

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCTANINE 100 IU/ml, 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
OCTANINE 100 IU/ml, 1 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

OCTANINE 100 IU/ml, 500 IU on injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten, yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU ihmisen veren hyytymistekijää IX.

Valmiste sisältää noin 100 IU/ml ihmisen veren hyytymistekijää IX, kun se on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (Ph. Eur).

OCTANINE 100 IU ml, 1 000 IU on injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten, yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1 000 IU ihmisen veren hyytymistekijää IX.

Valmiste sisältää noin 100 IU/ml ihmisen veren hyytymistekijää IX, kun se on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (Ph. Eur).

OCTANINE on valmistettu ihmisten luovuttamasta plasmasta.

Teho (IU) määritetään käyttäen Euroopan farmakopean hyytymistestiä, verrattuna Maailman terveysjärjestön (WHO) kansainväliseen standardiin. OCTANINE-valmisteen spesifinen aktiiviteetti on noin 100 IU/mg proteiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettuja vaikutuksia

OCTANINE 500 IU-lääkevalmisteen injektiopullo sisältää korkeintaan 69 mg natriumia ja OCTANINE 1 000 IU -lääkevalmisteen injektiopullo sisältää korkeintaan 138 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai vaalean keltaista, mahdollisesti helposti hajoava paakku.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Verenvuotojen hoito ja ehkäiseminen hemofilia B -potilailla (synnynnäinen hyytymistekijä IX -puutos).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Aiemmin hoitamattomat potilaat

OCTANINE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Hoidon seuranta

Hoidon aikana neuvotaan käyttämään sopivaa tekijä IX -pitoisuuden määritystä ohjaamaan annettavaa annosta ja infuusiotiheyttä. Yksittäisten potilaiden vaste tekijälle IX voi vaihdella aiheuttaen poikkeavia puoliintumisaikoja ja saantoja. Painoon perustuvaa annosta saatetaan joutua muuttamaan ali- tai ylipainoisille potilaille. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä on tarkka korvaushoidon seuranta koagulaatioanalyysin (plasman tekijä IX -aktiivisuus) avulla välttämätöntä.

### Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä IX -puutoksen vakavuudesta, vuodon vaikeusasteesta ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annosteltavien tekijä IX -yksiköiden määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat peräisin voimassa olevasta tekijä IX -valmisteista koskevasta WHO:n standardista. Tekijä IX -aktiivisuus plasmassa kerrotaan joko prosentteina (verrattuna normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (verrataan plasman tekijä IX:n kansainväliseen standardiin). Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä IX -aktiivisuutta vastaa tekijän IX määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisplasmaa.

### Tarpeenmukainen hoito

Tarvittavan tekijä IX -annoksen määrän laskeminen perustuu tehtyihin havaintoihin, joiden mukaan 1 kansainvälinen yksikkö (IU) tekijää IX kehon painokiloa kohden kohottaa plasman tekijä IX -aktiivisuutta 1 %:lla.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

**Tarvittava yksikkömäärä = kehon paino (kg) x haluttu tekijän IX nousu (%)(IU/dl) x 0,8**

Tarvittava annos ja antotiheys on aina sovitettava yksilöllisesti potilastapauksen ja kliinisen vasteen mukaan.

Seuraavissa verenvuototapauksissa tekijä IX -aktiivisuus ei saisi laskea alle annettujen plasma-aktiivisuustasojen (prosentteina normaalista) vastaavana ajanjaksona. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää ohjeena annostukselle verenvuoto- ja leikkaustapauksissa:

<b>Vuodon määrä / leikkaustyyppi</b>	<b>Vaadittava tekijä IX -taso (%) (IU/dl)</b>	<b>Annostiheys (tuntia) / hoidon kesto (päiviä)</b>
<b>Verenvuoto</b>		
Tuore nivelvuoto, lihasvuoto tai vuoto suussa.	20–40	Toistetaan 24 tunnin välein. Vähintään 1 päivä, jatketaan kunnes vuoto on kivun perusteella indikoituna helpottanut tai haava parantunut.
Laajempi nivelvuoto, vuoto lihaksessa tai verenpurkauma	30–60	Infuusio toistetaan 24 tunnin välein 3–4 päivän ajan tai pidempään kunnes kipu ja akuutti vaiva on helpottanut.
Henkeä uhkaavat verenvuodot.	60–100	Infuusio toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes vaara on ohi.
<b>Leikkaus</b>		
<i>Pienempi leikkaus</i> mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 päivä, kunnes haava on parantunut
<i>Suurempi leikkaus</i>	80–100 (pre- ja postoperatiivisesti)	Infuusio annetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava paranee riittävästi, sen jälkeen hoitoa jatketaan vähintään 7 päivää, jotta tekijä IX -aktiivisuus saadaan pysymään 30–60 %:ssa (IU/dl).

### Estohoito

Pitkäaikaisessa vuotoja ehkäisevässä hoidossa vaikeaa hemofilia B:tä sairastaville potilaille tavalliset annokset ovat 20–40 IU tekijää IX kehon painokiloa kohden 3–4 päivän välein. Joissakin tapauksissa, erityisesti nuoremmille potilaille, voivat tiheimmät annosvälit tai suuremmat annokset olla tarpeen.

### Jatkuva infuusio

Tietoa ei ole olemassa tarpeeksi, jotta jatkuvaa OCTANINE-infusiota voitaisiin suositella käytettäväksi leikkauksen aikana.

### Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, joka tehtiin 25:llä alle 6-vuotiaalla lapsella, keskiarvoannos, joka annosteltiin altistuspäivää kohti, oli samanlainen verenvuotojen ehkäisyssä ja verenvuotojen hoidossa, s.o. 35-40 IU/kg.

### Antotapa

Laskimoon.

Suosittelavaa on, että annostelunopeus ei ylitä 2–3 ml/minuutti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva allergia, joka liittyy trombosyyttien vähenemiseen hepariinihoidon aikana (II tyypin hepariinin indusoima trombosytopenia [HIT]).

