

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

octaplasLG infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

OctaplasLG-valmisteen lääkekuoto on infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Yksi injektiopullo sisältää 9-14 g ABO-veriryhmäspesifisiä ihmisen plasmaproteiineja. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 190 ml:lla liuotinta, liuos sisältää 45-70 mg/ml ABO-veriryhmäspesifisiä ihmisen plasmaproteiineja. OctaplasLG-valmistetta toimitetaan erillisissä pakkauksissa seuraavien veriryhmien mukaisesti:

Veriryhmä A

Veriryhmä B

Veriryhmä AB

Veriryhmä O.

Tarkat tiedot tärkeistä hyytymistekijöistä ja -estäjistä, ks. kohta 5.1 ja taulukko 2.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on lähes valkoinen tai kellertävä, mureneva massa.

Liuotin on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Monen hyytymistekijän puutos, kuten vaikeasta maksan vajaatoiminnasta tai massiivisesta verensiirrosta johtuva hyytymishäiriö.
- Hyytymistekijäpuutoksen substituutiohoito, kun tiettyä hyytymistekijäkonsentraattia (esim. hyytymistekijää V tai XI) ei ole saatavilla tai hätätapauksissa, kun ei ole mahdollista tehdä tarkkoja laboratoriomäärytyksiä.
- Nopea suun kautta otetun antikoagulantin (kumariini tai indanedioni) vastavaikutus, kun protombiini-kompleksikonsentraattia ei ole saatavilla tai kun maksan vajaatoiminnan takia K-vitamiinia on liian vähän tai hätätapauksissa.
- Potilaille, joilla tavanomaiset hoitomenpiteet eivät tehoa, mahdollisesti vaarallisiin verenvuotoihin liuotushoidon aikana (kun käytetään esimerkiksi kudoksen plasminogeenin aktivaattoria).
- Terapeuttiset plasmanvaihtoprosessit, mukaan lukien tromboottisessa trombositopenisessä purppurassa (TTP) tehtävät.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus riippuu kliinisestä tilanteesta ja perustaudista, mutta yleisesti hyväksytty octaplasLG-valmisteen aloitusannos on 12–15 ml kehon painokiloa kohti. Tämän pitäisi kasvattaa potilaan plasman hyytymistekijöiden tasoja noin 25 %.

On tärkeää seurata saavutettua vastetta sekä kliinisesti että mittaamalla esimerkiksi aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT), protrombiiniaikaa (PT) ja/tai tiettyjä hyytymistekijöitä.

Annostus hyytymistekijäpuutoksissa:

Riittävä hemostaattinen vaikutus lievissä ja keskivaikeissa verenvuodoissa tai leikkausten yhteydessä potilailla, joilla on hyytymistekijäpuutos, on tavallisesti saavutettu infusoimalla 5–20 ml octaplasLG-valmistetta kehon painokiloa kohti. Tämän pitäisi kasvattaa potilaan plasman hyytymistekijöiden tasoja noin 10-33 %. Suurien verenvuotojen tai leikkausten yhteydessä pitää kysyä neuvoa hematologiaan perehtyneeltä lääkäriltä.

Annostus TTP:ssa ja verenvuodoissa intensiivisen plasmanvaihdon yhteydessä:

Terapeuttisten plasmanvaihtoprosessien yhteydessä pitää kysyä neuvoa hematologiaan perehtyneeltä lääkäriltä.

TTP-potilailla koko vaihdettu plasmavolyymi tulee korvata octaplasLG-valmisteella.

Antotapa

OctaplasLG-valmisteen annostus perustuu ABO-veriryhmäspesifisyyteen. Häätätapauksissa AB-veriryhmän octaplasLG-valmistetta voidaan pitää yleisplasmaa, koska sitä voidaan antaa kaikille potilaille veriryhmästä riippumatta.

OctaplasLG tulee antaa infuusiona laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen, kuten kohdassa 6.6 on kuvattu, käyttäen suodattimilla ja venttiilillä varustettuja infusiovälineitä. Koko infuusion ajan on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai hieman läpikuultavaa. Sitraattitoksisuutta voi ilmetä, kun annetaan yli 0,020–0,025 mmol sitraattia kehon painokiloa kohti minuutissa. Siksi infuusionopeus ei saa ylittää 1 ml octaplasLG-valmistetta kehon painokiloa kohti minuutissa. Sitraatin toksista vaikutusta voidaan vähentää antamalla kalsiumglukonaattia toiseen laskimoon.

Hypotermian välttämiseksi käyttökuntoon saatetun valmisteen lämpötilan tulee olla siedettävä, kun se annetaan potilaalle, mutta kuitenkin enintään 37 °C.

Pediatriset potilaat

Tietoa valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille (0-16 vuotta) on vain rajallisesti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

- IgA-puutos, kun on dokumentoitu IgA:n vasta-aineita.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai valmistusprosessin jäämillä, ks. kohta 5.3.
- Vakava proteiini S -puutos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

OctaplasLG-valmistetta ei saa käyttää:

- plasmavolyymin lisääjänä
- verenvuototapauksissa, jotka johtuvat hyytymistekijäpuutoksesta, kun tarvittavaa hyytymistekijäkonsentraattia on saatavilla.
- hyperfibrinolyysin hoitoon maksansiirron yhteydessä tai muusta syystä johtuvissa hemostaasin vakavissa häiriötiloissa, jotka johtuvat plasmiinin inhibiittorin, alfa-2-antiplasmiinin vajauksesta.

OctaplasLG-valmistetta on käytettävä varoen seuraavissa tilanteissa:

- IgA-puutos.
- Plasmaproteiiniallergia.
- Aikaisempi reaktio jääplasmalle tai SD-käsitellylle (solvent/detergent) plasmalle (mukaan lukien octaplasLG).

