger rapidement les taux du complexe prothrombique, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'anti-vitamine K et/ou l'administration de vitamine K est habituellement suffisante. Les patients recevant des anti-vitamine K peuvent se trouver dans un état d'hypercoagulabilité sous-jacent et la perfusion de complexe prothrombique humain est susceptible d'exacerber cet état. Dans les cas de déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendants, il convient d'utiliser les produits de facteurs de coagulation spécifiques lorsqu'ils sont disponibles. En cas de réaction allergique ou de type anaphylactique, l'administration de CONFIDEX devra être immédiatement interrompue (c'est-à-dire, arrêt de l'injection) et un traitement approprié doit être initié. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la sévérité de l'effet indésirable. Le traitement médical standard de l'état de choc doit être respecté. Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque les patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités par le complexe prothrombique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Ce risque est plus important dans le cas du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, puisque les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants, présentant des demi-vies plus longues, peuvent s'accumuler jusqu'à des taux beaucoup plus élevés que la normale. Les patients traités par un complexe prothrombique humain doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes évocateurs d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombose. En raison du risque de complications thromboemboliques, un suivi étroit doit être réalisé lorsque CONFIDEX est administré aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde, aux patients atteints de pathologies hépatiques, aux patients en période péri ou postopératoire, aux nouveau-nés ou aux patients présentant un risque de manifestations thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée ou un déficit concomitant en inhibiteur. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par CONFIDEX doit être évalué par rapport au risque éventuel de complications de ce type.. Chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée, il peut être nécessaire, dans certaines circonstances, d'instaurer un traitement substitutif par facteurs de la coagulation du complexe prothrombique. Cependant, ce traitement ne peut être instauré qu'après la fin de la phase de consommation (par traitement de la cause sous-jacente, normalisation persistante du taux d'antithrombine III). Les patients recevant des antagonistes de la vitamine K sont exposés au risque thromboembolique de leur état d'hypercoagulabilité sous-jacente. La reprise de l'anticoagulation doit être envisagée dès que possible. Les réactions indésirables peuvent inclure le développement d'une thrombocytopenie induite par l'héparine, de type II (TIH, type II). Les signes caractéristiques d'une TIH sont une diminution de la numération plaquettaire de plus de 50% et/ou l'apparition de complications thromboemboliques nouvelles ou inexplicables durant le traitement par l'héparine. Les symptômes débutent généralement 4 à 14 jours après le début du traitement par héparine, mais ils peuvent apparaître également dans les 10 heures chez des patients ayant reçu récemment de l'héparine (dans les 100 jours précédents).Le syndrome néphrotique a été rapporté dans des cas isolés chez les patients atteints d'hémophilie B et avec des antécédents de réaction allergique, après l'induction d'une tolérance immune avec des inhibiteurs du facteur IX. Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de CONFIDEX en cas d'hémorragie périnatale due à un déficit en vitamine K du nouveau-né. CONFIDEX contient jusqu'à 343 mg de sodium (environ 15 mmol) par 100 ml. Cette quantité est à prendre en compte chez les patients suivant un régime alimentaire avec apport contrôlé de sodium. **Sécurité virale :** Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus non-enveloppé de l'hépatite A et le parvovirus B19. Une vaccination appropriée (hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon répétée des médicaments à base de complexes prothrombiques dérivés du plasma humain.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Le complexe prothrombique humain neutralise les effets d'un traitement par anti-vitamine K, mais aucune interaction avec d'autres spécialités pharmaceutiques n'est connue. Lors de la réalisation de tests de la coagulation sensibles à l'héparine chez un patient recevant des doses élevées de complexe prothrombique humain, l'héparine entrant dans la constitution du produit administré doit être prise en compte.