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

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yliherkkyys

Allergistyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia OCTANINE-valmisteella. Valmiste sisältää jäämiä ihmisen muistakin proteiineista kuin tekijästä IX ja hepariinista. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita tulee neuvoa lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaita tulee informoida yliherkkyysreaktion varhaisista merkeistä, joita ovat nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, ahdistus rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotonia ja anafylaksia.

- Sokin hoidossa noudatetaan voimassa olevia sokin hoitoa koskevia standardeja.

### Inhibiittorit

Toistuvan ihmisen hyytymistekijä IX -valmisteilla hoitamisen jälkeen potilailta tulisi seurata neutralisoivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostumista. Niiden määrää tulisi mitata Bethesda-yksiköillä (BU) käyttäen sopivaa biologista testausta.

Kirjallisuudesta löytyy raportteja, jotka osoittavat, että tekijän IX inhibiittoreiden ja allergisten reaktioiden välillä on yhteys. Potilailta, joille on tullut allerginen reaktio, on tutkittava inhibiittoreiden esiintyminen. On huomioitava, että potilailla, joilla on tekijän IX inhibiittoreita, saattaa olla suurentunut anafylaksiariski, joka liittyy toistuviin tekijä IX -hoitoihin.

Tekijä IX -valmisteilla olevan allergisen reaktion riskin takia tekijän IX -alkuannostelu on toteutettava lääketieteellisessä seurannassa hoitavan lääkärin arvioinnin mukaisesti, jolloin asianmukainen lääketieteellinen hoito allergisen reaktion varalle on olemassa.

### Tromboembolia

Koska tromboottisten komplikaatioiden riski on mahdollinen, on tämän valmisteen annosteluun liitettävä kliininen seuranta, johon kuuluu tarvittava biologinen testaus varhaisten tromboottisten komplikaatioiden ja hyytymistekijöiden kulumisesta johtuvan hyytymissairaudesta varalta, kun valmistetta annetaan maksasairauspotilaille, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille tai tromboottisen riskin omaaville potilaille tai DIC-potilaille. Kaikissa näissä tapauksissa on punnittava OCTANINE-valmisteella saavutettu hyöty näiden komplikaatioiden aiheuttamaa riskiä vastaan.

### Sydän- ja verisuonitapahtumat

Potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tekijä IX -korvaushoito saattaa lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

### Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos keskuslaskimokatetrin (CVAD) käyttö on tarpeen, on otettava huomioon CVAD:hen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrin laittokohdan tromboosin, riski.

### Siirtyvät aineet

Standarditoimenpiteisiin verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvien infektioiden estämiseksi kuuluu luovuttajien valinta, spesifisten infektiomarkkereiden testaaminen yksittäisiltä luovuttajilta ja plasmaeristä ja tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttöönotto virusten inaktivoimiseksi/ poistamiseksi. Tästä huolimatta, ihmisen verestä tai plasmasta tehtyä lääkevalmistetta annettaessa, ei voida täysin sulkea pois infektiivien aineiden siirtymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja. Nämä toimenpiteet on todettu tehokkaiksi vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV) ja ei-vaipallinen hepatiitti A -virus (HAV).

Nämä toimenpiteet tehoavat vain rajoitetusti ei-vaipallisiin viruksiin kuten parvovirukseen B 19. Parvovirus B 19 -infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) ja immuunipuutospotilaille tai erytropoieesipotilaille (esim. hemolyyttinen anemia). Potilaille, joille annetaan säännöllisesti / toistuvasti ihmisen plasmasta saatua tekijä IX -konsentraattia, tulisi harkita asianmukaisia rokotuksia (hepatiitti A ja B).

#### Potilaat, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota

OCTANINE 500 IU-lääkevalmistein injektio-pullo sisältää korkeintaan 69 mg natriumia, joka vastaa 3,45 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta (2 g) aikuisille, ja OCTANINE 1 000 IU-lääkevalmistein injektio-pullo sisältää korkeintaan 138 mg natriumia, joka vastaa 6,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta (2 g) aikuisille. Potilaiden, joilla on ruokavaliion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

#### Pediatriset potilaat

Annetut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

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

Mitään yhteisvaikutuksia ihmisen hyytymistekijä IX-valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välillä ei ole raportoitu.

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

Eläimillä ei ole tehty reproduktiotutkimuksia tekijällä IX. Koska hemofilia B:tä esiintyy harvoin naisilla, ei tekijän IX käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ole kokemuksia. Tekijää IX tulee taten käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain jos se on välttämätöntä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

OCTANINE-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyso- tai allergisia reaktioita (joihin voi liittyä angioedeemaa, polttelua ja kirvelyä infuusiokohdassa, kylmänvärityksiä, kuumotusta, yleistynyttä urtikariaa, päänsärkyä, nokkosihottumaa, hypotoniaa, uneliaisuutta, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, rinnan ahdistusta, pistelyä, oksentelua, hengityksen vinkumista) on havaittu harvoin. Joissakin tapauksissa nämä reaktiot saattavat johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Joissakin tapauksissa nämä reaktiot ovat edenneet vaikeaan anafylaksiaan ja ne ovat ilmenneet liittyen läheisesti tekijä IX-inhibiittoreiden muodostumiseen (ks. myös kohta 4.4). Nefroottista syndroomaa on raportoitu immuunivasteen induktiopyrkimyksen seurauksena hemofilia B-potilailla, joilla on tekijän IX inhibiittoreita ja jotka ovat saaneet allergisen reaktion.

Harvoin on havaittu kehon lämmön nousua.

Hemofilia B-potilaat voivat kehittää neutralisoivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijälle IX. Jos tällaisia inhibiittoreita ilmenee, tila ilmenee riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen hoitokeskukseen. Tutkimuksessa, joka tehtiin 25:llä hemofilia B:tä sairastavalla lapsella, joista kuutta potilasta ei ollut aikaisemmin hoidettu, OCTANINE-valmistein altistuspäivien keskiarvo oli 38 (vaihteluväli 8–90). Kaikilla potilailla oli tekijä IX inhibiittoritaso <0,4 BU. Inhibiittoreita ei havaittu tutkimuksen aikana.

