

## VALMISTEYHTEEN VETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octaplex 500 IU infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Octaplex 1000 IU infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Octaplex-valmiste koostuu ihmisen protrombiinikompleksia sisältävästä infuusiokuiva-aineesta ja liuottimesta liuosta varten. Valmisteen sisältö on teoriassa seuraava:

| Aine                                 | Octaplex 500 IU määrä / 20 ml:n injektiopullo (IU) | Octaplex 1000 IU määrä / 40 ml:n injektiopullo (IU) | Octaplex määrä, kun kuiva-aineeseen on lisätty injektionesteisiin käytettävä vesi (IU/ml) |
|--------------------------------------|--|---|---|
| <i>Vaikuttavat aineet</i>            |  |   |   |
| Ihmisen hyytymistekijä II            | 280–760  | 560–1520  | 14–38   |
| Ihmisen hyytymistekijä VII           | 180–480  | 360–960   | 9–24  |
| Ihmisen hyytymistekijä IX            | 500  | 1000  | 25  |
| Ihmisen hyytymistekijä X             | 360–600  | 720–1200  | 18–30   |
| <i>Lisäksi vaikuttavat ainesosat</i> |  |   |   |
| Proteiini C                          | 260–620  | 520–1240  | 13–31   |
| Proteiini S                          | 240–640  | 480–1280  | 12–32   |

Proteiinien kokonaismäärä injektiopullossa on 260–820 mg (500 IU injektiopullo) / 520–1640 mg (1000 IU injektiopullo). Valmisteen spesifinen aktiivisuus on  $\geq 0,6$  IU proteiinimilligrammaa kohti tekijän IX aktiivisuutena ilmaistuna.

Apuaineet, joilla tiedetään olevan vaikutusta: natrium (75–125 mg / 500 IU injektiopullo; 150–250 mg / 1000 IU injektiopullo), hepariini (100–250 IU / 500 IU injektiopullo; 200–500 IU / 1000 IU injektiopullo, mikä vastaa 0,2–0,5 IU/IU FIX).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Infuusiokuiva-aine on sinertävän valkoista.

Liuotin on kirkas ja väritön neste.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Verenvuodon hoito ja verenvuodon perioperatiivinen ehkäisy, jos potilaalla on hankinnainen, esimerkiksi K-vitamiiniantagonistihoidosta johtuva, protrombiinikompleksin hyytymistekijän puutos tai hän on saanut yliannoksen K-vitamiiniantagonisteja, jolloin puutos on korjattava

nopeasti.

- Verenvuodon hoito ja verenvuodon perioperatiivinen ehkäisy, jos potilaalla on K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden II ja X synnynnäinen puutos eikä puhdistettua spesifistä hyytymistekijävalmistetta ole saatavilla.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Seuraavat ovat yleisiä annostusohjeita. Hoito on aloitettava hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat hyytymishäiriön vaikeusasteesta, vuodon sijainnista ja määrästä sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annos ja annostiheys on laskettava kullekin potilaalle erikseen. Annosvälit on sovitettava sen mukaan, mikä eri protrombiinikompleksin hyytymistekijöiden puoliintumisaika verenkierrossa on (ks. kohtaa 5.2). Yksittäisen potilaan tarvitsemää annostusta ei voi selvittää muuten kuin määrittämällä säännöllisesti puuttuvan hyytymistekijän pitoisuus plasmassa tai tekemällä yleisiä protrombiinikompleksin määrityksiä (protrombiiniaika, INR) sekä seuraamalla jatkuvasti potilaan kliinistä tilaa.

Suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on tärkeää valvoa korvaushoitoa tarkasti tekemällä hyytymistestejä (määrittämällä tiettyjen hyytymistekijöiden pitoisuuksia ja/tai tekemällä yleisiä protrombiinikompleksin määrityksiä).

### **Verenvuoto ja sen perioperatiivinen ehkäisy K-vitamiiniantagonistihoidon aikana:**

Annos riippuu hoitoa edeltävästä INR-arvosta ja painosta. Seuraavassa taulukossa on mainittu likimääräiset annokset (yksikköä käyttövalmistusta liuosta painokiloa kohti).

| <b>Hoitoa edeltävä INR</b>                        | <b>2 – &lt; 4</b> | <b>4 – 6</b> | <b>&gt; 6</b> |
|---|-------------------|--------------|---------------|
| Octaplex-annos (tekijä IX -yksikköä†) / painokilo | 25                | 35           | 50            |

† Yksiköillä viitataan kansainvälisiin yksikköihin.

Annos perustuu enintään 100 kg:n painoon. Jos potilaan paino on yli 100 kg, suurin sallittu kerta-annos (IU tekijää IX) ei siis saa olla yli 2 500 IU INR-arvolla 2 – < 4, 3 500 IU INR-arvolla 4 – 6 ja 5 000 IU INR-arvolla > 6.

Lääke korjaa K-vitamiiniantagonistin aiheuttaman hemostaasin häiriön noin 6–8 tunniksi, mutta jos potilaalle annetaan samanaikaisesti K-vitamiinia, se alkaa yleensä vaikuttaa 4–6 tunnissa. Siksi ihmisen protrombiinikompleksia ei yleensä tarvitse antaa toista kertaa, jos potilaalle on annettu myös K-vitamiinia.

Koska nämä suositukset perustuvat kokeellisiin havaintoihin, ja toipuminen ja vaikutuksen kesto saattavat vaihdella, INR-arvoa on seurattava hoidon aikana.

### **Verenvuoto ja sen perioperatiivinen ehkäisy K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden II ja X synnynnäistä puutosta sairastavilla, ellei spesifistä hyytymistekijävalmistetta ole saatavilla:**

Laskettu hoitoannos perustuu siihen kokeelliseen havaintoon, että noin 1 IU tekijää II lisää tekijän II aktiivisuutta plasmassa 0,02 IU/ml ja 1 IU tekijää X tekijän X aktiivisuutta vastaavasti 0,017 IU/ml.