4.6. Grossesse et allaitement : **Grossesse et allaitement :** La sécurité du complexe prothrombique humain lors de l'utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'a pas été établie. Les études chez l'animal ne permettent pas de statuer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse, le développement embryon-fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Ainsi, le complexe prothrombique humain ne doit être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement qu'en cas d'indication absolue. **Fertilité :** Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité : Des réactions de type allergique ou anaphylactique, y compris des réactions anaphylactiques graves, ont été peu fréquemment observées (voir rubrique 4.4). Une thérapie de remplacement peut conduire à la formation d'anticorps circulants inhibant un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombique humain. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique. Dans ce cas, il est recommandé de consulter, pour avis, un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez des patients ayant des anticorps contre les facteurs contenus dans CONFIDEX. Une augmentation de la température corporelle a été fréquemment observée. Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques suite à l'administration du complexe prothrombique humain (voir rubrique 4.4). Tableau récapitulatif des effets indésirables de CONFIDEX : Les effets indésirables suivants sont basés sur les données des essais cliniques, l'expérience post-commercialisation, ainsi que la littérature scientifique. Le tableau présenté ci-dessous est selon la classification système-organe MedDRA (SOC et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées sur la base de données des essais cliniques, selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; rare (≥1/10000 à <1/1000) ; très rare (<1/10000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Fréquence
Affections vasculaires	Evénements thromboemboliques*	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité ou allergiques	Peu fréquent
	Réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	Indéterminée
	Développement d'anticorps	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Augmentation de la température corporelle	Fréquent

*y compris des cas fatals

Pour les informations relatives au risque infectieux, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique : Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de CONFIDEX dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet

indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site internet : www.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage : Afin d'éviter un surdosage, un bilan régulier de coagulation est indiqué au cours du traitement, car l'administration de doses élevées de concentré de complexe prothrombique (surdosage) a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. En cas de surdosage, le risque de complication thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée est accru chez les patients à risque vis-à-vis de ces complications.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : **antihémorragiques, facteurs de coagulation II, VII, IX et X en association, code ATC : B02BD01.** Les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X, qui sont synthétisés dans le foie grâce à la vitamine K, sont communément appelés complexe prothrombique. En plus des facteurs de la coagulation, CONFIDEX contient de la protéine C et de la protéine S, inhibiteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K. Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa, sérine protéase active par laquelle la voie extrinsèque de la coagulation sanguine est initiée. Le complexe facteur thromboplastine tissulaire/facteur VIIa active les facteurs IX et X de la coagulation, ce qui donne naissance aux facteurs IXa et Xa. Au cours de l'activation de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine, ce qui induit la formation du caillot. Une production normale de thrombine est également d'une importance capitale pour la fonction plaquettaire dans le cadre de l'hémostase primaire. Un déficit sévère isolé en facteur VII aboutit à une réduction de la formation de thrombine et à une tendance hémorragique due à une altération de la formation de fibrine et de l'hémostase primaire. Un déficit isolé en facteur IX est l'une des formes classiques de l'hémophilie (hémophilie B). Le déficit isolé en facteur II ou X est très rare mais, dans sa forme sévère, est la cause d'une tendance hémorragique similaire à celle observée dans l'hémophilie classique. Les autres substances, les protéines C et S inhibitrices de la coagulation, sont également synthétisées par le foie. L'activité biologique de la protéine C est renforcée par la protéine S, qui est son cofacteur. La protéine C activée inhibe la coagulation en inactivant les facteurs Va et VIIIa. La protéine S, à titre de cofacteur de la protéine C, renforce l'inactivation de la coagulation. Un déficit en protéine C est associé à un accroissement du risque de thrombose. Un déficit acquis en facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K survient lors d'un traitement par anti-vitamine K. Si ce déficit devient sévère, une tendance hémorragique également sévère apparaît et se caractérise par des saignements rétro-péritonéaux ou cérébraux plutôt que par des hémorragies musculaires et articulaires. Une insuffisance hépatique sévère induit également une forte réduction du taux des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K et une tendance hémorragique cliniquement significative. Toutefois, le processus est souvent complexe en raison d'une coagulation intravasculaire simultanée continue, d'un faible taux de plaquettes, d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation et d'une perturbation de la fibrinolyse. L'administration du complexe prothrombique humain permet d'augmenter le taux plasmatique des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K et peut transitoirement corriger l'anomalie de la coagulation chez les patients présentant un déficit en un ou plusieurs de ces facteurs.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Les données de récupération pharmacocinétiques et *in vivo* ont été décrites dans une étude chez des volontaires sains (N=15) et dans deux études sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës ou en prophylaxie péri-opératoire des hémorragies (N=98, N=43). Etude chez des volontaires sains : 15 volontaires sains ont reçu 50 UI/kg de CONFIDEX. La RIV (récupération *in vivo*) représente l'augmentation des niveaux de facteurs mesurables dans le plasma (UI/ml) que l'on peut attendre après une perfusion de facteurs (UI/kg) administrée en une dose de CONFIDEX. La progression des RIV des facteurs II, VII, IX, X et pour les protéines C et S ont été évaluées. Les niveaux maximums de tous les composants ont été atteints dans un intervalle de temps de 3 heures. La progression moyenne des RIV se situait entre 0.016 UI/ml pour les facteurs IX et 0.028 pour la protéine C. La médiane des demi-vies et la progression des RIV sont indiquées ci-après :

