

AANBEVOLEN DOSERING BIJ VERWORVEN DEFICIËNTIE VAN STOLLINGSFACTOREN

Berekening van de dosering volgens de formule:

IE PCC = (streefniveau [%] - huidig niveau [%]) x kg lichaamsgewicht⁷

IE = Internationale eenheid – PCC = prothrombinecomplexconcentraat

Streef-INR 1,8 (Stollingsfactorniveau 20%)^{5,6,7,8}

Actuele INR	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5
Huidig stollingsfactor niveau ⁶	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%
Aantal flacons Confidex [®] 500 IE	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼

▲ Lichaamsgewicht

WANNEER ELKE MINUUT TELT

Confidex[®]
Protrombine Complex Concentraat

DOSERING VAN CONFIDEX[®] BIJ VERWORVEN DEFICIENTIE VAN STOLLINGSFACTOREN GEBASEERD OP KLINISCHE STUDIES¹

Streef-INR ≤ 1,3 (normalisering stollingsfactorniveau > 40%)^{1,5}

INR* vóór behandeling	2,0-3,9	4,0-6,0	> 6,0
Approximatieve dosis ml/kg lichaamsgewicht	1	1,4	2
Approximatieve dosis IE (FIX°)/kg lichaamsgewicht	25	35	50

- De dosering en de duur van de substitutiebehandeling zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie, van de ernst van de stoornis, de locatie en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

In geval van ernstige chirurgie is een precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingstests essentieel (tests voor specifieke stollingsfactoren en/of algemene tests voor protrombinecomplexspiegels).

- Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten.
- Het wordt aanbevolen de eenmalige maximumdosis van 5.000 IE FIX niet te overschrijden.
- Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SKP) voor meer informatie.

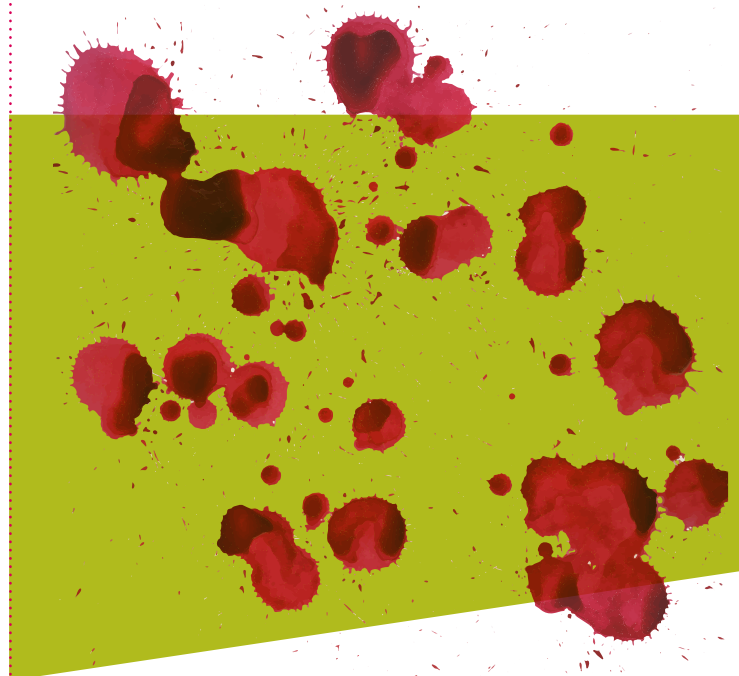
Driven by **Our Promise™**

CSL Behring

* International Normalized Ratio
° Humane stollingsfactor IX
zie referenties onderaan bijsluiters

WANNEER ELKE MINUUT TELT

Confidex[®]
Protrombine Complex Concentraat



AANBEVOLEN DOSERING van **CONFIDEX[®]** bij verworven deficiëntie van stollingsfactoren

GEBRUIKSVRIENDELIJK¹

- Overhevelsysteem: MIX2VIAL
- Toedieningssnelheid: < 8 ML/MIN
- Houdbaarheid: 3 jaar, < 25°C

T.O.V. FFP*

- Snellere INR correctie^{2,4}
- Gelijkaardig veiligheidsprofiel³
- Minder fluid overload events³