Annos ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) WHO:n kutakin tekijää koskevan standardin mukaisesti. Tietyn hyytymistekijän aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa

normaaliin plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kyseisen hyytymistekijän kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijän aktiivisuutta vastaa kyseisen hyytymistekijän määrää millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Esimerkiksi tarvittavan tekijä X -annoksen laskeminen perustuu siihen kokeelliseen havaintoon, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijää X painokiloa kohti lisää plasman tekijän X aktiivisuutta 0,017 IU/ml. Tarvittava annos määritetään seuraavaa kaavaa käyttäen:

**Tarvittava yksikkömäärä = paino (kg) x haluttu hyytymistekijä X:n aktiivisuuden lisäys (IU/ml) x 60**

missä 60 (ml/kg) on arvioidun korjautumisen korjauskerroin.

Tarvittava tekijän II annostus:

**Tarvittava yksikkömäärä = paino (kg) x haluttu hyytymistekijä II:n aktiivisuuden lisäys (IU/ml) x 50**

Jos tiedetään, paljonko kyseisen potilaan arvo on aiemmin korjautunut, laskelmat on tehtävä sen perusteella.

#### *Pediatriset potilaat*

Tietoja ei ole saatavilla Octaplex-valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille.

#### Antotapa

Octaplex annetaan laskimoon infuusionopeudella 0,12 ml/kg/min (noin 3 yksikköä/kg/min); enimmäisnopeus on 8 ml/min (noin 210 yksikköä/min). Infuusio annetaan aseptisesti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Allergia hepariinille tai hepariinin aiheuttama trombositopenia anamneesissa.
- IgA:n puutostila henkilöillä, joille on kehittynyt IgA:n vasta-aineita.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

Hoito on annettava hyytymishäiriöiden hoitoon erikoistuneen asiantuntijan ohjeiden mukaan.

Jos potilaalla on hankinnainen (esim. K-vitamiiniantagonistien käytöstä johtuva) K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijän puutos, Octaplex-valmistetta on syytä käyttää vain, jos protrombiinikompleksiarvon nopea korjaus on tarpeen, kuten suuren verenvuodon tai päivystysleikkauksen yhteydessä. Muissa tapauksissa riittää tavallisesti, kun K-vitamiiniantagonistin annosta vähennetään ja/tai annetaan K-vitamiinia.

Jos potilasta hoidetaan K-vitamiiniantagonistilla, taustalla voi olla liiallinen hyytymistäipumus, ja protrombiinikompleksitiivisten antaminen infuusiona voi pahentaa sitä.

Allergisen tai anafylaktisen reaktion sattuessa infuusio on heti lopetettava. Sokin sattuessa se hoidetaan tavalliseen tapaan.

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien infektioiden torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektion merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapoolaista, ja virusten tehokas inaktivointi ja eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä infektion vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B –virus (HBV) ja hepatiitti C –virus (HCV). Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä myös hepatiitti A –viruksen (HAV) ja parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan. Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava, jos potilas on raskaana (sikiön infektio), sairastaa immuunivajavuutta tai jos erytropoiesi on lisääntynyt (potilaalla on esim. hemolyyttinen anemia).

Asianmukaiset rokotukset (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ovat paikallaan, jos potilas saa säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmasta tehtyjä protrombiinikompleksivalmisteita.

Valmisteen nimi ja eränumero on syytä kirjata joka kerta, kun potilaalle annetaan Octaplex-valmistetta, että pystytään jäljittämään mitä erää potilas on saanut. Erityisesti jos synnynnäistä tai hankinnaista hyytymistekijän puutosta sairastavalle annetaan ihmisen protrombiinikompleksivalmisteita toistuvasti, tromboosin tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation vaara on olemassa. Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteita käytettäessä potilasta on tarkkailtava huolellisesti intravaskulaarisen koagulaation ja tromboosin merkkien ja oireiden varalta. Jos potilaalla on anamneesissa sepelvaltimotauti tai hänellä on joku maksasairaus, kyseessä on peri- tai postoperatiivinen tilanne, vastasyntynyt tai potilas, jolla on tavallista suurempi tromboembolisten tapahtumien tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski, hänen tilaansa on seurattava tarkasti tromboembolisten komplikaatioiden varalta. Kaikissa näissä tilanteissa hoidosta odotettava hyötyä on punnittava komplikaatoriskien nähdessä.

Octaplex-valmisteen käytöstä K-vitamiinin puutoksesta johtuvan perinataalisen verenvuodon hoitoon vastasyntyneillä ei ole tietoa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 75–125 mg natriumia per 500 IU:n injektio-pullo ja 150–250 mg natriumia per 1000 IU:n injektio-pullo, jotka vastaavat 3,8–6,3 %:a tai 7,5–12,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jos potilas sairastaa synnynnäistä K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijän puutosta, hänelle tulee mahdollisuuksien mukaan antaa juuri tarvittavaa hyytymistekijää.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ihmisen protrombiinikompleksivalmisteet neutraloivat K-vitamiiniantagonistien vaikutuksen, mutta yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tiedetä olevan.

Vaikutus biologisiin testeihin:

Jos suuria annoksia ihmisen protrombiinikompleksia saavalle potilaalle tehdään hepariinin vaikutukselle herkkiä hyytymistestejä, valmisteen sisältämä hepariini täytyy ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

Ihmisen protrombiinikompleksin käytön turvallisuutta ihmisellä raskauden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Eläinkokeet eivät sovi käytettäväksi arvioitaessa näiden valmisteiden turvallisuutta raskauden aikana, alkion tai sikiön kehityksen, synnytyksen tai syntymän jälkeisen kehityksen kannalta. Siksi ihmisen protrombiinikompleksia saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Korvaushoito voi aiheuttaa sen, että verenkiertoon syntyy vasta-aineita yhtä tai useampia ihmisen protrombiinikompleksin tekijöitä vastaan. Jos vasta-aineita syntyy, kliininen vaste on huono.