Tromboemboolian riski on mahdollinen tekijä IX-valmisteiden antamisen jälkeen ja riski on suurempi matalamman puhtausasteen valmisteilla. Matalamman puhtausasteen tekijä IX-valmistein käyttöön on liitetty sydäninfarkteja, disseminoitua intravaskulaarista koagulaatiota, laskimotromboosia ja keuhkoembooliaa. Hyvin puhdistetun tekijä IX-valmistein käyttöön on harvoin liittynyt näitä haittavaikutuksia.

Siirtyvien aineiden turvallisuus: ks. kohta 4.4.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Yleisyys on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen (□ 1/10), yleinen (□ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (□ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (□ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-luokitus elinjärjestelmittäin	Haittavaikutukset	
	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys	anafylaktinen shokki
Verisuonisto		tromboembolinen tapahtuma*
Munuaiset ja virtsatiet		nefroottinen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		hepariinin indusoima trombosytopenia pyreksia
Tutkimukset		tekijä IX vasta-aine positiivinen

\* MedDRA alimman tason termi (lowest level term LLT)

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Johtuen valmisteen sisältämästä hepariinin määrästä voidaan harvoissa tapauksissa havaita äkillistä allergian indusoimaa verihituleiden vähenemistä alle 100 000 / mikrolitra tai 50 % lähtömäärästä (tyypin II trombosytopenia). Potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole olleet yliherkkiä hepariinille, tämä trombosyyttien väheneminen voi ilmetä 6–14 päivää hoidon aloittamisen jälkeen. Potilailla, jotka aikaisemminkin ovat olleet yliherkkiä hepariinille, väheneminen voi tapahtua muutaman tunnin kuluttua hoidon jälkeen.

Tähän vaikeampimuotoiseen verihituleiden vähenemiseen voi liittyä tai sitä voi seurata valtimo- ja laskimotromboosi, tromboembolia, vaikea hyytymishäiriö (konsumptiivinen koagulopatia), ihonekroosi injektioalueella, kirpun pureman kaltainen verenvuoto (pienistä verenpurkaumista aiheutuva mustelma), purppura ja tervamaiset ulosteet. Jos spesifisiä allergisia reaktioita havaitaan, OCTANINE-injektio on lopettava välittömästi. Potilasta tulee neuvoa välttämään tulevaisuudessa kaikkia hepariinia sisältäviä valmisteita. Tämän harvoin esiintyvän hepariinin aiheuttaman verihitulevaikutuksen takia potilaiden verihituleiden määrää on seurattava tarkoin, erityisesti hoidon alussa.

### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vakavuuden oletetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

### 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

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyytymistekijä IX, ATC-koodi: B02BD04

Hyytymistekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 68 000 daltonia. Se on K-vitamiinista riippuvainen hyytymistekijä ja se muodostuu maksassa. Tekijä IX aktivoituu tekijä XI:n vaikutuksesta sisäisessä hyytymistiessä ja tekijä VII/kudostekijäkompleksin vaikutuksesta ulkoisessa hyytymistiessä. Aktivoitu tekijä IX, yhdessä aktivoituneen tekijä VIII:n kanssa, aktivoi tekijä X:n. Aktivoitu tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuntaa sitten fibrinogeenin fibriniiksi, ja hyytymä muodostuu.

Hemofilia B on sukupuoleen liittyvä perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu alentuneista tekijä IX -pitoisuuksista ja aiheuttaa runsasta verenvuotoa nivelissä, lihaksissa tai sisäelimeissä, joko spontaanisti tai onnettomuuden tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidolla lisätään plasman tekijä IX -pitoisuuksia, jolloin tekijän puutos korjaantuu tilapäisesti ja vuototaipumus korjaantuu.

#### Pediatriset potilaat

25:llä alle 6-vuotiaalla lapsella tehtiin tutkimus. Heistä kuutta potilasta ei ollut aikaisemmin hoidettu. Kun OCTANINE-valmistetta oli annettu > 25 IU/kg kehon painokiloa kohden saantoa tutkittiin hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden ajan ja 12–24 kuukauden kuluttua. Saadun lisäyksen laskettiin olevan  $0,8 \pm 1,4$  %/IU/kg ensimmäisellä mittauksella ja  $0,9 \pm 1,3$  %/IU/kg toisella mittauksella (geometrisen keskiarvo  $\pm$  s.d., yksivaiheinen määritys, todellinen teho).

### 5.2 Farmakokineetiikka

Eräässä OCTANINE-valmisteella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 13 yli 12-vuotiasta (keski-ikä 28 vuotta, vaihteluväli 12–61 vuotta) hemofilia B -potilasta, on saatu seuraavia tuloksia:

N=13	Mediaani	Keskiarvo	SD*	Minimi	Maksimi
Saatu lisäys [IU/dl]/[IU/kg]	1,2	1,3	0,5	0,8	2,4
AUC* <sub>norm</sub> (IU x dl <sup>-1</sup> x h x IU <sup>-1</sup> x kg)	32,4	37,7	13,0	24,5	64,0
Puoliintumisaika (h)	27,8	29,1	5,2	22,0	36,8
MRT* (h)	39,4	40,0	7,3	30,2	51,6
Clearance (ml x h <sup>-1</sup> x kg)	3,1	2,9	0,9	1,6	4,1

\*AUC = area under the curve

\*MRT = jäännösajan keskiarvo

\*SD = keskihajonta

Saatu lisäys testattiin myös toisessa tutkimuksessa. Kaikkien saantojen meta-analyysi (n=19) osoitti keskimääräiseksi saannoksi 1,1 [IU/dl]/[IU/kg].