- Manifestoitunut tai latentti sydämen vajaatoiminta.
- Keuhkoedeema.

OctaplasLG-valmistetta annetaan varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on tromboottisten komplikaatioiden riski, koska octaplasLG-valmisteen proteiini S:n vähäisempi aktiivisuus normaaliplasmaan verrattuna aiheuttaa mahdollisen lisääntyneen venoosin tromboemolian riskin (ks. kohta [5.1](#)).

Intensiivisissä plasmanvaihtotoimenpiteissä octaplasLG-valmistetta käytetään vain hyytymishäiriön korjaamiseen tilanteissa, joissa esiintyy poikkeavaa verenvuotoa.

Virusturvallisuus

Infektioita aiheuttavien tekijöiden siirtymisen mahdollisuutta ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen valmisteiden käytön yhteydessä ehkäistään luovuttajien valinnalla, yksittäisten luovuttajien seulonnalla ja tietyillä infektiomerkkialailla merkityillä plasmapooleilla sekä tehokkailla valmistuksenaikaisilla virusten inaktivointi/poistomenetelmillä.

Kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistettua lääkevalmistetta annetaan, ei voida täysin sulkea pois infektioita aiheuttavien tekijöiden siirtymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös toistaiseksi tuntemattomia tai orastavia viruksia ja patogenejä.

Käytetyt menetelmät on havaittu tehokkaaksi vaipallisia HIV-, HBV- ja HCV-viruksia vastaan. Menetelmät eivät ole täysin tehokkaita, kun kyseessä ovat vaipattomat virukset, kuten HAV- ja HEV-virukset sekä parvovirus B19.

Parvovirus B19 voi vahingoittaa vakavasti raskaana olevia naisia (sikiön infektio) ja henkilöitä, joilla on immuunipuutos tai lisääntynyt punasolujen synty (esim. hemolyyttinen anemia). HEV voi myös vahingoittaa raskaana olevia seronegatiivisia naisia. Näille potilaille octaplasLG-valmistetta tulee antaa ainoastaan pakottavissa tilanteissa.

Tarvittaessa harkitaan rokotuksen antamista (esim. HAV:tä ja HBV:tä vastaan) potilaille, jotka saavat säännöllisesti ihmisen verestä tai plasmasta valmistettua valmistetta.

Lisäksi mukana on vaihe prionien poistamiseksi.

Veriryhmäspesifinen anto

OctaplasLG-valmisteen antaminen perustuu ABO-veriryhmäspesifisyyteen. Häätätapauksissa voidaan AB-veriryhmän octaplasLG-valmistetta pitää yleisplasmaa, koska sitä voidaan antaa kaikille potilaille.

Potilaita tarkkaillaan vähintään 20 minuutin ajan annostelun jälkeen.

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisen sokin ilmaantuessa tulee infuusio lopettaa välittömästi. Hoidon tulee noudattaa anafylaktisen sokin hoidosta annettuja ohjeita.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla on terapeutin plasmanvaihdon yhteydessä havaittu joitakin hypokalsemia tapauksia, mahdollisesti sitraattiin sitoutumisesta johtuen (ks. kohta 4.8). Ionisoituneen kalsiumin monitorointi on suositeltavaa käytettäessä octaplasLG-valmistetta tällaisissa tapauksissa.

Vaikutukset serologisiin testeihin

OctaplasLG-valmisteesta peräisin olevien plasman komponenttien (esim. ihmisen koriongonadotropiini β :n, β -HCG:n) passiivinen siirtyminen voi johtaa valmistetta saaneella harhaanjohtaviin laboratoriotuloksiin. Esimerkiksi vääriä positiivisia raskaustestituloksia on raportoitu β -HCG:n passiivisen siirtymisen seurauksena.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 920 mg natriumia per pullo, mikä vastaa enintään 46 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset:

Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole havaittu.

Yhteensopimattomuudet:

- octaplasLG voidaan sekoittaa punasolujen tai verihiihtaleiden kanssa jos molempien valmisteiden ABO-yhteensopivuus huomioidaan.
- octaplasLG-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, koska inaktivoitumista ja saostumista voi esiintyä.
- Jotta välttyttäisiin hyytymien muodostumiselta, kalsiumia sisältäviä liuoksia ei saa antaa samaa laskimoreittiä kuin octaplasLG.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

OctaplasLG-valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Ei tiedetä onko octaplasLG-valmisteella vaikutusta lisääntymiskykyyn. Tämän takia valmistetta ei saa antaa raskaana oleville tai imettäville naisille ellei se ole välttämätöntä.

Mahdollinen parvovirus B19 ja HEV-viruksen siirtymisen riski, ks. kohta [4.4](#).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Infuusion jälkeen potilaan tulee levätä tunnin ajan.

OctaplasLG-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyysoireita voi esiintyä harvoin. Nämä ovat yleensä lieviä allergiatyyppisiä reaktioita, joihin kuuluvat paikallinen tai laaja urtikaria, eryteema, punoitus ja kutina. Vakavampiin muotoihin voi liittyä komplikaationa hypotensio tai kasvojen tai kurkunpään angioedeema. Jos muut elinjärjestelmät - sydän- ja verisuonijärjestelmä, hengitystiet tai ruoansulatuskanava - ovat osallisena, reaktiota pidetään anafylaktisena tai anafylaktoidina. Anafylaktiset reaktiot voivat alkaa nopeasti ja ne voivat olla vakavia: oirekokonaisuuteen voivat kuulua hypotensio, takykardia, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, yskä, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsa- tai selkäkipu. Vakavat reaktiot voivat johtaa sokkiin, pyörtymiseen, hengitysvajaukseen ja erittäin harvoin jopa kuolemaan.