*FFP: Fresh Frozen Plasma

AANBEVOLEN DOSERING BIJ VERWORVEN DEFICIËNTIE VAN STOLLINGSFACTOREN

Berekening van de dosering volgens de formule:

IE PCC = (streefniveau [%] - huidig niveau [%]) x kg lichaamsgewicht⁷

IE = Internationale eenheid – PCC = prothrombinecomplexconcentraat

Streef-INR 1,5 (Stollingsfactorniveau 30%)^{5,6,7,8}

Actuele INR	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
Huidig stollingsfactorniveau ⁶	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%
Aantal flacons Confidex [®] 500 IE	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼

▲ Lichaamsgewicht

WANNEER ELKE MINUUT TELT

100 kg	3,5	3	3	3	2,5	2,5	2	2	2	2
90 kg	3	3	2,5	2,5	2,5	2	2	2	1,5	1,5
80 kg	3	2,5	2,5	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5
70 kg	2,5	2	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1
60 kg	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1	1
50 kg	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1	1	1	1

CSL Behring – Bedrijvenlaan 11, 2800 Mechelen
Tel.: +32 (0) 15 28 89 20 – Fax: +32 (0) 15 20 74 35
www.cslbehring.com

Naam van het geneesmiddel en farmaceutische vorm: Confidex 500IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Confidex wordt gepresenteerd als poeder en oplosmiddel voor injectie dat humaan protrombinecomplex bevat. Het product bevat nominaal de volgende internationale eenheden (IE) aan humane stollingsfactoren: **Naam van het bestanddeel: Gehalte na reconstitutie (IE/ml): Confidex 500IE gehalte per injectieflacon (IE).** **Werkzame bestanddelen:** Humane stollingsfactor II: 20 – 48: 400 – 960. Humane stollingsfactor VII: 10 – 25: 200 – 500. Humane stollingsfactor IX: 20 – 31: 400 – 620. Humane stollingsfactor X: 22 – 60: 440 – 1200. **Andere werkzame bestanddelen:** Proteïne C: 15 – 45: 300 – 900. Proteïne S: 12 – 38: 240 – 760. Het totale proteïnegehalte is 6 – 14 mg/ml bereide oplossing. De specifieke activiteit van factor IX is 2.5 IE per mg totaal proteïne. De activiteit van alle stollingsfactoren en Proteïne C en S (antigen) werden getest volgens de huidige geldende internationale WHO-Standaarden. Hulpstoffen met bekend effect: Natrium tot 343 mg (ongeveer 15 mmol) per 100 ml oplossing. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie samenvatting van de productkenmerken. **Therapeutische indicaties:** - Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen bij verworven deficiëntie van de stollingsfactoren van het protrombinecomplex, zoals bij deficiëntie ten gevolge van een behandeling met vitamine-K-antagonisten, of in het geval van een overdosis van vitamine-K-antagonisten waarbij snelle correctie van de deficiëntie vereist is. - Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen in geval van een aangeboren deficiëntie van één der vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en dat er geen gezuiverde, specifieke producten met stollingsfactoren beschikbaar zijn. **Dosering:** Hieronder worden enkele algemene richtlijnen voor de dosering gegeven. De behandeling dient opgestart te worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van stollingsstoornissen. De dosering en de duur van de substitutiebehandeling zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie, van de ernst van de stoornis, de locatie en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt. De hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten op individuele basis worden berekend. De toedieningsintervallen moeten worden aangepast aan de verschillende circulerende halfwaardetijden van de respectieve stollingsfactoren in het protrombinecomplex (zie samenvatting van de productkenmerken). De individueel vereiste dosering kan alleen worden bepaald door regelmatige meting van de individuele plasmaconcentraties van de betrokken stollingsfactoren of door algemene tests van het protrombinecomplexspiegels (INR, Quicktest) en een continue monitoring van de klinische toestand van de patiënt. In geval van ernstige chirurgie is een precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingstests essentieel (tests voor specifieke stollingsfactoren en/of algemene tests voor protrombinecomplexspiegels). De algemene