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihmisen veren hyytymistekijä IX (konsentraatista) on normaali plasman osa ja toimii kuten endogeeninen tekijä IX.

Rajallinen määrä eläinkokeita ei ole osoittanut muita riskejä valmisteyhteenvedon muissa kappaleissa mainittujen riskien lisäksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine:

Hepariini  
Natriumkloridi  
Natriumsitraatti  
Arginiinihydrokloridi  
Lysiinihydrokloridi

#### Liuotin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Annostelussa saa käyttää ainoastaan mukana olevaa injektio/infuusiolaitetta, koska ihmisen hyytymistekijän IX adsorboituminen joidenkin injektio/infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Käytön aikana biokemiallisen ja fysikaalisen vakauden on osoitettu olevan 72 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi olla enempää kuin 8 tuntia 25 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

OCTANINE-pakkaus koostuu kahdesta pahvirasiasta, jotka on liitetty toisiinsa muovikalvolla.

OCTANINE 100 IU/ml, 500 IU:

Rasia 1: Kuiva-aine 30 ml injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja painokorkki (alumiinia); pakkausseloste.

+

Rasia 2: 5 ml liuotinta (injektionesteisiin käytettävää vettä) injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasia), jossa on tulppa (klorobutyli- tai bromobutylikumia) ja painokorkki (alumiinia).

OCTANINE 100 IU/ml, 1 000 IU:

Rasia 1: Kuiva-aine 30 ml injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja painokorkki (alumiinia); pakkausseloste.

+



Rasia 2: 10 ml liuotinta (injektioneesteisiin käytettävää vettä) injektiopullossa (tyypin I tai tyypin II lasia), jossa on tulppa (halobutyylilikumia) ja painokorkki (alumiinia).

Rasia 2 sisältää myös seuraavat lääketieteelliset apuvälineet:

- 1 välineistö laskimonsisäistä injektiota varten (1 siirtolaite, 1 infuusiovälineistö, 1 kertakäyttöinen ruisku)
- 2 desinfiointipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

**Lue kaikki ohjeet ja noudata niitä huolellisesti!**

**Koko alla kuvatun työvaiheen aikana tulee säilyttää steriiliys!**

Älä käytä OCTANINE-valmistetta etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Tarkista käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste ennen sen antamista silmämääräisesti ja varmista, ettei siinä ole näkyviä hiukkasia eikä värimuutoksia.

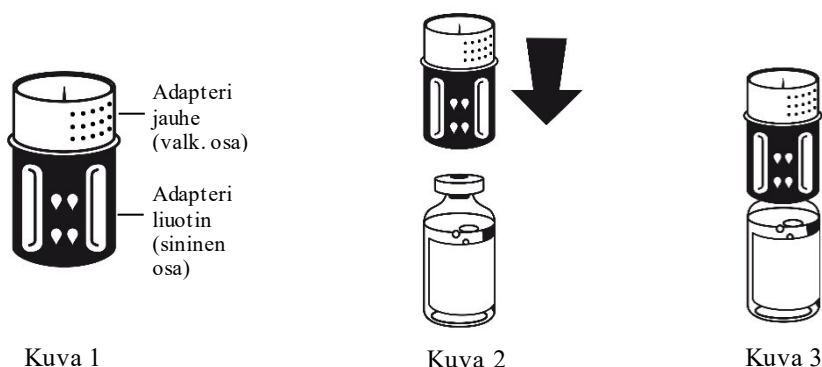
Ruiskussa olevan liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman läpikuultavaa. Älä käytä liuoksia, jotka ovat sameita tai joissa on hiukkasia.

Valmis liuos on käytettävä välittömästi mikrobikontaminaation välttämiseksi.

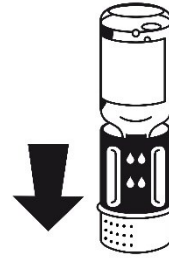
Käytä ainoastaan mukana olevia infuusiovälineitä. Muiden injektio/infuusiolaitteiden käyttö saattaa lisätä riskejä ja aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

**Ohjeet liuoksen valmistamiseksi:**

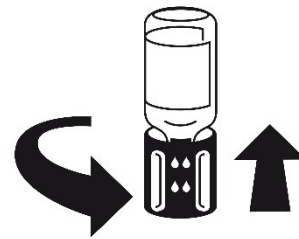
1. Älä käytä valmistetta heti jääkaapista ottamisen jälkeen. Anna liuottimen ja kuiva-aineen lämmetä suljetuissa injektiopulloissa huoneenlämpöisiksi.
2. Irrota repäisykorkit molemmista injektiopulloista ja puhdista kummankin pullon kumitulppa pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Siirtolaite on esitetty kuvassa 1. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Ota siirtolaite ja käännä se ylösalaisin. Aseta sen sininen osa liuotinpulloa vasten ja paina tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuvat 2+3). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa.



4. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle alustalle ja pidä siitä tukevasti kiinni. Käännä liuotinpullo, johon siirtolaite on kiinnitetty, ylösalaisin. Aseta valkoinen osa kuiva-ainepulloon (jauhe) vasten ja paina lujasti, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 4). Älä väännä osia kiinnittäessäsi niitä toisiinsa. Liuotin valuu automaattisesti kuiva-ainepulloon.



5. Pidä molemmat injektiopullot edelleen kiinni toisissaan ja pyöritä kuiva-ainepulloon varovasti, kunnes valmiste on liennut. Injektiokuiva-aine liukenee huoneenlämmössä alle 10 minuutissa. Valmisteeseen voi muodostua hieman vaahtoa. Kierrä siirtolaite irti (kuva 5), jolloin vaahto häviää.