Korkea infuusionopeus voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia sitraattitoksisuuden takia (ionisoituneen kalsiumin väheneminen) erityisesti potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä. Plasman vaihdon aikana sitraattitoksisuudesta johtuvia oireita kuten väsymystä, parestesioita, vapinaa ja hypokalsemiaa havaitaan harvemmin.

Seuraavat haittavaikutukset on tunnistettu octaplasLG-valmisteella ja sitä edeltävällä octaplas-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja niiden markkinoilletulon jälkeisessä käytössä:

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset, jotka on tunnistettu Octaplas-valmisteella

Luokitus elinjärjestelmittäin*	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Veri ja imukudos				hemolyyttinen anemia verenvuotoalttius
Immuunijärjestelmä		anafylaktoidinen reaktio	yliherkkyys	anafylaktinen sokki anafylaktinen reaktio
Psyykkiset häiriöt				ahdistuneisuus agitaatio levottomuus
Hermosto		tarkan kosketustunnon alenema		huimaus parestesia
Sydän				sydämenpysähdys arytmia sydämen tiheälyöntisyys
Verisuonisto				tromboembolia (LLT) hypotensio hypertensio verenkierron romahtaminen punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hypoksia		hengitysvajaus keuhkoverenvuoto bronkospasmi keuhkoedeema dyspnea hengitysoireet
Ruoansulatuselimistö		oksentelu pahoinvointi		vatsakipu
Ihon ja ihonalainen kudos	urtikaria kutina			ihottuma (eryteema) liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos				selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume		rintakipu rintavaivat vilunväristykset paikallinen edeema huonovointisuus antopaikan reaktio
Tutkimukset				positiivinen vasta-ainetestin alentunut happisaturaatio
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot				verensiirtoon liittyvä verenkierron ylikuormittuminen sitraattitoksisuus

Luokitus elinjärjestelmittäin*	Yleinen ($\geq 1/100$ - < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$ - < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$ - < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
				hemolyyttinen verensiirtoreaktio

*Taulukko sisältää MedDRA:n suositellut termit (MedDRA Preferred Terms) ellei toisin ole mainittu.

LLT, MedDRA:n alimman tason termi (MedDRA Lowest Level Term)

Pediatriset potilaat

Plasmanvaihtoprosessin yhteydessä voidaan havaita hypokalsemiaa pediatrisilla potilailla ja erityisesti potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä, tai käytettäessä suurta infuusionopeutta. Ionisoituneen kalsiumin monitorointi (ks. kohta 4.4) on suositeltavaa käytettäessä octaplasLG-valmistetta tällaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

- Suuret annokset tai infuusionopeudet voivat aiheuttaa hypervolemian/verenkierron ylikuormituksen, keuhkoedeeman ja/tai sydämen vajaatoiminnan.
- Suuri infuusionopeus voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia sitraattitoksisuuden seurauksena (ionisoituneen kalsiumin väheneminen), erityisesti potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren korvikkeet ja plasman proteiinifraktiot

ATC-koodi: B05A A

OctaplasLG-valmisteen plasmaproteiinipitoisuus ja proteiinien jakautuminen pysyy samalla tasolla kuin normaalissa jääplasmassa, 45–70 mg/ml, ja kaikki merkittävät plasmaproteiinit ovat terveiden verenuovuttajien viitearvojen sisällä (ks. taulukko 2). Albumiini vastaa 55 % (31 mg/ml) keskiarvoisesta proteiinien kokonaismäärästä 55 mg/ml, kun taas immunoglobuliinien G, A ja M pitoisuudet ovat 6,9 mg/ml, 1,4 mg/ml ja 0,4 mg/ml mainitussa järjestyksessä. S/D-käsittelystä ja puhdistuksesta johtuen lipidien ja lipoproteiinien määrät ovat alhaisemmat. Tällä ei ole merkitystä octaplasLG-valmisteen käyttöaiheissa.

Valmistusprosessi tasoittaa eri luovutusten välisiä eroja ja pitää plasmaproteiinit toimintakykyisinä. Tämä takaa, että octaplasLG-valmisteella on yhtä hyvä kliininen aktiivisuus kuin keskimääräisesti

yhden luovuttajan jääplasmalla, mutta se on enemmän standardoitu. Lopullisesta valmisteesta on testattu hyytymistekijät V, VIII ja XI sekä hyytymisen estäjät C-proteiini, S-proteiini ja plasmiini-inhibiittori. Hyytymistaso on vähintään 0,5 IU/ml kaikilla kolmella hyytymistekijällä, kun taas inhibiittoreiden taso on aina suurempi tai yhtä suuri kuin 0,7 IU/ml, 0,3 IU/ml ja 0,2 IU/ml. Fibrinogeenin pitoisuus on 1,5–4,0 mg/ml. Tavanomaisessa tuotannossa kaikki kliiniset merkittävät parametrit ovat 2,5–97,5 % viitearvoalueilla, jotka on määritetty yksittäisen luovuttajan jääplasmasta. Ainoa poikkeus on plasmiini-inhibiittori (alfa-2-antiplasmiini), joka on juuri viitearvoalueen ulkopuolella (ks. taulukko 2). Von Willebrandin tekijän multimeerinen rakenne on octaplasLG-valmisteessa samanlainen kuin normaalissa plasmassa.

