

Calcul de la dose suivant la formule : $UI \text{ de CCP} = (\text{taux cible } [\%] - \text{taux réel } [\%]) \times \text{kg de poids corporel}^4$
 UI = unité internationale – CCP = concentré de complexe prothrombique

	INR CIBLE 1,5 (Taux de facteur de coagulation 30%) ²⁻⁵												INR CIBLE 1,8 (Taux de facteur de coagulation 20%) ²⁻⁵										
INR réel*	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	
Taux réel de facteur de coagulation ³	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	11%	12%	
Poids corporel	nombre de flacons Confidex® 500 UI												nombre de flacons Confidex® 500 UI										
50 kg	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2	2	2	1,5	1,5	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1	1	1	1	
60 kg	3	3	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1	1	
70 kg	4	3,5	3,5	3,5	3	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2	2,5	2	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1	
80 kg	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3,5	3	3	3	2,5	2,5	3	2,5	2,5	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	
90 kg	5	4,5	4,5	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3	3	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2	2	2	1,5	1,5	
100 kg	5,5	5	5	5	4,5	4,5	4	4	4	3,5	3,5	3	3,5	3	3	3	2,5	2,5	2	2	2	2	

- Amener le solvant à température ambiante
 - Retirer les capuchons protecteurs des flacons
 - Nettoyer les bouchons avec une solution antiseptique
 - Laisser sécher
- 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
- Retirer avec précaution l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en tirant verticalement vers le haut
- Poser le **flacon de produit** sur une surface plane et rigide
 - Pousser la partie **transparente** du Mix2Vial tout **droit à travers** le bouchon du flacon de produit
 - Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre
- Séparer soigneusement les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial dans le sens inverse des aiguilles d'une montre
- Agiter** délicatement le **flacon de produit** avec l'**adaptateur transparent** attaché jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute
 - Ne pas secouer
- 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 horlogique
 - Injecter de l'air dans le flacon de produit
- Retourner l'ensemble
 - Prélever le concentré dans la seringue en tirant lentement sur le piston
 - Déconnecter le dispositif adaptateur transparent Mix2Vial de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre

La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 8 ml/minute)¹
Consultez le RCP[#] pour plus d'informations.

Pour la vidéo scannez le code QR

- Consultez le RCP[#] pour plus d'informations.

INR cible ≤ 1,3 (normalisation, taux de facteur de coagulation >40%) ^{1,2}			
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 FIX° en UI/kg de poids corporel	25	35	50

* International Normalized Ratio - ° Facteur IX de coagulation - # Résumé des caractéristique du produit

Références

1. RCP Confidex® 12/2020; 2. Pabinger et al. Prothrombin complex concentrate (Beliplex® P) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 622-631; 3. de Wolf et al. Transfusie geneesmiddelen: een praktische handleiding 2008; 4. Schulman et al. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 675-83; 5. Vlieghe 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