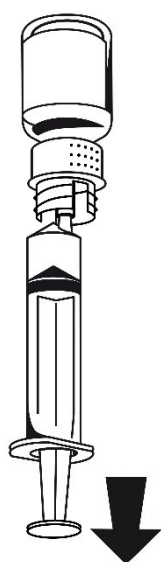
Kuva 5

### **Injisointiohjeet:**

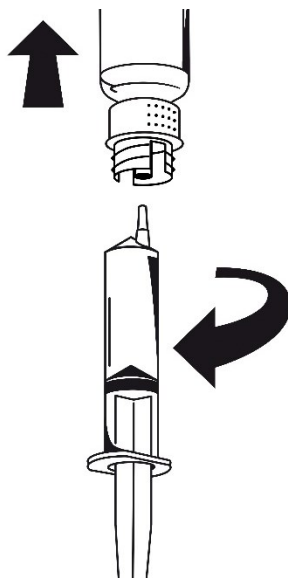
Pulssi on varmuuden vuoksi mitattava ennen lääkkeen injisointia ja sen aikana. Jos pulssi nousee selvästi, injektioita on hidastettava tai lääkkeen antaminen on keskeytettävä lyhyeksi aikaa.

1. Kiinnitä ruisku siirtolaitteen valkoiseen osaan. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun (kuva 6).  
Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman läpikuultavaa.  
Kun liuos on siirretty, pidä ruiskun männästä tukevasti kiinni (ruisku edelleen ylösalaisin) ja irrota ruisku siirtolaitteesta (kuva 7).

Hävitä tyhjä injektiopullo yhdessä siirtolaitteen valkoisen osan kanssa.



Kuva 6



Kuva 7

2. Pyyhi aiottu injektiokohta pakkauksessa olevalla alkoholipyyhkeellä.
3. Kiinnitä mukana oleva infuusiövälineistö ruiskuun.
4. Työnnä neula ennalta valitsemaasi laskimoon. Jos olet käyttänyt kiristyssidettä suonon löytämiseksi, side tulee poistaa ennen OCTANINE-valmisteen injisointia. Ruiskuun ei saa päästä verta, sillä tällöin on vaarana fibrinihiyytymien muodostuminen.
5. Ruiskuta liuos hitaasti laskimoon. Injektionopeus: 2–3 ml minuutissa. Jos käytät useamman OCTANINE-injektiokuiva-ainepullollisen yhden hoitokerran aikana, voit käyttää samaa neulaa ja ruiskua. Siirtolaite on tarkoitettu kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB  
112 75 Tukholma  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

16842

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.3.2015

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

OCTANINE 100 IE/ml, 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
OCTANINE 100 IE/ml, 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

OCTANINE 100 IE/ml, 500 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande nominellt 500 IE human koagulationsfaktor IX per injektionsflaska.

Produkten innehåller ca 100 IE/ml human koagulationsfaktor IX när den blandats med 5 ml vatten för injektionsvätskor (Ph. Eur.).

OCTANINE 100 IE/ml, 1000 IE tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande nominellt 1000 IE human koagulationsfaktor IX per injektionsflaska.

Produkten innehåller ca 100 IE/ml human koagulationsfaktor IX när den blandats med 10 ml vatten för injektionsvätskor (Ph. Eur.).

OCTANINE tillverkas av human blodplasma.

Styrkan (IE) bestäms med ledning av Europafarmakopéns enstegsmetod för koagulationstidsmätning, i jämförelse med en internationell standard från Världshälsoorganisationen (WHO).  
Den specifika aktiviteten för OCTANINE är cirka 100 IE per mg protein.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

OCTANINE 500 IE injektionsflaska innehåller upp till 69 mg natrium per dos, och OCTANINE 1000 IE injektionsflaska innehåller upp till 138 mg natrium per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.  
Vitt eller ljusgult pulver, kan också förekomma som ett fast sprött ämne.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax mot blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på koagulationsfaktor IX).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

### Tidigare obehandlade patienter

Säkerhet och effekt för OCTANINE för tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts.

### Behandlingsmonitorering

Under behandlingen bör adekvat bestämning av faktor IX-nivåerna utföras för att fastställa dosstorlek och doseringsfrekvens vid upprepade infusioner. Enskilda patienter kan svara olika på faktor IX-behandling och ha olika långa halveringstider och olika nivåer av *in vivo* recovery kan erhållas. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justeringar hos underviktiga och överviktiga patienter. I synnerhet vid större kirurgiska ingrepp är det nödvändigt med noggrann övervakning av substitutionsterapin med hjälp av koagulationsanalys (faktor IX-aktivitet i plasma).

### Dosering

Dosering vid substitutionsterapi och behandlingens längd beror på graden av faktor IX-brist, blödningsställe och omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Antalet tillförda enheter av faktor IX uttrycks i internationella enheter (IE) enligt aktuell WHO-standard för produkter innehållande koagulationsfaktor IX. Faktor IX-aktiviteten i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i internationella enheter (i förhållande till en Internationell Standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet faktor IX-aktivitet motsvarar samma mängd faktor IX i en ml normal humanplasma.

### Behandling vid behov

Beräkning av erforderlig dos av faktor IX grundas på det empiriska konstaterandet att en internationell enhet faktor IX per kg kroppsvikt ökar faktor IX-aktiviteten i plasma med 1 % av den normala aktiviteten. Erforderlig dos bestäms med hjälp av följande formel:

**Erforderligt antal enheter = kroppsvikten (kg) x önskad ökning av faktor IX (%) (IE/dl) x 0,8**

Mängden faktor IX som ska ges och doseringsfrekvensen ska alltid bestämmas med ledning av den kliniska effekten i det enskilda fallet.