Taulukko 2: Yleiset hyytymisparametrit ja octaplasLG-valmisteen sisältämät hyytymistekijät ja -estäjät

Parametri	octaplasLG Keskiarvo ± keskihajonta (n = 3)	Viitearvoalue*
Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika [s]	29 ± 2	28-41
Protrombiiniaika [s]	11 ± 0	10-14**
Fibrinogeeni [mg/ml]	3,1 ± 0,2	1,5-4,0**
Hyytymistekijä II [IU/ml]	0,90 ± 0,00	0,65-1,54
Hyytymistekijä V [IU/ml]	0,90 ± 0,00	0,54-1,45
Hyytymistekijä VII [IU/ml]	1,13 ± 0,06	0,62-1,65
Hyytymistekijä VIII [IU/ml]	0,93 ± 0,12	0,45-1,68
Hyytymistekijä IX [IU/ml]	1,40 ± 0,10	0,45-1,48
Hyytymistekijä X [IU/ml]	1,03 ± 0,06	0,68-1,48
Hyytymistekijä XI [IU/ml]	0,80 ± 0,00	0,42-1,44
Hyytymistekijä XII [IU/ml]	1,00 ± 0,04	0,40-1,52
Hyytymistekijä XIII [IU/ml]	0,90 ± 0,02	0,65-1,65
Antitrombiini [IU/ml]	1,06 ± 0,05	0,72-1,45
Hepariinikofaktori II [IU/ml]	1,18 ± 0,06	0,65-1,35
Proteiini C [IU/ml]	1,03 ± 0,06	0,58-1,64
Proteiini S [IU/ml]	0,67 ± 0,06	0,56-1,68
Von Willebrand -tekijä, ristosestiinikofaktori-aktiivisuus [IU/ml]	0,95 ± 0,10	0,45-1,75
ADAMTS13 [#] activity [IU/ml]	0,92 ± 0,03	0,50-1,10**
Plasminogeeni [IU/ml]	0,86 ± 0,03	0,68-1,44
Plasmiini-inhibiittori ^{##} [IU/ml]	0,47 ± 0,06	0,72-1,32

*Viitteiden [1,2] mukaan, perustuu 100 terveeseen verenuovuttajan testaukseen ja on määritelty viitearvoalueeksi 2,5–97,5 % tai **testipakkauksen pakkausselosteen mukaan.

[1] Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K. Manufacture and characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. Vox Sang 1992; 63:178-185

#Disintegrini ja metalloproteinaasi, joissa on tyypin 1 aiheen trombospondiini, jäsen 13, joka tunnetaan myös von Willebrand -tekijän pilkkomisproteasina (VWFPC).

##Tunnetaan myös alfa-2 antiplasmiinina.

Kliiniset tutkimukset

Markkinoille saattamisen jälkeisessä avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin octaplasLG-valmisteen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehokkuutta 37:llä vastasyntyneellä/imeväisellä (0-2-vuotiaat) ja 13 lapsella ja nuorella (> 2-16-vuotiaat). Neljällekymmenelle potilaalle oli tehty sydänleikkaus, viidelle ortotooppinen maksansiirto ja viisi tarvitsi useiden hyytymistekijöiden korvaamista (neljällä näistä potilaista oli sepsis). 28:lla potilaalla, jotka saivat aloitusinfuusion ohitusleikkauksessa (kaikki 2-vuotiaita tai sitä nuorempia), keskimääräinen annos oli 20,2 ml/kg. 20:lla muulla potilaalla ensimmäisen infuusion keskimääräinen annos oli 16,5 ml/kg ≤2-vuotiailla ja 12,7 ml/kg yli 2-vuotiailla. Sellaisia hyperfibrinolyttisiä tapahtumia tai tromboembolisia tapahtumia, joiden katsottiin liittyvän hoitoon octaplasLG-valmisteella, ei raportoitu. octaplasLG-valmisteen infuusioiden jälkeen suoritetuissa hemostaattisissa kokeissa saadut tulokset olivat niissä rajoissa, joita tutkijat olettivat potilaille, jotka tarvitsevat plasmainfuusioita verenvuotoindikaatioiden vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

OctaplasLG-valmisteella on samanlainen farmakokinetiikka kuin normaalilla jääplasmalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Virusten inaktivointi on suoritettu käyttäen Tri (N-butyyl)fosfaattia (TNBP) ja oktoksynolia (Triton X-100). Nämä S/D-reagenssit on poistettu puhdistusprosessin aikana. TNBP:n maksimimäärä lopullisessa valmisteessa on < 2 mikrog/ml ja oktoksynolin < 5 mikrog/ml.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti

Sitruunahappomonohydraatti

Fosforihappo

Glysiini

Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

- OctaplasLG-valmiste voidaan sekoittaa punasolujen ja verihiutaleiden kanssa jos molempien valmisteiden ABO-yhteensopivuus huomioidaan.
- octaplasLG-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, koska inaktivoitumista ja saostumista voi esiintyä.
- Jotta välttyttäisiin hyytymien muodostumiselta, kalsiumia sisältäviä liuoksia ei saa antaa samaa laskimoreittiä kuin octaplasLG.

6.3 Kesto aika

[²] Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. Vox Sang 1998; 74 (Suppl. I):219-22

2 vuotta

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä, eikä sitä saa säilyttää jääkaapissa. Osittain käytetyt pullot on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokainen octaplasLG-pakkaus sisältää:

9-14 g ihmisen plasmaproteiineja pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja irti napsautettava korkki

190 ml liuotinta (injektionesteisiin käytettävää vettä) pussissa

1 siirtosetin

2 desinfiointipyyhettä

Pakkauskoko: 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei saa käyttää etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käyttökuntoon saatettua valmistetta ei saa siirtää takaisin injektionesteisiin käytettävän veden pussiin.

Tarkista kaikki osat (pullo, siirtosetti, pussi) vaurioiden varalta ennen käyttöä. Vaurioituneita osia ei saa käyttää.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti.

Seuraavassa kuvatun toimenpiteen aikana on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Ennen käyttökuntoon saattamista sekä kuiva-aineen (octaplasLG) että liuottimen (injektionesteisiin käytettävä vesi) on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi avaamattomissa pakkauksissaan.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen kestää yleensä noin 15 minuuttia huoneenlämmössä. Jos kuiva-aine ei ole liuennut 30 minuutissa, valmiste on hävitettävä.