Allergisia tai anafylaktisia reaktioita saattaa esiintyä joissain harvoissa tapauksissa ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mukaan lukien vakavat anafylaktiset reaktiot.

Lämmönnousua saattaa esiintyä hyvin harvoin ( $\geq 1/10\ 000$ ).

Ihmisen protrombiinikompleksin annostelun jälkeen saattaa esiintyä tromboembolisia tapahtumia (ks. kohta 4.4).

Päänsärkyä saattaa esiintyä joskus harvoin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

##### Taulukoitu lista Octaplex-valmisteen haittavaikutuksista

Seuraava taulukko esitetään MedDRAn elinjärjestelmäluokan mukaisesti ja suositeltuja termejä käyttäen. Esiintyvyydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin, seuraavien esiintyvyydsuokkien mukaisesti: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRAn elinjärjestelmäluokka                 | Haittavaikutus                    | Esiintyvyys       |
|---|-----------------------------------|-------------------|
| Psyykkiset häiriöt                            | Ahdistuneisuus                    | melko harvinainen |
| Verisuonisto                                  | Syvä laskimotukos                 | yleinen           |
|   | Tromboosi                         | melko harvinainen |
|   | Kohonnut verenpaine               | melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | Keuhkoembolia                     | melko harvinainen |
|   | Bronkospasmi                      | melko harvinainen |
|   | Veriyskä                          | melko harvinainen |
|   | Nenäverenvuoto                    | melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Injektiokohdan kuumotus           | melko harvinainen |
| Tutkimukset                                   | Fibriinin D-dimeerin määrän nousu | melko harvinainen |
|   | Veren trombiinin määrän nousu     | melko harvinainen |
|   | Epänormaali maksan toiminta       | melko harvinainen |
| Vammat ja myrkytykset                         | Tromboosi laitteessa              | melko harvinainen |

Seuraavat haittavaikutukset on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä. Koska haittavaikutusten raportointi myyntiluvan myöntämisen jälkeen on vapaaehtoista ja kaikkien valmistetta käyttäneiden potilaiden määrä ei ole tiedossa, ei näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä voida arvioida uskottavasti.

|   |
|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i><br>Anafylaktinen sokki, yliherkkyys                     |
| <i>Hermosto</i><br>Vapina   |
| <i>Sydän</i><br>Sydämenpysähdys, takykardia                                       |
| <i>Verisuonisto</i><br>Verenkierron romahtaminen, epänormaalin matala verenpaine  |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i><br>Hengenahdistus, hengitysvajaus |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i><br>Pahoinvointi                                       |

|  |
|--|
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i><br>Nokkosihottuma, ihotulehdus           |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i><br>Vilunväristykset |

Octaplex sisältää hepariinia. Hepariini saattaa aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa äkillisen allergisen reaktion, jossa verihituleiden määrä vähenee alle 100 000/mikrol tai 50 % alkuarvosta (trombosytopenia tyyppi II). Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet allergista reaktiota hepariinista, reaktio saattaa ilmetä 6-14 päivän kuluessa siitä, kun hoito on aloitettu. Hepariinille yliherkkien potilaiden reaktio saattaa ilmetä muutaman tunnin kuluessa.

Octaplex-valmisteen käyttö tulee välittömästi lopettaa, jos allerginen reaktio ilmenee. Näillä potilailla ei voi jatkossakaan käyttää hepariinia sisältäviä valmisteita.

Turvallisuudesta tartuntojen kannalta on kerrottu kohdassa 4.4.

#### Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla Octaplex-valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Käytettäessä suuria annoksia ihmisen protrombiinikompleksivalmisteita on ilmennyt sydäninfarkteja, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, laskimotrombooseja ja keuhkoembolioita. Tämän vuoksi tromboembolisten komplikaatioiden ja disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation mahdollisuus on yliannostuksen yhteydessä tavallista suurempi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, hyytymistekijät IX, II, VII ja X yhdistelmävalmisteina. ATC-koodi: B02BD01.

Hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X syntyy maksassa K-vitamiinin vaikutuksesta, ja niitä kutsutaan yleensä protrombiinikomplekseiksi.

Tekijä VII on veren hyytymisen ulkoisen aktivaatitien käynnistävän aktiivisen seriiniproteaasitekijän VIIa tsymogeeni. Kudostekijän ja tekijän VIIa kompleksi aktivoi hyytymistekijöitä X ja IX, jolloin syntyy tekijöitä IXa ja Xa.

Hyytymiskaskadin edetessä protrombiini (tekijä II) aktivoituu ja muuttuu trombiiniksi. Trombiinin vaikutuksesta fibrinogeeni muuttuu fibriniiniksi, mikä johtaa hyytymän muodostumiseen. Normaali trombiinin muodostus on myös ratkaisevan tärkeää verihituleiden toiminnan kannalta osana primaarista hemostaasia.

Erillinen vaikea tekijän VII puute vähentää trombiinin muodostusta sekä aiheuttaa verenvuototaipumuksen, joka johtuu fibriinin muodostuksen ja primaarisen hemostaasin häiriöstä. Erillinen tekijän IX puute aiheuttaa yhden klassisista verenvuototaudeista (B-hemofilian). Erillinen tekijän II tai tekijän X puute on hyvin harvinaista, mutta vaikeana ne voivat aiheuttaa samantyyppisen verenvuototaipumuksen kuin klassisissa hemofilioissa.

Hankinnaista K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden puutetta ilmenee K-vitamiini-antagonisteja käytettäessä. Jos puute on vaikea, se aiheuttaa vaikean verenvuototaipumuksen, jolle ovat tyypillisiä retroperitoneaaliset ja aivoverenvuodot, eivät niinkään lihas- tai nivelvuodot. Myös vaikea maksan vajaatoiminta vähentää merkittävästi K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden määrää, ja siihen liittyy kliininen verenvuototaipumus, joka johtuu kuitenkin usein samaan aikaan ilmenevistä vähäisestä intravaskulaarisesta koagulaatiosta, pienistä verihutalemääristä, hyytymistä estävien tekijöiden puutteesta ja fibrinolyysin häiriöstä.