aanbevelingen gelden ook voor de dosering en de wijze van toediening bij oudere mensen (> 65 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van Confidex bij kinderen en adolescenten is nog niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies (zie samenvatting van de productkenmerken). * Bloedingen n perioperatieve profylaxe van bloedingen tijdens behandeling met vitamine K-antagonisten. De dosering hangt af van de INR voor behandeling en de streef-INR. De INR vóór behandeling moet worden gemeten zo kort mogelijk vóór dosering teneinde de juiste dosis Confidex te bepalen. In de volgende tabel worden de approximatieve doses (ml/kg lichaamsgewicht van het gereconstitueerde product en IE Factor IX/kg lg) gegeven die vereist zijn voor normalisering van de INR (bv. < 1,3) bij verschillende initiële INR-waarden. INR vóór behandeling: 2,0 - 3,9; 4,0 - 6,0; > 6,0. Approximatieve dosis ml/kg lichaamsgewicht: 1; 1,4; 2. Approximatieve dosis IE (factor IX)/kg lichaamsgewicht: 25; 35; 50. Dosering is gebaseerd op een lichaamsgewicht van maximum 100 kg. Voor patiënten van meer dan 100 kg mag de maximale eenmalige dosis (IE factor IX) niet hoger zijn dan 2500 IE voor een INR van 2,0-3,9, niet meer dan 3500 IE voor een INR van 4,0-6,0 en niet meer dan 5000 IE voor een INR van > 6,0. Correctie van de door vitamine K-antagonisten veroorzaakte stoornis van de hemostase wordt gewoonlijk verkregen ongeveer 30 minuten na injectie. Gelijktijdige toediening van vitamine K moet worden overwogen bij patiënten die Confidex krijgen voor de dringende omkering van vitamine K-antagonisten, aangezien het effect van vitamine K gewoonlijk binnen 4 tot 6 uur optreedt. Herhaalde dosering van Confidex bij patiënten bij wie een dringende omkering van de behandeling met vitamine K antagonisten vereist is, wordt niet ondersteund door klinische gegevens en is daarom niet aanbevolen. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies met een beperkt aantal patiënten. Het herstel en de duur van het effect kunnen variëren, daarom is monitoring van de INR tijdens behandeling vereist. * Bloedingen en perioperatieve profylaxe bij een aangeboren tekort aan een van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren als er geen specifieke stollingsfactorproducten voorhanden zijn. De berekening van de vereiste dosering van protrombinecomplexconcentraat is gebaseerd op gegevens van klinische studies: - 1 IE factor IX per kg lichaamsgewicht zal naar verwachting de plasmafactor IX-activiteit met 1,3 % van de normale waarde verhogen (0,013 IE/ml) - 1 IE factor VII per kg lichaamsgewicht verhoogt de plasmafactor VII-activiteit met 1,7 % van de normale waarde (0,017 IE/ml) -1 IE factor II per kg lichaamsgewicht verhoogt de plasmafactor II-activiteit met 1,9 % van de normale waarde (0,019 IE/ml) - 1 IE factor X per kg lichaamsgewicht verhoogt de plasmafactor X-activiteit met 1,9 % van de normale waarde (0,019 IE/ml). De dosis van een specifieke toegediende factor wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor elke factor. De activiteit in het plasma van een specifieke stollingsfactor wordt uitgedrukt in percentage (in verhouding tot normaal plasma) of in internationale eenheden (in verhouding tot de internationale standaard voor de specifieke stollingsfactor). Eén internationale eenheid (IE) van een stollingsfactoractiviteit is equivalent aan de hoeveelheid in een ml normaal menselijk plasma. Zo is de berekening van de vereiste dosering van factor X gebaseerd op de bevinding dat 1 internationale eenheid (IE) factor X per kg lichaamsgewicht de plasmafactor X-activiteit verhoogt met 0,019 IE/ml. De vereiste dosering wordt met de volgende formule bepaald: Vereiste

100 kg	5,5	5	5	5	4,5	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3
90 kg	5	4,5	4,5	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3	3	3
80 kg	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3,5	3	3	3	2,5	2,5
70 kg	4	3,5	3,5	3,5	3	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2
60 kg	3	3	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2
50 kg	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2	2	2	1,5	1,5