Vid följande typer av blödningar bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under den givna faktor IX-aktivitetsnivån i plasma (1 % av den normala) under motsvarande period. Nedanstående tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödning och i samband med kirurgiska ingrepp:

<b>Blödningsgrad / typ av kirurgiskt ingrepp</b>	<b>Erforderlig faktor IX-nivå (%) (IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrekvens (timmar) och behandlingslängd (dagar)</b>
<b>Blödning</b>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller blödning i munhålan	20–40	Upprepa infusionen en gång per 24 timmar. Minst 1 dygn, till dess blödningen, identifierad som grad av smärta, har upphört eller läkning uppnås
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa infusionen en gång per 24 timmar i 3–4 dygn eller mer till dess smärtan och akuta symptom upphör
Livshotande blödning	60–100	Upprepa infusionen var 8–24:e timme tills det livshotande tillståndet upphört
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre kirurgiska ingrepp</i> inklusive tandutdragning	30–60	En gång per 24 timmar, minst ett dygn, tills läkning uppnås
<i>Större kirurgiska ingrepp</i>	80–100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24:e timme till dess adekvat sårhäkning uppnås, därefter behandling i ytterligare minst 7 dygn för att upprätthålla en faktor IX-aktivitet om 30-60 % (IE/dl).

### Profylax

För långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med svår hemofili B ges vanligtvis doser om 20-40 IE faktor IX per kg kroppsvikt med ett intervall på 3 till 4 dagar. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser krävas.

### Kontinuerlig infusion

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera kontinuerlig infusion av OCTANINE vid kirurgiska ingrepp.

### Pediatrisk population

I en studie genomförd bland 25 barn under 6 års ålder var den genomsnittliga dosen per behandlingsdag lika stor för både profylax och blödningsbehandling, dvs 35-40 IE/kg.

### Administreringssätt

För intravenös användning.

Injektionshastigheten bör inte överstiga 2–3 ml per minut.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Känd allergirelaterad sänkning av trombocyter under heparinbehandling (heparin-inducerad trombocytopeni [HIT] typ II).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

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

### Överkänslighet

Allergiliktande överkänslighetsreaktioner kan förekomma med OCTANINE. Produkten innehåller spår av humana proteiner andra än faktor IX samt heparin. Om symtom på överkänslighet uppträder bör patienten rekommenderas att omedelbart avbryta behandlingen och kontakta sin läkare.

Patienterna ska informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner, bl.a. nässelfeber, allmän urtikaria, tryckkänsla i bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaktiska reaktioner.

- I händelse av chock ska riktlinjer för chockbehandling följas.

### Inhibitorer

Efter upprepad behandling med produkter innehållande human koagulationsfaktor IX ska patienterna övervakas med avseende på utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) vilka ska kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) med hjälp av lämpliga biologiska testmetoder.

I litteraturen förekommer rapporter om samband mellan förekomst av antikroppar mot faktor IX och allergiska reaktioner. Patienter som får allergiska reaktioner ska därför testas på förekomst av antikroppar. Det bör noteras att patienter med antikroppar mot faktor IX kan löpa ökad risk för anafylaktiska reaktioner vid upprepad exponering för faktor IX. På grund av risken för allergiska reaktioner med faktor IX-produkter ska den första administreringen av faktor IX, i enlighet med behandlande läkares bedömning, ske under medicinsk observation där adekvat medicinsk behandling av allergiska reaktioner kan ges.

### Tromboembolism

På grund av den potentiella risken för trombotiska komplikationer ska klinisk övervakning med avseende på tidiga tecken på trombotisk koagulopati eller konsumtionskoagulopati ske med lämpliga biologiska metoder då behandling med denna produkt ges till patienter med leversjukdom, nyopererade patienter, nyfödda barn eller patienter med ökad risk för trombos eller DIC. Vid varje sådan situation ska nyttan av behandling med OCTANINE vägas mot risken för nämnda komplikationer.

### Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FIX höja den kardiovaskulära risken.

### Kateterrelaterade komplikationer

Om det krävs en central venkateter (CVK), bör risken för CVK-relaterade komplikationer inklusive lokala infektioner, bakteriemi och trombos vid kateterstället övervägas.

### Överförbara smittämnen

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) samt det icke-höljeförsedda hepatit A-viruset (HAV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi). Adekvat vaccinering (hepatit A och B) av patienter som får plasmaderiverade faktor IX-koncentrat rekommenderas.

#### Patienter på kontrollerad natriumfattig kost

OCTANINE 500 IE -produktens injektionsflaska innehåller upp till 69 mg natrium, vilket motsvarar 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderade intag av natrium på 2 g för en vuxen, och OCTANINE 1000 IE -produktens injektionsflaska innehåller upp till 138 mg natrium, vilket motsvarar 6,9 % av WHO:s högsta rekommenderade intag av natrium på 2 g för en vuxen. Detta skall beaktas om patienten står på en natriumfattig kost.

#### Pediatrisk population

De nämnda varningarna och uppmaningar om försiktighet gäller både vuxna och barn.

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

Inga kända interaktioner mellan produkter innehållande human koagulationsfaktor IX och andra läkemedel har rapporterats.

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

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor IX. Eftersom hemofili B är sällsynt hos kvinnor finns ingen erfarenhet av användning av faktor IX under graviditet och amning. Faktor IX bör därför endast användas under graviditet och amning på mycket klara indikationer.

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

OCTANINE har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos patienter som behandlas med produkter innehållande faktor IX har i sällsynta fall följande reaktioner observerats: överkänslighet eller allergiska reaktioner (bl.a. angioödem, brännande känsla och sveda vid infusionsstället, frossbrytningar, hudrodnad, nässelfeber, allmän urtikaria, huvudvärk, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla i bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning). I vissa fall har dessa reaktioner progredierat till svår anafylaxi. Reaktionerna har tidsmässigt uppträtt i anslutning till utveckling av antikroppar av faktor IX (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök med immuntoleransinduktion hos patienter med hemofili B med antikroppar mot faktor IX och med allergiska reaktioner i anamnesen.

I sällsynta fall har feber noterats.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer utvecklas kommer detta att manifesteras som ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall rekommenderas kontakt med ett specialiserat hemofilicentrum. En studie av 25 barn med hemofili B har genomförts, av vilka 6 patienter var tidigare obehandlade och hade i genomsnitt 38 (range 8–90) exponeringsdagar. Alla patienter hade en inhibitornivå av < 0,4 BU vid studiens början. Inga inhibitorer observerades under studien.