Käyttökuntoon saattaminen

1. OctaplasLG-valmisteen käyttökuntoon saattaminen on tehtävä huoneenlämmössä. Repäise kuiva-ainepullon (octaplasLG) korkki irti, jolloin kumitulpan keskusta tulee näkyviin. Puhdista kumitulppa desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua.
2. Ota siirtosetti läpipainopakkauksesta ja sulje siirtoletkun puristin.
3. Ota injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä pussi pois ulkopakkauksesta. Irrota pussin ulostulon sininen suojakorkki. Älä koske ulostulon kumitulppaan, jotta se pysyy steriilinä.

4. Liitä siirtosetti kuiva-ainepulloon (octaplasLG) työntämällä piikki kumitulpan keskustan läpi. Avaa piikin vieressä oleva venttiili.
5. Liitä siirtosetti injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävään pussiin työntämällä neula sinisen ulostulon läpi.
6. Varmista, että siirtosetti on hyvin paikoillaan, ripusta injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävä pussi tai pitele sitä pystysuorassa kuiva-ainepullon yläpuolella ja avaa puristin. Injektioneiteisiin käytettävä vesi virtaa automaattisesti kuiva-ainepulloon (octaplasLG). Aloita kuiva-ainepullon varovainen pyörittely injektioneiteisiin käytettävän veden siirtymisen aikana.
7. Kun siirto on suoritettu loppuun, poista piikki kuiva-ainepullosta ja hävitä siirtosetti ja injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältänyt tyhjä pussi.
8. Jatka kuiva-ainepullon varovaista pyörittelyä, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista pulloa, jotta vältetään vaahtoaminen. Kuiva-aineen pitäisi yleensä liueta täysin noin 15 minuutissa.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai hieman läpikuultavaa. octaplasLG tulee antaa infuusiona laskimoon käyttäen suodattimilla ja venttiilillä varustettuja infuusiovälineitä mahdollisten jäännöshiukkasten poistamiseksi. Kaupallisesti saatavana olevia, verituotteiden siirtoon tarkoitettuja, venttiilillä varustettuja infuusiovälineitä, joiden sisäänrakennetun suodattimen huokoskoko on 170-200 mikrom, voidaan käyttää.

Lisätietoja käyttökuntoon saatetun valmisteen antamisesta, ks. kohta 4.2 (Antotapa).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
SE-11275 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40471

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.03.2023

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

octaplasLG pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

octaplasLG tillhandahålls som pulver och vätska till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 9-14 g ABO-blodgruppsspecifikt humant plasmaprotein. Efter beredning med 190 ml vätska innehåller lösningen 45-70 mg/ml ABO-blodgruppsspecifikt humant plasmaprotein. octaplasLG levereras i separata beredningar enligt följande blodgrupper:

blodgrupp A

blodgrupp B

blodgrupp AB

blodgrupp O

För information om viktiga koagulationsfaktorer och inhibitorer, se avsnitt 5.1 och tabell 2.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är en spröd massa med nästan vit eller ljusgul färg.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Komplex brist på koagulationsfaktorer såsom koagulopati på grund av svår leversvikt eller massiv transfusion.
- Som ersättning vid brist på koagulationsfaktor vid akuta situationer då ett specifikt koagulationsfaktorkoncentrat såsom faktor V eller XI ej är tillgängligt eller när en exakt laboratediagnos inte är möjlig.
- För att snabbt upphäva effekten av orala antikoagulantia (kumarin eller indanedion), när ett protrombinkomplexkoncentrat inte är tillgängligt för användning eller när behandling med K-vitamin är otillräcklig på grund av nedsatt leverfunktion eller vid akuta situationer.
- Vid potentiellt farliga blödningar i samband med fibrinolytisk behandling, t.ex. med vävnadsplasminogenaktivatorer, hos patienter som inte svarar på konventionell behandling.
- I samband med plasmabyte vid t.ex. trombotisk trombocytopen purpura (TTP).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på den kliniska situationen och den underliggande sjukdomen, men 12-15 ml octaplasLG/kg kroppsvikt är en allmänt accepterad initial dos. Detta bör öka patientens koagulationsfaktornivå i plasma med cirka 25 %.

Det är viktigt att övervaka svaret både kliniskt och genom bestämning av t.ex. aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT) och/eller specifika koagulationsfaktoranalyser.

Dosering vid koagulationsfaktorbrist:

Normalt uppnås en tillräcklig hemostatisk effekt vid mindre och måttliga blödningar eller operationer hos patienter med brist på koagulationsfaktor efter en infusion av 5–20 ml octaplasLG/kg kroppsvikt. Detta bör öka patientens koagulationsfaktornivå i plasma med cirka 10–33 %. Vid större blödningar eller operationer skall expertråd inhämtas från hematolog.

Dosering vid TTP och blödningar vid intensiva plasmabyten:

I samband med terapeutiska plasmabyten skall expertråd inhämtas från hematolog. Hos TTP-patienter skall hela den utbytta plasmavolymen ersättas med octaplasLG.

Administreringssätt

Administreringen av octaplasLG måste vara baserat på ABO-blodgruppsbestämning. I nödsituationer kan octaplasLG för blodgrupp AB betraktas som universalplasma eftersom den kan administreras till alla patienter oberoende av blodgrupp.

OctaplasLG skall administreras som intravenös infusion efter beredning genom ett ventilerat infusionsaggregat med filter enligt beskrivning under avsnitt 6.6. Aseptisk teknik måste användas under hela infusionen.

Den beredda lösningen är klar till lätt opalskimrande. Citratförgiftning kan inträffa när mer än 0,020-0,025 mmol citrat per kg per min administreras. Därför bör infusionshastigheten inte överskrida 1 ml octaplasLG per kg per min. Toxiska effekter av citrat kan minskas genom att ge kalciumglukonat intravenöst i en annan ven.