Paramètre	Médiane des demi-vies plasmatiques (intervalle)/ heures	Progression des récupérations <i>in vivo</i> (UI/ ml par UI/ kg poids corporel)	
		Moyenne géométrique	90% IC†
Facteur II :	60 (25 – 135)	0.022	(0.020 – 0.023)
Facteur VII:	4 (2 – 9)	0.024	(0.023 – 0.026)
Facteur IX :	17 (10 – 127)*	0.016	(0.014 – 0.018)
Facteur X :	31 (17 – 44)	0.021	(0.020 – 0.023)
Protéine C :	47 (9 – 22)*	0.028	(0.027 – 0.030)
Protéine S :	49 (33 – 83)*	0.020	(0.018 – 0.021)

*demi-vie terminale ; modèle à deux compartiments

† IC : Intervalle de Confiance

CONFIDEX est distribué et métabolisé dans l'organisme de la même façon que les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X endogènes. Le produit étant administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est immédiate et proportionnelle à la dose administrée.

Etude sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës majeures : La moyenne de récupération *in vivo* (RIV) a été calculée chez 98 sujets recevant CONFIDEX pour le traitement des hémorragies au cours d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K. En réponse à ce traitement, la progression des RIV variaient entre 0.016 UI/ ml pour le Facteur VII et 0.019 UI/ ml pour la Protéine C.

Etude sur la correction des antagonistes de la vitamine K dans le traitement des hémorragies aiguës majeures ou en prophylaxie péri-opératoire des hémorragies : La moyenne de la récupération *in vivo* (RIV) a été calculée chez 43 sujets recevant CONFIDEX pour le traitement des hémorragies ou en prophylaxie péri-opératoire des hémorragies au cours d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K. L'administration intraveineuse de 1 UI/ kg de CONFIDEX augmentait les taux plasmatiques de facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K de 0,013 à 0,023 UI/ ml.

5.3. Données de sécurité préclinique : Les substances actives de CONFIDEX sont les facteurs du complexe prothrombique (facteurs II, VII, IX et X). Ils sont dérivés du plasma humain et agissent comme des composantes endogènes du plasma. Les études toxicologiques après administration unique du produit précédent pasteurisé, mais non nanofiltré, ont montré une toxicité modérée chez la souris après administration de 200 UI/kg, dose maximale testée. Une seule dose i.v du produit pasteurisé et nanofiltré allant jusqu'à 100 UI/kg a été tolérée chez le rat. Des études précliniques d'administration répétées (toxicité chronique, potentiel cancérigène et toxicité pour la reproduction) ne peuvent être réalisées dans des modèles animaux en raison de l'apparition d'anticorps suite à l'administration de protéines humaines hétérologues. La tolérance locale de CONFIDEX après injection par voie intraveineuse est établie chez le lapin. Une étude de la néoantigénicité chez le lapin n'a révélé aucun signe de production d'un néoépitope dû au processus de pasteurisation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : Poudre : héparine, albumine humaine, antithrombine III humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH). Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation : 3 ans. La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à un maximum de 25 °C). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

CONFIDEX 250 et 500 UI : Poudre en flacon (verre incolore de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip off » (plastique) + 10 ml de solvant (eau pour préparations injectables) (CONFIDEX 250 UI) ou 20 ml de solvant (CONFIDEX 500 UI) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon pour perfusion (caoutchouc) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip off » (plastique), fourni avec un dispositif de transfert 20/20 muni d'un filtre.