Risk för tromboemboliska episoder föreligger efter behandling med faktor IX-produkter, med en högre risk för produkter med låg renhetsgrad. Användning av faktor IX-produkter med låg renhetsgrad har kunnat sättas i samband med hjärtinfarkt, DIC, ventrombos och lungembolism. Dessa biverkningar förekommer sällan i samband med användning av faktor IX-produkter med hög renhetsgrad. För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

#### Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan presenteras enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC och Preferred Term Level).



Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA standard system organklass	Biverkningar	
	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet	överkänslighet	anafylaktisk chock
Blodkärl		tromboembolisk händelse*
Njurar och urinvägar		nefrotiskt syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		heparin-inducerad trombocytopeni pyrexia
Undersökningar		positiv för antikroppar mot FIX

\*MedDRA lowest level term (LLT)

#### Beskrivning av valda biverkningar

I sällsynta fall kan en plötslig, allergi-inducerad sänkning av trombocyttallet till under 100 000/mikrol eller till 50 % av utgångsvärdet observeras på grund av mängden heparin i produkten (trombocytopeni typ II). Hos patienter som tidigare inte visat överkänslighet mot heparin, kan detta inträffa 6–14 dagar efter behandlingens början. Hos patienter med tidigare heparinöverkänslighet kan denna sänkning ses redan några få timmar efter behandlingen.

Denna svåra form av trombocytopeni kan uppträda tillsammans med eller resultera i arteriell eller venös trombos, tromboembolisk sjukdom, svår koagulationsrubbnig (konsumtionskoagulopati), hudnekros vid injektionsstället, rödprickig blödning (petekier), purpura och tjärartad avföring. Om dessa specifika allergiska reaktioner uppträder ska OCTANINE injektionen avbrytas omedelbart. Patienten ska avrådas från framtida användning av heparinnehållande läkemedel. På grund av denna sällsynta heparininducerade effekt på trombocyterna ska patientens trombocytantal monitoreras noga, särskilt vid behandlingsstart.

#### Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad antas vara samma för barn som hos vuxna.

#### 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 via det nationella rapporteringssystemet.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga fall med överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihemofilifaktor B (faktor IX), ATC-kod: B02BD04

Faktor IX är ett glykoprotein bestående av en kedja med en molekylvikt cirka 68 000 Dalton. Den är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor och syntetiseras i levern. Faktor IX aktiveras av faktor XIa i intrinsicsystemet och av faktor VII/vävnadsfaktorkomplexet i extrinsicsystemet. Aktiverad faktor IX, i kombination med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas.

Hemofili B är en ärftlig könsbunden koagulationsstörning som orsakas av låga faktor IX-nivåer och leder till riklig blödning i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsterapi höjs plasmanivåerna av faktor IX, därmed korrigeras temporärt blödningsbenägenheten och bristen på faktor IX.

#### Pediatrik population

En studie av 25 barn under 6 år har genomförts. Av dessa var 6 tidigare obehandlade. Recovery efter administrering av > 25 IE/kg OCTANINE undersöktes efter de tre första månadernas behandling och efter 12-24 månader. Incremental recovery (geometriskt medelvärde + s.d., enstegsmetod, verklig styrka) beräknades till 0,8 + 1,4 och 0,9 + 1,3 %/IE/kg vid första resp andra utvärderingstillfället.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande resultat erhöles i en farmakokinetisk studie med OCTANINE hos 13 patienter över 12 års ålder med hemofili B (genomsnittlig ålder 28 år, range 12–61 år):

N=13	Median	Medel	SD*	Minimum	Maximum
Incremental recovery (k-värde) [IE /dl]/[IE/kg]	1,2	1,3	0,5	0,8	2,4
AUC* <sub>norm</sub> (IE x dt <sup>-1</sup> x t x IE <sup>-1</sup> x kg)	32,4	37,7	13,0	24,5	64,0
Halveringstid, T <sub>1/2</sub> (t)	27,8	29,1	5,2	22,0	36,8
MRT* (t)	39,4	40,0	7,3	30,2	51,6
Clearance (ml x t <sup>-1</sup> x kg)	3,1	2,9	0,9	1,6	4,1

\*AUC = area under kurvan

\*MRT = mean residence time

\*SD = standardavvikelse

Incremental recovery beräknades också i en andra studie. En metaanalys av samtliga beräkningar (n=19) visade på ett recovery av i medeltal 1,1 [IE/dl]/[IE/kg].

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Plasmakoagulationsfaktor IX är en normal beståndsdel i human plasma och fungerar som endogen faktor IX. Djurstudier är begränsade och visar inga ytterligare risker utöver de som redan nämnts i övriga avsnitt av produktresumén.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver:

Heparin

Natriumklorid

Natriumcitrat

Argininhydroklorid

Lysinhydroklorid

## Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Injektions-/infusionsset som medföljer förpackningen bör användas eftersom behandlingen kan misslyckas på grund av adsorption av koagulationsfaktor IX till vissa injektions/infusionssets inre ytor.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Biokemisk och fysisk stabilitet vid användning har uppvisats under 72 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den rekonstituerade produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstider och -förhållanden innan användning användarnas ansvar och rekommenderas begränsas till högst 8 timmar vid rumstemperatur (25 °C).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25° C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OCTANINE 100 IE/ml tillhandahålls som en kombinationsförpackning med två kartonger sammanhållna med en plastfilm.

OCTANINE 100 IE/ml, 500 IE:

Kartong 1: pulver i 30 ml injektionsflaska (glas typ I) med propp (brombutylgummi), flip-off-kapsyl (aluminium), bipacksedel.

+

Kartong 2: 5 ml vätska (vatten för injektionsvätskor) i injektionsflaska (glas typ I eller typ II) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi) och flip-off-kapsyl (aluminium).

OCTANINE 100IE/ml, 1000 IE:

Kartong 1: pulver i 30 ml injektionsflaska (glas typ I) med propp (brombutylgummi), flip-off-kapsyl (aluminium), bipacksedel.