Composition du médicament et forme pharmaceutique: Confidex 500U/ml poudre et solvant pour solution injectable. **Composition qualitative et quantitative:** Confidex se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable contenant du complexe prothrombotique humain. Le produit contient nominalement les quantités suivantes (UI) de facteurs de coagulation humains: **Coomponents :** **Après reconstitution (U/ml) ; Confidex 500U/quantité par flacon (UI):** Substances actives : Facteur II de coagulation : 20 – 48; 400-960 Facteur VII de coagulation : 10 – 25; 200– 300. Facteur IX de coagulation : 20 – 31; 400– 620. Facteur X de coagulation : 22 – 60; 440– 1200. **Autres substances actives :** Protéine C (I) : 45 – 300 -900. Protéine S : 12 – 38; 240– 760. 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 (antigène) ont été déterminées conformément aux standards actuels de l'OMS. Excipients à effet notable : Sodium jusqu'à 343 mg (environ 15 mmol) par 100 ml de solution. Pour la liste complète des excipients, voir Résumé des Caractéristiques du Produit. **Indications thérapeutiques :** Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombotique, comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise - Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsque aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible. **Poologie :** 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'intensité 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 prothrombotique (voir Résumé des Caractéristiques du Produit). La posologie individuelle peut uniquement être déterminée sur la base des évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger sur la base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombotique (INR, Quicktest), et en fonction du suivi continu de l'état clinique du patient. Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est important de réaliser un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation et les produits de dégradation de ceux-ci). Les résultats de ces analyses doivent être pris en compte dans la décision de continuer ou non le traitement de substitution. **Contre-indications :** Réactions d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **Effets indésirables :** Réactions d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un traitement par anti-vitamines K :** La dose dépendra de l'INR avant traitement et de l'INR cible. L'INR avant traitement doit être mesurée aussitôt que possible avant la date du dosage 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 p.c.) requises dans le cadre de la correction de l'INR ($\geq 1,3$) pour des niveaux 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 est calculée sur base d'un poids corporel n'exceedant pas 100 kg. Pour les patients qui pèsent plus de 100 kg, la dose maximale unitaire (UI Facteur IX) ne peut pas dépasser 2500 UI pour un INR 2,0-3,9; 3500 UI pour un INR 4,0-6,0 et 5000 UI pour un INR > 6,0. La correction de la diminution de l'hémostase induite par les anti-vitamines K est obtenue en général approximativement 30 minutes après l'injection. L'administration simultanée de la vitamine K doit être considérée chez les patients qui reçoivent Confidex pour une correction urgente des antagonistes de la vitamine K. In vitro, la teneur effective de la vitamine K est obtenue dans les 4-6 heures. In vivo, la p.a.s. des données cliniques sur l'administration répétée du Confidex pour les patients nécessitant une correction rapide des antagonistes de la vitamine K par conséquent elle n'est pas recommandée. Ces recommandations reposent sur les données d'études cliniques menées chez un nombre restreint de sujets. La récupération et la durée de l'effet peuvent varier, et le suivi de l'INR est donc obligatoire au cours du traitement. **Traitement et prévention péri-opératoire des hémorragies dans le déficit congénital en l'un quelconque des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K :** quand des formulations de facteurs spécifiques de la coagulation ne sont pas disponibles. Le calcul de la dose requise de concentré de complexe prothrombotique repose sur des données issues d'études cliniques. - UI de facteur IX par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité factorielle IX plasmatique de 1,3 % (0,013 U/ml) par rapport à la normale. - UI de facteur VII par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité factorielle VII plasmatique de 1,7 % (0,017 U/ml) par rapport à la normale. - UI de facteur II par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité factorielle II plasmatique de 1,3 % (0,013 U/ml) par rapport à la normale. - UI de facteur X par kg de poids corporel augmente habituellement l'activité factorielle X plasmatique de 1,9 % (0,019 U/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) ou en unités internationales (UI) par kg de poids corporel. Le calcul de la dose requise de concentré de complexe prothrombotique repose sur des données issues d'études cliniques. - UI de facteur X par kg de poids corporel augmente de 0,019 U/ml l'activité plasmatique du facteur X. La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante : Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de factoriel X souhaitée (UI/ml) x 53 ou 53 (mL) représente l'inverse de la quémion estimée. Le calcul est basé sur des données provenant des 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. La récupération individuelle est connue, cette valeur doit être utilisée pour le calcul. Des données spécifiques sur le produit sont issues à partir d'études cliniques chez les volontaires sains (N = 15), en inversion de la vitamine K, traitement antagoniste de saignement majeur aiguë ou la prophylaxie péri-opératoire des saignements (N = 98; N=43). **Mode d'administration :** Confidex doit être reconstitué de la façon indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. La solution reconstituée doit alors être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 8 mL/min; dans des études cliniques avec Confidex, les patients < 70 kg ont été dosés à un débit de perfusion maximal de 0,12 mL/kg/min (moins de 8 mL/min)). La solution doit être claire ou légèrement opalescente. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. En cas de saugmentation intravasculaire disséminée, une préparation de complexe prothrombotique ne doit être administrée qu'après la fin de la phase de consommation. Antécédent de thrombocytopénie induite par héparine. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité Des réactions de type allergique ou anaphylactique ont été peu fréquemment observées, y compris des réactions anaphylactiques graves (voir RCP). Une thérapie de remplacement peut conduire à la formation d'anticorps circulants inhibant un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombotique humain. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique. En 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. Augmentation de la température corporelle fréquemment observée. Il existe un risque d'épidémiologie thromboemboliques suivant l'administration du complexe prothrombotique humain (voir RCP). **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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$) ou fréquence inconnue (peut être basée sur des données épidémiologiques). **Classement des systèmes d'organes :** Les classes des systèmes d'organes sont classées selon les préférences ICD-PT : Préféré : affections vasculaires, troubles endométriques, troubles hépatobiliaires et systémiques lymphatiques et troubles infectieux. Affection du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. Affections neuromusculaires : Troubles généraux, anomalies musculaires, troubles de la motricité. Affections du système respiratoire : Troubles généraux, anomalies pulmonaires, troubles de la ventilation de la température corporelle et autres troubles du système respiratoire. Affections du système digestif : Troubles gastro-intestinaux. Affections du système génito-urinaire : Troubles du système génito-urinaire. Affections du système cutané : Troubles cutanés. Affections du système musculo-squelettique : Troubles du système musculo-squelettique. Affections du système nerveux : Troubles du système nerveux. Affections du système cardiovasculaire : Troubles du système cardiovasculaire. Affections du système métabolique et nutritionnel : Troubles du système métabolique et nutritionnel. Affections du système endocrinien : Troubles du système endocrinien. Affections du système oculaire : Troubles du système oculaire. Affections du système auditif, vestibulaire et équilibre : Troubles du système auditif, vestibulaire et équilibre. Affections du système olfactif : Troubles du système olfactif. Affections du système gustatif : Troubles du système gustatif. Affections du système génito-urinaire : Troubles du système génito-urinaire. Affections du système cutané : Troubles du système cutané. Affections du système musculo-squelettique : Troubles du système musculo-squelettique. Affections du système nerveux : Troubles du système nerveux. Affections du système cardiovasculaire : Troubles du système cardiovasculaire. Affections du système métabolique et nutritionnel : Troubles du système métabolique et nutritionnel. Affections du système endocrinien : Troubles du système endocrinien. Affections du système oculaire : Troubles du système oculaire. Affections du système auditif, vestibulaire et équilibre : Troubles du système auditif, vestibulaire et équilibre. Affections du système olfactif : Troubles du système olfactif. Affections du système gustatif : Troubles du système gustatif.