Ihmisen protrombiinikompleksin antaminen lisää K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden määrää plasmassa ja saattaa tilapäisesti korjata hyytymishäiriön, jos potilaalla on puutetta yhdestä tai useammasta siihen kuuluvista tekijöistä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Puoliintumisajat plasmassa:

| Hyytymistekijä | puoliintumisaika |
|----------------|------------------|
| Tekijä II      | 48–60 tuntia     |
| Tekijä VII     | 1,5–6 tuntia     |
| Tekijä IX      | 20–24 tuntia     |
| Tekijä X       | 24–48 tuntia     |

Koska Octaplex annetaan laskimoon, se on heti elimistön käytettävissä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikki prekliiniset tiedot, joilla katsotaan olevan merkitystä kliinisen turvallisuuden kannalta, on mainittu muissa valmisteyhteenvedon kohdissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Hepariini: 0,2–0,5 IU/IU FIX

Trinatriumsitraattidihydraatti

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käytön aikana kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamiseen tai käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.



## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauskoost:

Octaplex 500 IU

Pakkauksen sisältö:

- kuiva-aine (tyypin I lasisessa) injektiopullossa, joka on suljettu tulpalla (halobutyylikumia) ja korkilla (alumiinia).
- 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (tyypin I tai tyypin II lasisessa) injektiopullossa, joka on suljettu tulpalla (halobutyylikumia) ja korkilla (alumiinia).
- 1 Nextaro-siirtopakkaus.

Octaplex 1000 IU

Pakkauksen sisältö:

- kuiva-aine (tyypin I lasisessa) injektiopullossa, joka on suljettu tulpalla (halobutyylikumia) ja korkilla (alumiinia).
- 40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (tyypin I lasisessa) injektiopullossa, joka on suljettu tulpalla (halobutyylikumia) ja korkilla (alumiinia).
- 1 Nextaro-siirtopakkaus.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Luekaa kaikki ohjeet ja seurakaa niitä huolellisesti!

Seuraavat toimenpiteet tulee tehdä aseptisesti!

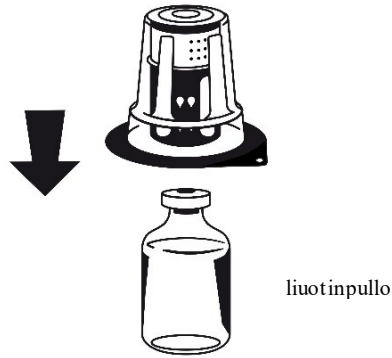
Aine liukenee nopeasti huoneenlämmössä. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisovaa. Älä käytä liuosta, joka on sameaa tai jossa on sakkaa. Ennen valmisteen antamista katso, ettei siinä ole hiukkasia eikä se ole värjäytynyt.

Liuottamisen jälkeen liuos tulee käyttää välittömästi.

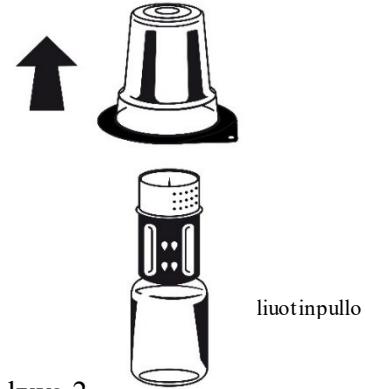
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Liuotusohjeet:

1. Anna suljetuissa injektiopulloissa olevien liuottimen (injektionesteisiin käytettävä vesi) ja infuusiokuiva-aineen tarvittaessa lämmitä huoneenlämpöiseksi. Tämä lämpötila tulee ylläpitää liuottamisen ajan.  
Jos vesihaudetta käytetään lämmittämiseen, injektiopullojen kumitulpat tai korkit eivät saa joutua kosketuksiin veden kanssa. Vesihaude ei saa olla 37 °C kuumempi.
2. Irrota kuiva-ainepullostasta ja liuotinpullostasta niiden irti napsautettavat korkit, ja desinfioi kummankin pullon kumitulppa asianmukaisesti.
3. Avaa Nextaro-pakkaus vetämällä suljin auki. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Poistamatta Nextaro-adapteria ulkopakkauksestaan aseta sen sininen osa liuotinpulloon vasten ja paina tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 1). Kiinnityksen yhteydessä osia ei saa kiertää! Pidä kiinni liuotinpullostasta ja poista varovaisesti Nextaro-laitteen pakkaus. Huolehdi siitä, että Nextaro jää kunnolla kiinni liuotinpulloon (kuva 2).

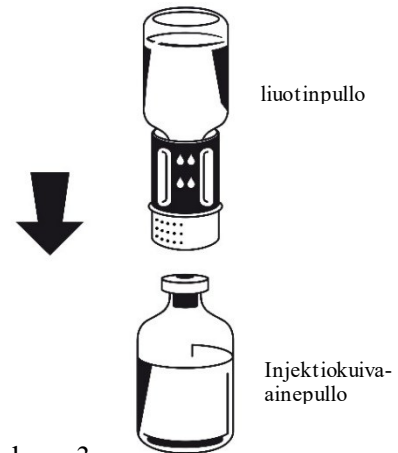


kuva 1



kuva 2

4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon Nextaro on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta Nextaro-liittimen valkoinen osa kuiva-ainepulloon (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 3). Kiinnityksen yhteydessä osia ei saa kiertää! Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.



kuva 3

5. Pidä molemmat injektio-pullot edelleen kiinni toisissaan ja pyöritä kuiva-ainepulloon varovasti, kunnes valmiste on liuennut. Octaplex liukenee nopeasti huoneenlämmössä värittömäksi tai sinertäväksi liuokseksi. Kierrä Nextaro irti (kuva 4).

Hävitä tyhjä liuotinpullo ja siinä oleva Nextaro-adapterin sininen osa.



kuva 4

Jos kuiva-aine ei liukene täydellisesti tai muodostuu sakkaa, älä käytä valmistetta.