+

Kartong 2: 10 ml vätska (vatten för injektionsvätskor) i injektionsflaska (glas typ I eller typ II) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi) och flip-off-kapsyl (aluminium).

Kartong 2 innehåller också följande injektionshjälpmedel:

- 1 förpackning med utrustning för intravenös injektion (1 överföringsset, 1 infusionsset, 1 engångsspruta)
- 2 desinfektionstorkar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

**Läs alla instruktioner och följ dem noggrant!**

**Sterilitet måste upprätthållas under förfarandet som beskrivs nedan.**

Använd inte OCTANINE efter utgångsdatum på etiketten och kartongen.

Före administrering ska den rekonstituerade medicinska produkten inspekteras visuellt med avseende på partikelformigt material och missfärgning.

Lösningen i sprutan ska vara klar eller svagt opalskimrande. Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller utfällningar.

Använd den rekonstituerade lösningen omedelbart för att förhindra mikrobakteriell kontamination.

Använd endast bipackade infusionshjälpmedel. Användningen av andra injektions/infusionsset kan medföra ökade risker och att behandlingen misslyckas.

### Anvisningar för rekonstituering

1. Använd inte produkten direkt efter att den tagits ut ur kylskåpet. Låt spädningsvätskan och pulvret i de öppnade injektionsflaskorna anta rumstemperatur.
2. Ta bort kapsylerna från båda flaskorna och tvätta gummipropparna med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Överföringssetet avbildas i Fig 1. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en plan yta och håll den stadigt. Ta överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den blå delen av överföringssetet på flaskan med spädningsvätska och tryck bestämt tills det klickar (Fig 2+3). Vrid inte medan du ansluter.

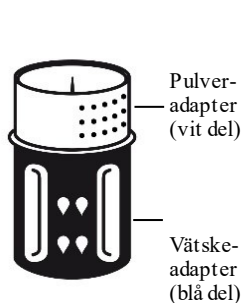


Fig. 1

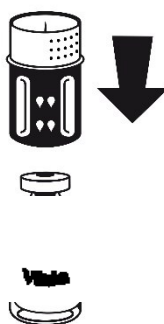


Fig. 2



Fig. 3

4. Placera injektionsflaskan med pulvret på en plan yta och håll den stadigt. Ta injektionsflaskan med spädningsvätska med det anslutna överföringssetet och vänd den upp och ned. Sätt den vita delen på pulverflaskans propp och tryck bestämt tills det klickar (Fig. 4). Vrid inte medan du ansluter. Vätskan rinner automatiskt över till pulverflaskan.

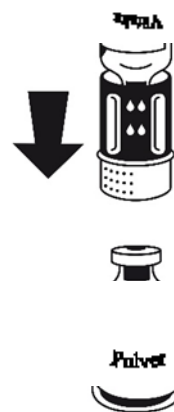


Fig. 4

5. Roter pulverflaskan långsamt med båda flaskorna anslutna tills pulvret löst sig. Pulvret löser sig på mindre än 10 minuter vid rumstemperatur. Lätt skumbildning kan förekomma under upplösningen. Skruva isär överföringssetet i två delar (Fig.5). Då försvinner skummet.

Kassera vätskeflaskan med den blå delen av överföringssetet fastsatt.

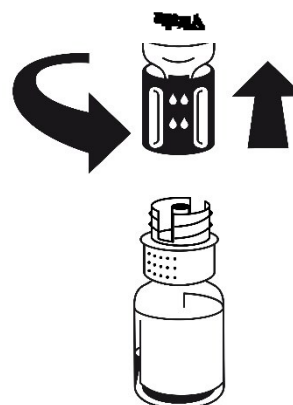


Fig. 5

### Anvisningar för injektion:

Som en försiktighetsåtgärd ska din puls tas före och under injektionen. Om pulsen stiger markant ska injektionshastigheten reduceras eller administrationen tillfälligt avbrytas.

1. Anslut sprutan till den vita delen av överföringssetet. Vänd flaskan upp och ned och drag upp lösningen i sprutan (Fig. 6). Lösningen ska vara klar eller svagt opaliserande. När lösningen har överförts, håll stadigt i sprutans kolv (med kolven nedåt) och avlägsna sprutan från överföringssetet (Fig. 7).

Kassera den tomma flaskan tillsammans med den vita delen av överföringssetet.

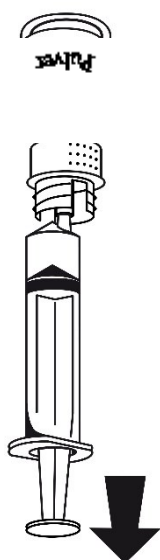


Fig. 6

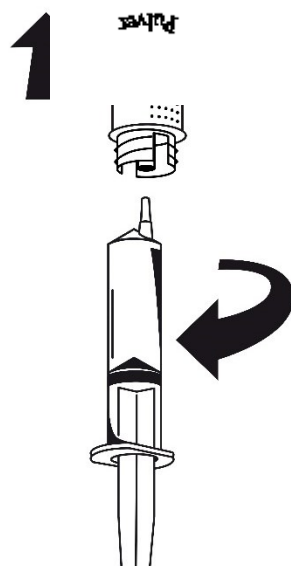


Fig. 7

2. Rengör det valda injektionsstället med en av de bipackade desinfektionstorkarna.
3. Anslut den bipackade infusionssetet till sprutan.
4. Stick in injektionsnålen i den valda venen. Om du har använt stasband för att lättare se venen, bör detta öppnas innan du påbörjar injektionen av OCTANINE. Blod får inte komma in i sprutan på grund av risken för koagelbildning.

5. Injicera lösningen långsamt i venen, ej mer än 2–3 ml per minut.

Om du använder mer än en flaska OCTANINE pulver vid samma behandlingstillfälle kan samma injektionsnål och spruta användas. Överföringssetet är endast för engångsbruk.

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**

16842

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

Datum för det första godkännandet: 24.5.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 16.3.2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.12.2021