CONFIDEX 1000 : Poudre en flacon (verre incolore de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip off » (plastique) + 40 ml de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon pour perfusion (caoutchouc) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip off » (plastique), fourni avec un dispositif de transfert 20/20 muni d'un filtre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Mode d'administration : *Instructions générales :* La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Après filtration et prélèvement (voir plus bas), la solution reconstituée doit être inspectée visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules éventuelles ou un changement de coloration éventuel avant l'administration. Ne pas utiliser une solution trouble ou contenant des dépôts. La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués dans des conditions aseptiques. *Reconstitution :* Amener le solvant à température ambiante. S'assurer que les capuchons protecteurs des flacons de poudre et de solvant sont retirés et que les bouchons sont nettoyés avec une solution antiseptique puis laisser sécher avant l'ouverture de l'emballage du Mix2Vial.

	1	1. Ouvrir l'emballage du Mix2Vial en retirant l'opercule. Ne retirez pas le Mix2Vial de l'emballage blister !
	2	2. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage blister, pousser l'extrémité bleue tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.
	3	3. Retirer avec précaution l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en maintenant le bord du dispositif et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que seul cet emballage est retiré, et que le dispositif Mix2Vial reste bien en place.
	4	4. Poser le flacon de produit sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif Mix2Vial et pousser sa partie transparente tout droit à travers le bouchon du flacon de produit. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.
	5	5. En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer soigneusement les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Jeter le flacon de solvant avec l'adaptateur Mix2Vial bleu attaché.
	6	6. Agiter délicatement le flacon de produit avec l'adaptateur transparent attaché jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.
	7	7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens horaire. Injecter l'air dans le flacon de produit.

Prélèvement et administration

	8	8. En maintenant le piston de la seringue appuyé, tourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.
	9	9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (piston dirigé vers le bas) et déconnecter le dispositif adaptateur transparent Mix2Vial de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Veiller à ce que du sang ne pénètre pas dans la seringue remplie de produit en raison d'un risque de coagulation dans la seringue et d'administration de caillots de fibrine au patient. Dans le cas où plusieurs flacons de CONFIDEX sont nécessaires, il est possible d'utiliser plusieurs flacons de CONFIDEX à la fois, via un dispositif de perfusion disponible dans le commerce. La solution de CONFIDEX ne doit pas être diluée. La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 8 ml/minute*).*dans les essais cliniques avec CONFIDEX, les patients avec un poids inférieur à 70 kg ont été traités avec une dose dont la vitesse de perfusion maximale était de 0,12 ml/kg/min (moins de 8 ml/min). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : CSL Behring GmbH - Emil-von-Behring-Strasse 76 - 35041 Marburg - Allemagne. **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence :** CSL Behring SA - 7/11 quai André Citroën - Tour Cristal - 75015 Paris - France. Tel : 01.53.58.54.00. Fax : 01.53.58.56.83. Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : ■ CONFIDEX 250 UI : 574 034-5 ou 34009 574 034 5 4 : Poudre en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + 10 ml de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + un dispositif de transfert. ■ CONFIDEX 500 UI : 574 029-1 ou 34009 574 029 1 4 : poudre en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + 20 ml de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + un dispositif de transfert. ■ CONFIDEX 1000 UI : 585 161-3 ou 34009 585 161 3 9 : poudre en flacon (verre incolore de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc) + 40 ml de solvant (eau pour préparations injectables) en flacon (verre incolore de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) + un dispositif de transfert.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : novembre 2016

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Agréé aux Collectivités. Médicament soumis à prescription hospitalière. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TR 250 UI : 100,000 euros (HT) ; TR 500 UI : 200,000 euros (HT) ; TR 1000 UI : 400,000 euros (HT). CNFC170704

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments www.ansm.sante.fr.

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : infomedfrance@cslbehring.com.

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages d'un montant minimal de dix euros TTC sur www.transparence.sante.gouv.fr.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : infomedfrance@cslbehring.com ou 7-11 quai André Citroën – Tour Cristal - 75015 Paris. Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