#### Infuusio-ohjeet:

Varotoimenpiteenä potilaan pulssi tulee mitata ennen infuusiota ja infuusion aikana. Jos merkittävää pulssin nopeutumista havaitaan, infuusionopeutta tulee hidastaa tai annostelu tulee keskeyttää.

1. Kiinnitä yksi 20 ml:n (500 IU) tai 40 ml:n (1 000 IU) ruisku Nextaro-adapterin luer lock -portin valkoiseen osaan. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun. Kun liuos on siirretty, pidä ruiskun männästä tukevasti kiinni (ruisku edelleen ylösalaisin) ja irrota ruisku Nextaro-adapterista. Hävitä Nextaro sekä tyhjä injektio-pullo.

2. Desin fioi aiottu injektiokohta asianmukaisesti.
3. Anna liuos laskimoon infuusionopeudella 0,12 ml/kg/min (noin 3 yksikköä/kg/min); enimmäisnopeus on 8 ml/min (noin 210 yksikköä/min). Infuusio annetaan aseptisesti.

Ruiskuun ei saa päästä verta, jottei syntyisi fibriinihiyytymiä. Nextaro on tarkoitettu kertakäyttöön.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Octapharma AB  
112 75 Stockholm  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Octaplex 500 IU: 21938  
Octaplex 1000 IU: 32668

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Octaplex 500 IU:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 29.6.2007.  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 27.7.2008.

Octaplex 1000 IU:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 18.1.2016.  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 22.4.2020.

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.6.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octaplex 500 IU pulver och vätska till infusionsvätska, lösning  
Octaplex 1000 IU pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Octaplex tillhandahålls som pulver och vätska till infusionsvätska, lösning och innehåller humant protrombinkomplexkoncentrat. Octaplex innehåller nominellt:

| Innehållsämnets namn                     | Octaplex 500 IU<br>Mängd per 20 ml<br>injektionsflaska<br>(IU) | Octaplex 1000 IU<br>Mängd per 40 ml<br>injektionsflaska<br>(IU) | Octaplex<br>Mängd efter beredning<br>med vatten för<br>injektionsvätskor<br>(IU/ml) |
|--|--|---|---|
| <i>Aktiva substanser</i>                 |  |   |   |
| Human koagulationsfaktor II              | 280–760  | 560–1520  | 14–38   |
| Human koagulationsfaktor VII             | 180–480  | 360–960   | 9–24  |
| Human koagulationsfaktor IX              | 500  | 1000  | 25  |
| Human koagulationsfaktor X               | 360–600  | 720–1200  | 18–30   |
| <i>Ytterligare aktiva innehållsämnen</i> |  |   |   |
| Protein C                                | 260–620  | 520–1240  | 13–31   |
| Protein S                                | 240–640  | 480–1280  | 12–32   |

Det totala proteininnehållet per flaska är 260–820 mg (500 IU injektionsflaska) / 520–1640 mg (1000 IU injektionsflaska). Produktens specifika aktivitet är  $\geq 0,6$  IU/mg protein, uttryckt som faktor IX-aktivitet.

Hjälpämnen som har en känd verkan eller effekt: natrium (75–125 mg per 500 IU injektionsflaska; 150–250 mg per 1000 IU injektionsflaska), heparin (100–250 IU per 500 IU injektionsflaska; 200–500 IU per 1000 IU injektionsflaska motsvarande 0,2–0,5 IU/IU FIX).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är blåvitt.

Vätskan är klar och färglös.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av blödning och perioperativ blödningsprofylax vid förvärvad brist på protrombinkomplexets koagulationsfaktorer, såsom brist orsakad av behandling med vitamin K-

antagonister, eller vid överdosering av vitamin K-antagonister, när snabb korrigerig av bristen krävs.

- Behandling av blödning och perioperativ profylax vid medfödd brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna II och X, när specifika koagulationsfaktorprodukter inte finns att tillgå.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Endast allmänna doseringsriktlinjer ges nedan. Behandlingen bör sättas in under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar. Substitutionsbehandlingens dosering och duration avgörs av rubbningens svårighetsgrad, blödningens lokalisering och omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Dos och doseringsintervall skall beräknas individuellt för varje patient. Doseringsintervallen måste anpassas till att olika koagulationsfaktorer i protrombinkomplexet har olika halveringstid i plasma (se avsnitt 5.2). Individuella doseringsbehov kan endast fastställas på basis av regelbundna bestämningar av individuella plasmanivåer för koagulationsfaktorn i fråga, eller genom globala test på protrombinkomplexnivåerna (protrombintid, INR) och kontinuerlig monitorering av patientens kliniska tillstånd.

Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann monitorering av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalyser nödvändig (specifika koagulationsfaktoranalyser och/eller globala test på protrombinkomplexnivåerna).

### **Blödning och perioperativ blödningsprofylax under behandling med vitamin K-antagonist:**

Dosen avgörs av INR före behandling och kroppsvikt. I nedanstående tabell anges de ungefärliga doser (enheter/kg kroppsvikt av den färdigberedda produkten).

| <b>INR före behandling</b>                      | <b>2 -&lt; 4</b> | <b>4 - 6</b> | <b>&gt; 6</b> |
|---|------------------|--------------|---------------|
| Dos Octaplex (faktor IX-enheter†)/kg kroppsvikt | 25               | 35           | 50            |

† Enheter avser internationella enheter.

Dos baseras på kroppsvikt upp till men inte överstigande 100 kg. För patienter som väger mer än 100 kg ska den högsta enskilda dosen (IE faktor X) därför inte överskrida 2500 IE för ett INR på 2 - < 4, 3500 IE för ett INR på 4 - 6 och 5000 IE för ett INR på > 6.

Korrigerig av den vitamin K-antagonistinducerade rubbningen av hemostasen kvarstår i ungefär 6-8 timmar. Dock inträder effekterna av vitamin K, om det ges samtidigt, vanligtvis inom 4-6 timmar. Av den anledningen krävs vanligen inte upprepad behandling med humant protrombinkomplexkoncentrat när vitamin K har givits.