CSL Behring – Bedrijvenlaan 11, 2800 Mechelen
 Tel.: +32 (0) 15 28 89 20 – Fax: +32 (0) 15 20 74 35
www.cslbehring.com

eenheden: lichaamsgewicht [kg] x gewenste stijging van factor X [IE/ml] x 53, waarbij 53 (ml/kg) het omgekeerde is van de geraamde opbrengst. De berekening is gebaseerd op gegevens van patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen. Een berekening gebaseerd op gegevens van gezonde personen zou een lagere schatting van de vereiste dosis geven. Als de individuele opbrengst bekend is, moet die waarde worden gebruikt bij de berekening. Product specifieke informatie is afkomstig van klinische studies bij gezonde vrijwilligers (N = 15) en bij omkering van de behandeling met vitamine K-antagonisten bij acute zware bloeding of peri-operatieve profylaxe van bloeding (N = 98, N = 43)

Wijze van toediening: *Confidex* moet worden gereconstitueerd conform de samenvatting van de productkenmerken. De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend (niet meer dan 8 ml/min; in klinische studies met *Confidex* werden patiënten van < 70 kg gedoseerd aan een maximale infusiesnelheid van 0,12 ml/kg/min (minder dan 8 ml/min)) De oplossing moet helder of licht opalescent zijn. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. In het geval van diffuse intravasale bloedstolling mogen protrombinecomplex-preparaten alleen toegepast worden nadat de verbruikfase is beëindigd. Heparine-geïnduceerde trombocytopenie in de anamnese. **Bijwerkingen:** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** Allergische of anafylaxie-achtige reacties werden soms waargenomen, met inbegrip van ernstige anafylactische reacties (zie SPK). Substitutie therapie kan leiden tot vorming van circulerende antilichamen die een of meerdere factoren van het humaan protrombinecomplex remmen. Indien dergelijke remmers ontstaan, zal die situatie herkenbaar zijn door een ondermaatse klinische respons. In dergelijke gevallen verdient het aanbeveling om contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofliecentrum voor advies. Er zijn anafylactische reacties waargenomen bij patiënten met antilichamen tegen factoren die opgenomen zijn in *Confidex*. Stijging van de lichaamstemperatuur werd vaak waargenomen. Er bestaat een risico op trombo-embolische episoden na toediening van menselijk protrombinecomplex (zie SPK). **Lijst van bijwerkingen van *Confidex* in tabelvorm:** De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens afkomstig van klinische studies, postmarketingervaring en wetenschappelijke literatuur. Onderstaande tabel is ingedeeld volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklassen (SOC en voorkeurs termen). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens afkomstig van klinische studies, volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **MedDRA Standaard Systeem/Orgaan Klasse: Bijwerking volgens PT (MedDRA Preferred Term): Frequentie van bijwerking.** Bloedvataandoeningen en andere SOC's: Trombo-embolische accidenten*: Vaak. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Verspreide intravasculaire stolling: Niet bekend. Immuunsysteemaandoeningen: Verspreide intravasculaire stolling: Niet bekend. Overgevoeligheid of allergische reacties: Soms; Anafylactische reacties met inbegrip van anafylactische shock: Niet bekend; Ontwikkeling van antilichamen: Niet bekend. Zenuwstelselaandoeningen: Hoofdpijn: Vaak. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Verhoogde lichaamstemperatuur: Vaak. *met inbegrip van gevallen met fatale afloop. Voor de veiligheid ten aanzien van overdraagbare stoffen, zie SPK. **Pediatrie patiënten:** Er zijn geen gegevens over het gebruik van *Confidex* bij pediatrie patiënten. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring- Strasse 76, 35041 Marburg, Duitsland, BE 319742 **Datum van herziening van de tekst:** 12/2020. Op medisch voorschrift.

Referenties

1. SKP *Confidex*® 12/2020
2. Sarode R. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamine K Antagonists Presenting With Major Bleeding A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIb Study. *Circulation* 2013, 128 (11): 1234-1243
3. Milling J. Safety of a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate Versus Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal: An Integrated Analysis of Two Phase IIb Clinical Trials. *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* 2016, 23: 466-4753
4. Goldstein J.N. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2015, 385:2077-87
5. Pabinger et al. Prothrombine complex concentrate (Beliplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008, 6: 622-631
6. de Wolf et al. Transfusie geneeskunde: een praktische handleiding 2008
7. Schulman et al. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *The New England Journal of Medicine* 2003, 349: 675-83
8. Vigué et al. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. *Critical care* 2009, 13:20