Den beredda produkten ska administreras vid en tolererbar temperatur för att förhindra hypotermi men inte över 37 °C.

Pediatrik population

Data för barn och ungdomar (0–16 år) är begränsad (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

4.3 Kontraindikationer

- IgA-brist med kända antikroppar mot IgA.
- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller restprodukter från tillverkningsprocessen såsom beskrivs i avsnitt 5.3.
- Svår protein S-brist.

4.4 Varningar och försiktighet

octaplasLG ska inte användas:

- som volymökare.
- vid blödningar orsakade av koagulationsfaktorbrist där ett specifikt faktorkoncentrat finns att tillgå.
- för att korrigera hyperfibrinolys vid levertransplantation eller andra tillstånd med komplicerade störningar i hemostasen orsakade av brist på plasmainhibitorn, även kallad α_2 -antiplasmin.

OctaplasLG skall användas med försiktighet vid följande tillstånd:

- IgA-brist.
- Plasmaproteinallergi.
- Tidigare reaktion mot FFP eller SD-behandlad (solvent-detergent) plasma (inklusive octaplasLG).
- Manifesterad eller latent hjärtsvikt.
- Lungödem.

För att minska risken för venös tromboembolism orsakad av den reducerade protein S-aktiviteten i octaplasLG jämfört med vanlig plasma (se avsnitt 5.1) skall försiktighet och lämpliga åtgärder vidtas för alla patienter med risk för trombotiska komplikationer.

Vid intensiva plasmabyten skall octaplasLG endast användas för att korrigera onormal koagulation när onormala blödningar inträffar.

Virussäkerhet

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

Åtgärderna som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV.

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som HAV, HEV och parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (fetal infektion) eller individer med nedsatt immunförsvar eller patienter med ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi). HEV kan också ha allvarlig påverkan på seronegativa gravida kvinnor. octaplasLG skall därför endast ges till dessa patienter om starkt indicerat.

Lämplig vaccinering (t.ex. mot HAV och HBV) av patienter som regelbundet får läkemedel framställda av humant blod eller plasma bör övervägas.

Dessutom har ett steg för att eliminera prioner lagts till.

Blodgruppsspecifik administrering

Administrering av octaplasLG måste vara baserat på ABO-blodgruppsbestämning. I nödsituationer kan octaplasLG för blodgrupp AB betraktas som universalplasma eftersom den kan administreras till alla patienter oberoende av blodgrupp.

Patienterna skall vara under observation minst 20 minuter efter administrering.

Anafylaktiska reaktioner

Om anafylaktisk reaktion eller chock inträffar måste infusionen stoppas omedelbart. Behandlingen skall följa riktlinjerna för chockbehandling.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrik population

Några fall av hypokalcemi, möjligen på grund av citratbindning, har observerats under terapeutiskt plasmabyte i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8). Övervakning av joniserat kalcium rekommenderas under sådan användning av octaplasLG.

Interferens med serologiska tester

Passiv överföring av plasmakomponenter från octaplasLG (t.ex. β -humant koriongonadotropin, β -hCG) kan leda till missvisande laboratorieresultat hos mottagaren. Exempelvis har ett falskt positivt graviditetstest rapporterats till följd av passiv överföring av β -hCG.

Detta läkemedel innehåller högst 920 mg natrium per flaska, motsvarande högst 46 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner:

Interaktioner med andra läkemedel är inte kända.

Inkompatibiliteter:

- octaplasLG kan blandas med röda blodkroppar och trombocyter om ABO-kompatibilitet hos båda beredningarna iakttas.
- octaplasLG får inte blandas med andra läkemedel, eftersom inaktivering och utfällning kan inträffa.
- För att undvika koagulering får lösning som innehåller kalcium inte administreras i samma intravenösa infart som octaplasLG.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten av octaplasLG vid användning hos gravida har inte fastlagts i kontrollerade kliniska studier. Det är inte känt om octaplasLG kan påverka reproduktionsförmågan. Produkten skall därför ges till gravida och ammande kvinnor endast om alternativa behandlingar anses olämpliga.

Angående potentiell risk för överföring av parvovirus B19 och HEV, se avsnitt 4.4.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter ambulans infusion bör patienten vila en timme.

OctaplasLG har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I sällsynta fall kan överkänslighetsreaktioner observeras. Dessa är vanligen milda reaktioner av allergityp, som består av lokaliserad eller generaliserad urtikaria, hudrodnad, hudrodnad i ansiktet och klåda. Allvarligare former kan kompliceras av hypotension eller angioödem i ansiktet eller strupen. Om andra organsystem – de kardiovaskulära, respiratoriska eller gastrointestinala systemen – är involverade kan reaktionen betraktas som anafylaktisk eller anafylaktoid. Anafylaktiska reaktioner kan sätta in snabbt och vara allvarliga; symptomkomplexet kan inkludera hypotension, takykardi, bronkialsjasm, väsande andningsljud, hosta, dyspné, illamående, kräkning, diarré, buk- eller ryggsmärta. Allvarliga reaktioner kan leda till chock, svimning, andningssvikt och i mycket sällsynta fall till döden.

Hög infusionshastighet kan i sällsynta fall orsaka kardiovaskulära effekter som ett resultat av citrattoxicitet (sänkt joniserat kalcium), speciellt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Vid plasmabyte är symtom som beror på citrattoxicitet, som t.ex. trötthet, parestesi, tremor och hypokalcemi, sällsynta.