Då dessa rekommendationer är empiriskt grundade, och recovery och effektduration kan variera, är monitorering av behandlingen med INR-bestämningar nödvändig.

### **Blödning och perioperativ profylax vid medfödd brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna II och X, när specifik koagulationsfaktorprodukt inte finns att tillgå:**

Den beräknade dosering som krävs för behandling baseras på det empiriska fyndet att ungefär 1 IU av faktor II eller X per kg kroppsvikt höjer plasmaaktiviteten för faktor II eller X med 0,02 respektive 0,017 IU/ml.

Dosen för en specifik faktor uttrycks i internationella enheter (IU), vilka relateras till den aktuella WHO-standarden för varje faktor. Aktiviteten i plasma för en specifik koagulationsfaktor uttrycks

antingen som en procentandel (i förhållande till normal plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till den internationella standarden för den specifika koagulationsfaktorn). En internationell enhet (IU) koagulationsfaktoraktivitet är ekvivalent med kvantiteten i 1 ml normal humanplasma.

Exempelvis baseras beräkningen av den erforderliga doseringen av faktor X på det empiriska fyndet att 1 internationell enhet (IU) av faktor X per kg kroppsvikt höjer aktiviteten för X i plasma med 0,017 IU/ml. Den erforderliga dosen beräknas med hjälp av följande formel:

**Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad faktor X-höjning (IU/ml) x 60**

där 60 (ml/kg) är det reciproka värdet till uppskattad recovery.

Erforderlig dosering för faktor II:

**Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad faktor II-höjning (IU/ml) x 50**

Om recovery i det enskilda fallet är känd skall detta värde användas för beräkning.

#### *Pediatrik population*

Inga data finns tillgängliga om användning av Octaplex i den pediatrika populationen.

#### Administreringssätt

Octaplex ska administreras intravenöst med en hastighet på 0,12 ml/kg/min (~3 enheter/kg/min), upp till en högsta hastighet på 8 ml/min (~210 enheter/min), med aseptisk teknik.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd allergi mot heparin eller anamnes på heparininducerad trombocytopeni.
- Individer som har IgA-brist och konstaterade antikroppar mot IgA.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

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

Råd bör inhämtas från specialist med erfarenhet av behandling av koagulationsrubbningar.

Hos patienter med förvärvad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna (t.ex. inducerad av behandling med vitamin K-antagonister) skall Octaplex användas endast när snabb korrektion av protrombinkomplexnivåerna är nödvändig, exempelvis vid större blödning eller akutkirurgi. I andra fall är dosreduktion för vitamin K-antagonisten och/eller administrering av vitamin K vanligen tillräcklig.

Patienter som får en vitamin K-antagonist kan ha ett bakomliggande tillstånd av hyperkoagulabilitet, och infusion av protrombinkomplexkoncentrat kan förvärra detta.

Om allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ skulle inträffa skall infusionen stoppas omedelbart. Vid chock skall medicinsk standardbehandling vid chock sättas in.

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 infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19. Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi).

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som fått regelbunden/upprepad behandling med protrombinkomplexpreparat framställda ur human plasma.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Octaplex ges till en patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer. Det finns risk för trombos eller disseminerad intravasal koagulation när patienter, med antingen medfödd eller förvärvad brist, behandlas med humant protrombinkomplexkoncentrat, i synnerhet vid upprepad dosering. Patienter som får humant protrombinkomplexkoncentrat skall observeras noga med avseende på tecken eller symtom på intravasal koagulation eller trombos. På grund av risken för tromboemboliska komplikationer skall noggrann monitorering ske när man administrerar humant protrombinkomplexkoncentrat till patienter med anamnes på kranskärslsjukdom, till patienter med leversjukdom, till peri- eller postoperativa patienter, till nyfödda eller till patienter med risk för tromboemboliska händelser eller disseminerad intravasal koagulation. I var och en av dessa situationer skall de potentiella fördelarna av behandlingen vägas mot risken för dessa komplikationer.

Data saknas vad gäller användning av Octaplex vid perinatal blödning orsakad av vitamin K-brist hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller 75–125 mg (500 IU injektionsflaska) eller 150–250 mg (1000 IU injektionsflaska) natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,8–6,3 % eller 7,5–12,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Vid medfödd brist på någon av de vitamin K-beroende faktorerna ska specifik koagulationsfaktorprodukt användas, om sådan finns att tillgå.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Humana protrombinkomplexpreparat neutraliserar effekten av behandling med vitamin K-antagonist, men det finns inte några kända interaktioner med andra läkemedel.

Interferens med biologisk testning:

När man utför heparinkänsliga koagulationstest på patienter som får höga doser av humant protrombinkomplexkoncentrat, måste det heparin som tillförs som en beståndsdel i produkten tas med i beräkningen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Säkerheten vid användning av humant protrombinkomplexkoncentrat under graviditet och amning hos människa har inte fastställts. Djurstudier är inte lämpliga för bedömning av säkerheten med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Därför bör humant protrombinkomplexkoncentrat användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts om förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Substitutionsbehandling kan leda till bildning av cirkulerande antikroppar, som hämmar en eller flera av de humana protrombinkomplexfaktorerna. Om sådana hämmare uppträder kommer tillståndet att manifesteras sig som dåligt kliniskt svar.

Allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ, inklusive allvarliga anafylaktiska reaktioner, kan inträffa i sällsynta fall ( $> 1/10\ 000$ , till  $< 1/1\ 000$ ).

Höjning av kroppstemperaturen har observerats i mycket sällsynta fall ( $< 1/10\ 000$ ).

Det finns risk för tromboemboliska episoder efter administrering av humant protrombinkomplexkoncentrat (se avsnitt 4.4).

### Lista över biverkningar av Octaplex i tabellform

Tabellen som presenteras nedan är uppdelad enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet (klassificering av organsystem samt föredragen term). Frekvenserna har baserats på data från kliniska prövningar enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Organsystem enligt MedDRA¶                                  | Biverkning                         | Frekvens       |
|---|------------------------------------|----------------|
| Psyksiska störningar  | Ångest                             | Mindre vanliga |
| Blodkärl  | Djup ventrombos                    | Vanliga        |
|   | Blodpropp                          | Mindre vanliga |
|   | Hypertoni                          | Mindre vanliga |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Lungemboli                         | Mindre vanliga |
|   | Bronkialspasm                      | Mindre vanliga |
|   | Blodupphostning                    | Mindre vanliga |
|   | Näsblödning                        | Mindre vanliga |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Sveda vid injektionsstället        | Mindre vanliga |
| Undersökningar  | Förhöjt fibrin D-dimer             | Mindre vanliga |
|   | Förhöjt trombin i blodet           | Mindre vanliga |
|   | Onormal leverfunktion              | Mindre vanliga |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer      | Blodproppbildning i infusionsenhet | Mindre vanliga |

Följande biverkningar har rapporterats från användning av Octaplex efter marknadsintroduktion. Eftersom rapportering av biverkningar efter marknadsintroduktion är frivilligt och från en population av okänd storlek går det inte att tillförlitligt beräkna frekvensen av dessa reaktioner.

|  |
|--|
| <i>Immunsystemet</i><br>Anafylaktisk chock, överkänslighet |
|--|



|  |
|--|
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i><br>Tremor                          |
| <i>Hjärtat</i><br>Hjärtstillestånd, takykardi                                |
| <i>Blodkärl</i><br>Cirkulationssvikt, hypotoni                               |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i><br>Dyspné, andningssvikt      |
| <i>Magtarmkanalen</i><br>Illamående  |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i><br>Urtikaria, hudutslag                       |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i><br>Frossa |

Octaplex innehåller heparin. I sällsynta fall kan därför en plötslig allergi-inducerad reduktion av antalet trombocyter till under 100 000/µl eller 50 % av värdet före behandling förekomma (trombocytopeni typ II). Hos patienter som tidigare inte visat överkänslighet mot heparin kan minskningen i trombocyter inträffa 6–14 dagar efter behandlingsstart. Hos patienter med tidigare heparinöverkänslighet kan reduktionen inträffa inom ett par timmar.

Behandlingen med Octaplex måste avbrytas omedelbart hos patienter som uppvisar denna allergiska reaktion. De får i framtiden inte behandlas med läkemedel som innehåller heparin.

För säkerhetsaspekter i fråga om överförbara agens, se avsnitt 4.4.

#### Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga om användning av Octaplex i den pediatrika populationen.

#### 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](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Användning av höga doser av humana protrombinkomplexpreparat har kunnat sättas i samband med fall av hjärtinfarkt, disseminerad intravasal koagulation, ventrombos och lungemboli. Vid överdosering ökar därför risken för utveckling av tromboemboliska komplikationer eller disseminerad intravasal koagulation.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktor IX, II, VII och X i kombination.  
ATC-kod: B02BD01.

Koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, vilka syntetiseras i levern med hjälp av vitamin K, brukar kallas protrombinkomplexet.

Faktor VII är zymogen till det aktiva serinproteaset faktor VIIa, som deltar i vävnadsinitieringen av blodkoagulationen ("extrinsic pathway"). Vävnadsfaktorn (TF)/faktor VIIa-komplexet aktiverar koagulationsfaktorerna X och IX, varigenom faktorerna IXa och Xa bildas. I takt med att koagulationskaskaden fortgår, aktiveras protrombin (faktor II) och omvandlas till trombin. Genom trombinets verkan konverteras fibrinogen till fibrin och ett koagel börjar bildas. Den normala produktionen av trombin är också av vital betydelse för trombocytfunktionen, som ett led i den primära hemostasen.

Isolerad svår brist på faktor VII leder till minskad trombinbildning och blödningsbenägenhet beroende på försämrad fibrinbildning och försämrad primär hemostas. Isolerad brist på faktor IX är en av de klassiska hemofilisjukdomarna (hemofili B). Isolerad brist på faktor II eller faktor X är mycket sällsynt men i svår form orsakar detta en blödningsbenägenhet som liknar den som ses vid klassisk hemofili.

Förvärvad brist på de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna kan uppstå under behandling med vitamin K-antagonister. Om bristen blir allvarlig resulterar det i svår blödningsbenägenhet, som karakteriseras av retroperitoneala och cerebrala blödningar, snarare än muskel- och ledblödningar. Svår leversvikt resulterar också i markant sänkta nivåer av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och en klinisk blödningsbenägenhet, som dock ofta är komplex, beroende på en samtidigt pågående lågradig intravasal koagulation, låga trombocytvärden, brist på koagulationshämmare och störd fibrinolys.

Administrering av humant protrombinkomplexkoncentrat ger en ökning av plasmanivåerna för de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och kan temporärt korrigerar koagulationsrubningen hos patienter med brist på en eller flera av dessa faktorer.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intervall för halveringstider i plasma:

| Koagulationsfaktor | Halveringstid |
|--------------------|---------------|
| Faktor II          | 48–60 timmar  |
| Faktor VII         | 1,5–6 timmar  |
| Faktor IX          | 20–24 timmar  |
| Faktor X           | 24–48 timmar  |

Octaplex ges intravenöst och blir därför omedelbart tillgängligt i cirkulationen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för den kliniska säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i övriga delar i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Pulver:

Heparin: 0,2-0,5 IU/IU Faktor IX

Natriumcitrat (dihydrat)

Vätska: vatten till injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats upp till 8 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/rekonstitutionsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning brukarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningsstorlekar:

Octaplex 500 IU

En förpackning innehåller:

- pulver i injektionsflaska (typ I-glas) med propp (halobutylgummi) och avrivbar aluminiumkapsyl.
- 20 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaska (typ I-glas eller typ II-glas) med propp (halobutylgummi) och avrivbar aluminiumkapsyl.
- 1 överföringsset Nextaro®.