Följande biverkningar har identifierats under kliniska studier av octaplasLG och dess föregångare octaplas och deras användning efter godkännandet:

Frekvenser har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (går inte att uppskatta utifrån tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som identifierats för octaplas LG

Klassificering av organsystem*	Vanliga ($\geq 1/100$ till < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Blodet och lymfsystemet				hemolytisk anemi hemorragisk diates
Immunsystemet		anafylaktoid reaktion	överkänslighet	anafylaktisk chock anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar				ångest agitation rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		hypoestesi		yrsel parestesi
Hjärtat				hjärtstillestånd arytmi takykardi
Blodkärl				tromboembolism (LLT) hypotension hypertension cirkulationskollaps hudrodnad i ansiktet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hypoxi		andningssvikt pulmonell blödning bronkialspasm lungödem dyspné andningsstörning
Magtarmkanalen		kräkningar illamående		buksmärta
Hud och subkutan vävnad	urtikaria klåda			utslag (erytematösa) hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv				ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		pyrexia		bröstsmärta obehagskänsla i bröstet frossa lokaliserat ödem olustkänsla lokal reaktion vid administreringsstället
Undersökningar				positivt antikroppstest minskad syremättnad

Klassificering av organsystem*	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				transfusionsrelaterad cirkulationsöverbelastning citrattoxicitet hemolytisk transfusionsreaktion

*Denna tabell innehåller MedDRA Preferred Terms (PT) såvida ej annat anges.

LLT, MedDRA Lowest Level Term

Pediatrik population

Under plasmabytesprocedurer kan hypokalcemi observeras i den pediatrika populationen, särskilt hos patienter med leverfunktionsrubblningar eller vid hög infusionshastighet. Övervakning av joniserat kalcium (se avsnitt 4.4) rekommenderas under sådan användning av octaplasLG (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

- Höga doser eller hög infusionshastighet kan medföra hypervolemi/cirkulationsöverbelastning, lungödem och/eller hjärtsvikt.
- Hög infusionshastighet kan orsaka kardiovaskulära effekter som ett resultat av citrattoxicitet (sänkt joniserat kalcium), speciellt hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodsubstitut- och plasmaproteiner.

ATC-kod: B05A A.

Innehållet och fördelningen av plasmaproteiner i octaplasLG i den slutliga produkten är jämförbara med nivåerna i råmateriallets FFP, dvs. 45–70 mg/ml och de huvudsakliga plasmaproteinererna är alla inom referensområdena för friska blodgivare (se tabell 2).

Albumin står för 55 % (31 mg/ml) av det genomsnittliga totala proteininnehållet på 55 mg/ml medan nivåerna av immunglobulinklasserna G, A och M är 6,9, 1,4 och 0,4 mg/ml. SD-behandlingen och reningen minskar emellertid innehållet av lipider och lipoproteiner. Detta har ingen betydelse för octaplasLGs indikationer.

Tillverkningsprocessen jämnar ut variationerna mellan olika givare och bibehåller plasmaproteinererna i funktionellt tillstånd. Därför har octaplasLG samma kliniska aktivitet som en genomsnittlig FFP-enhet

från en enda givare men är mer standardiserad. Den slutliga produkten testas med avseende på koagulationsfaktorerna V, VIII och XI, och hämmarna protein C, protein S och plasmininhibitorn. Ett minimum på 0,5 IE/ml erhålls för var och en av de tre koagulationsfaktorerna, medan inhibitornivåerna är garanterat lika med eller högre än 0,7, 0,3 och 0,2 IE/ml. Fibrinogenhalten är mellan 1,5 och 4,0 mg/ml. Vid rutinframställning ligger alla kliniskt viktiga parametrar inom percentilerna 2,5–97,5 för FFP från en enskild givare, med undantag av plasmininhibitorn (även kallad α 2-antiplasmin) som ligger strax under (se tabell 2). octaplasLG uppvisar samma multimerstruktur hos von Willebrandfaktorn som normal plasma.

Tabell 2: Globala koagulationsparametrar och specifika koagulationsfaktorer och hämmare i octaplasLG

Parameter	octaplasLG Medel- \pm standard- avvikelse (n = 3)	Referens- område *
Aktiverad partiell tromboplastintid [s]	29 \pm 2	28-41
Protrombintid [s]	11 \pm 0	10-14**
Fibrinogen [mg/ml]	3,1 \pm 0,2	1,5-4,0**
Koagulationsfaktor II [IE/ml]	0,90 \pm 0,00	0,65-1,54
Koagulationsfaktor V [IE/ml]	0,90 \pm 0,00	0,54-1,45
Koagulationsfaktor VII [IE/ml]	1,13 \pm 0,06	0,62-1,65
Koagulationsfaktor VIII [IE/ml]	0,93 \pm 0,12	0,45-1,68
Koagulationsfaktor IX [IE/ml]	1,40 \pm 0,10	0,45-1,48
Koagulationsfaktor X [IE/ml]	1,03 \pm 0,06	0,68-1,48
Koagulationsfaktor XI [IE/ml]	0,80 \pm 0,00	0,42-1,44
Koagulationsfaktor XII [IE/ml]	1,00 \pm 0,04	0,40-1,52
Koagulationsfaktor XIII [IE/ml]	0,90 \pm 0,02	0,65-1,65
Antitrombin [IE/ml]	1,06 \pm 0,05	0,72-1,45
Heparin-kofaktor II [IE/ml]	1,18 \pm 0,06	0,65-1,35
Protein C [IE/ml]	1,03 \pm 0,06	0,58-1,64
Protein S [IE/ml]	0,67 \pm 0,06	0,56-1,68
von Willebrandfaktor ristocetin-kofaktor -aktivitet [IE/ml]	0,95 \pm 0,10	0,45-1,75
ADAMTS13 [#] -aktivitet [IE/ml]	0,92 \pm 0,03	0,50-1,10**
Plasminogen [IE/ml]	0,86 \pm 0,03	0,68-1,44
Plasmininhibitor ^{##} [IE/ml]	0,47 \pm 0,06	0,72-1,32

* Enligt [3,4] som baseras på test av 100 friska blodgivare och som definieras av percentilerna 2,5 och 97,5; eller ** enligt bipacksedeln i testkitet.