Octaplex 1000 IU

En förpackning innehåller:

- pulver i injektionsflaska (typ I-glas) med propp (halobutylgummi) och avrivbar aluminiumkapsyl.
- 40 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaska (typ I-glas) med propp (halobutylgummi) och avrivbar aluminiumkapsyl.
- 1 överföringsset Nextaro.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Läs igenom alla instruktionerna och följ dem noga!

Under förfarandet som beskrivs nedan måste aseptisk teknik upprätthållas!

Produkten bereds snabbt vid rumstemperatur. Lösningen skall vara klar eller lätt opalescent. Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller fällning. Färdigberedd produkt skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Efter beredning måste lösningen användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### Instruktioner för beredning:

1. Låt, om så är nödvändigt, vätskan (vatten för injektionsvätskor) och pulvret i de öppnade injektionsflaskorna anta rumstemperatur. Denna temperatur skall upprätthållas under beredningen.  
Om vattenbad används för uppvärmningen måste man vara försiktig så att inte vatten kommer i kontakt med gummipropparna eller locken på injektionsflaskorna. Vattenbadets temperatur får inte överstiga 37 °C.
2. Avlägsna snäpplocket från injektionsflaskan med pulver respektive den med vätska och desinficera gummipropparna på lämpligt sätt.
3. Dra av locket från Nextaro:s ytterförpackning. Placera flaskan med vätska på en plan yta och håll i den stadigt. Utan att ta av ytterförpackningen, placera den blåa delen av Nextaro på toppen av flaskan med vätska och tryck den stadigt neråt tills den knäpper på plats (bild 1). Vrid inte samtidigt! Håll i flaskan med vätska och avlägsna försiktigt ytterförpackningen från Nextaro. Var noga med att lämna Nextaro ordentligt fäst till flaskan med vätska (bild 2).

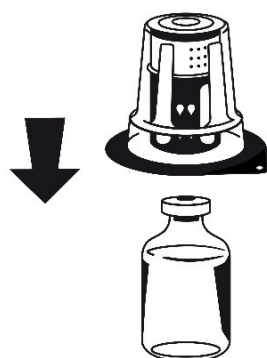


Bild 5

Injektionsflaska  
med vätska

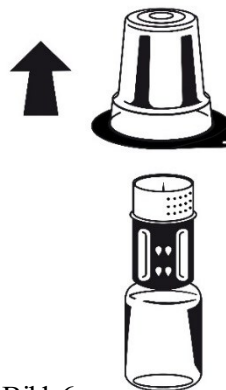


Bild 6

Injektionsflaska  
med vätska

4. Placera flaskan med pulvret på en plan yta och håll i den stadigt. Tag flaskan med vätska med Nextaro på och vänd den uppochner. Placera den vita delen av Nextaro-kopplingen på flaskan med pulvret och tryck den stadigt neråt tills den knäpper på plats (bild 3). Vrid inte samtidigt! Vätskan flyter in i pulverflaskan av sig själv.

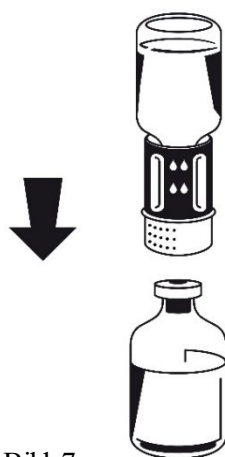


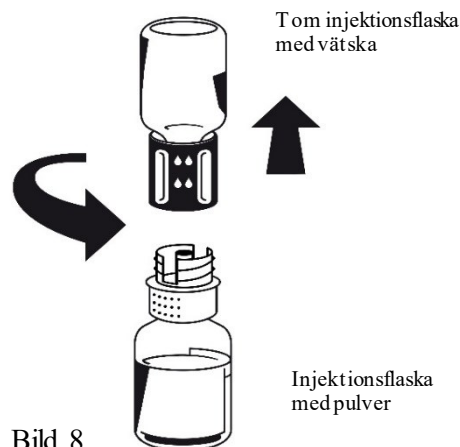
Bild 7

Injektionsflaska  
med vätska

Injektionsflaska  
med pulver

5. Vrid varsamt flaskan med pulver, medan flaskan med lösning fortfarande sitter kvar, tills pulvret löst sig. Octaplex löser sig vid rumstemperatur snabbt till en färglös till lätt blå lösning. Skruva isär Nextaro i två delar (bild 4).

Kassera den tomma flaskan med vätska tillsammans med den blåa delen av Nextaro.



Om pulvret inte löser upp sig helt eller ett aggregat bildas skall beredningen inte användas.

#### Instruktioner för infusion:

Som försiktighetsåtgärd skall patientens pulsfrekvens mätas före och underinfusionen. Om en markant ökning av pulsfrekvensen inträffar måste infusionshastigheten minskas eller administreringen avbrytas.

1. Fäst en 20 ml (500 IU) eller 40 ml (1000 IU) spruta i luerlock-kopplingen på den vita delen av Nextaro. Vänd flaskan med sprutan upp och ned och drag upp lösningen i sprutan. När lösningen är överförd till sprutan, håll stadigt i sprutans kolv med sprutan fortfarande uppochnen och avlägsna sprutan från Nextaro. Kassera Nextaro och den tomma flaskan.
2. Desinfektera det utsedda injektionsstället på lämpligt sätt.
3. Injicera lösningen intravenöst med en hastighet på 0,12 ml/kg/min (~3 enheter/kg/min), upp till en högsta hastighet på 8 ml/min (~210 enheter/min) med aseptisk teknik.

Inget blod får sugas in i sprutan beroende på risken för bildning av fibrinkoagel. Nextaro är endast för engångsbruk.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Octapharma AB  
112 75 Stockholm  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Octaplex 500 IU: 21938

Octaplex 1000 IU: 32668

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

### Octaplex 500 IU:

Datum för det första godkännandet: 29.6.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 27.7.2008

### Octaplex 1000 IU:

Datum för det första godkännandet: 18.1.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 22.4.2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.6.2024