[3] Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K. Manufacture and characterization of a solvent/ detergent-treated human plasma. Vox Sang 1992; 63:178-185

ADAMTS-13 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Även kallat von Willebrandfaktor-klyvande proteas (VWFPCP).

Även kallat α_2 -antiplasmin.

Kliniska studier

Vid en oblandad, multicenter, postmarketing-studie undersöktes säkerheten, tolerabiliteten och effekten av octaplasLG hos 37 nyfödda/spädbarn (0 till 2 år), och 13 barn och ungdomar (>2 till 16 år). Fyrtio patienter hade hjärtkirurgi, 5 ortotopisk levertransplantation och 5 krävde ersättning av flera koagulationsfaktorer (4 av dessa patienter hade sepsis). Hos de 28 patienter som gavs bypassförberedande infusioner (samtliga ≤ 2 år gamla) var medeldosen 20,2 ml/kg. För 20 andra patienter var medeldosen av den första infusionen 16,5 ml/kg hos patienter ≤ 2 år och 12,7 ml/kg hos patienter >2 år. Det fanns inga rapporterade fall av hyperfibrinolys eller tromboembolism som bedömdes vara relaterade till behandling med octaplasLG. Resultaten från de hemostatiska tester som utfördes efter infusion med octaplasLG var inom de intervall som kan förväntas för patienter som kräver plasmainfusioner vid indikationer på blödning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

octaplasLG har liknande farmakokinetiska egenskaper som FFP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Virusinaktivering utförs med tri-n-butyl-fosfat (TNBP) och oktoxytol (Triton X-100). Dessa S/D-reagenser avlägsnas under reningsproceduren. Den maximala mängden TNBP och oktoxytol i slutprodukten är lägre än < 2 respektive < 5 mikrog/ml.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumdivätefosfatdihydrat

Citronsyramonohydrat

Fosforsyra

Glycin

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

- octaplasLG kan blandas med röda blodkroppar och trombocyter om ABO-kompatibilitet hos båda beredningarna iaktas.
- octaplasLG får inte blandas med andra läkemedel, eftersom inaktivering och utfällning kan inträffa.
- För att undvika koagulering får lösning som innehåller kalcium inte administreras i samma intravenösa infart som octaplasLG.

[4] Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. Vox Sang 1998; 74 (Suppl. I):219-223

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den beredda lösningen har påvisats under 8 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter beredning. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning.

Den beredda lösningen får inte frysas eller förvaras i kylskåp.
Delvis använda flaskor ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.
Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning octaplasLG innehåller:
9-14 g humant protein i en flaska (typ I-glas) med en propp (bromobutylgummi) och ett snäpplock
190 ml vätska (vatten för injektionsvätskor) i en påse
1 överföringsset
2 alkoholservetter
Förpackningsstorlek på 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte efter utgångsdatumet på etiketten.

Överför inte den beredda produkten tillbaka till påsen med vatten för injektionsvätskor (WFI).

Kontrollera alla komponenter (flaska, överföringsset, påse) för skador före användning. Använd inte skadade komponenter.

Instruktioner för användning och hantering samt destruktion

Läs alla anvisningar och följ dem noggrant!

Aseptisk teknik måste användas under det förfarande som beskrivs nedan.

Före beredning ska både pulvret (octaplasLG) och vätskan (WFI) värmas upp till rumstemperatur i oöppnade behållare.

Produkten bereds vanligtvis inom cirka 15 minuter vid rumstemperatur. Om pulvret inte är upplöst inom 30 minuter ska produkten kasseras.

Beredning

1. Beredning av octaplasLG ska ske vid rumstemperatur. Ta bort snäpplocket på pulverflaskan (octaplasLG) så att den mittersta delen av gummiproppen blir synlig. Desinficera gummiproppen med en alkoholservett och låt den torka.
2. Ta bort blisteret från överföringssetet och stäng klämman på överföringsslangen.
3. Ta bort den yttre förpackningen på WFI-påsen. Ta bort det blå skyddslocket från påsens utlopp. Vidrör inte gummiproppen på utloppet för att bibehålla steriliteten.

4. Anslut överföringssetet till pulverflaskan (octaplasLG) genom att perforera gummiproppen i mitten med spetsen. Öppna ventilen bredvid spetsen.
5. Anslut överföringssetet till WFI-påsen genom att trycka nålen igenom det blå utloppet.
6. Kontrollera att överföringssetet är ordentligt anslutet, håll/häng WFI-påsen vertikalt ovanför pulverflaskan och öppna klämman. WFI flödar automatiskt in i pulverflaskan (octaplasLG). Starta genom att varsamt snurra pulverflaskan under WFI-överföringen.
7. När överföringen är helt avslutad, ta bort spetsen från pulverflaskan och kassera överföringssetet och den tomma WFI-påsen.
8. Fortsätt att varsamt snurra pulverflaskan tills pulvret är helt upplöst. Skaka inte flaskan för att förhindra skumbildning. Vanligtvis ska pulvret vara helt upplöst inom cirka 15 minuter. Den beredda lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande. octaplasLG måste administreras som en intravenös infusion med ett ventilerat infusionsaggregat med ett filter för att ta bort eventuella kvarvarande partiklar. Kommersiellt tillgängliga ventilerade infusionsaggregat för transfusion av blodprodukt med ett integrerat filter med en porstorlek på 170-200 µm kan användas. Mer information om administrering av den beredda produkten finns i avsnitt 4.2 (Administreringsätt). Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40471

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.03.2023

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.12.2023