FASS

octaplasLG

Octapharma Nordic

Infusionsvätska, lösning
(fryst lösning, som är ljust gul)

Virusinaktiverad plasma för transfusion

Aktiv substans:
Plasmaprotein, humant

ATC-kod:
B05AA

Läkemedel från Octapharma Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-03-12.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- IgA-brist med kända antikroppar mot IgA.

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller restprodukter från tillverkningsprocessen, såsom beskrivs i avsnitt Prekliniska uppgifter.
- Svår protein S-brist.

Dosering

Dosering:
Doseringen beror på den kliniska situationen och den underliggande sjukdomen, men 12-15 ml octaplasLG/kg kroppsvikt är en allmänt accepterad initial dos. Detta bör öka patientens koagulationsfaktornivå i plasma med ca 25 %. Det är viktigt att övervaka svaret både kliniskt och genom bestämning av t ex aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT) och/eller specifika koagulationsfaktoranalyser.

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

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

Administreringssätt:
Administreringen av octaplasLG måste vara baserat på ABO-blodgruppsbestämning. I nödsituationer kan octaplasLG för blodgrupp AB betraktas som universalplasma eftersom den kan administreras till alla patienter oberoende av blodgrupp.
octaplaLG skall administreras som intravenös infusion efter upptining genom ett infustionsaggregat med filter enligt beskrivning under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. Aseptisk teknik måste användas under hela infusionen.

När lösningen tinat är den klar till lätt opalskimrande och fri från fasta eller gelatinliknande partiklar.

Citratförgiftning kan inträffa när mer än 0,020–0,025 mmol citrat per kg per min administreras. Därför bör infusionshastigheten inte överskrida 1 ml octaplasLG per kg per min. Toxiska effekter av citrat kan minskas genom att ge kalciumglukonat intravenöst i en annan ven.

Pediatrisk population:
Data för barn och ungdomar (0–16 år) är begränsad (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

Varningar och försiktighet

octaplasLG skall inte användas:

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

octaplasLG skall användas med försiktighet vid följande tillstånd:

- IgA-brist
- Plasmaproteinallergi
- Tidigare reaktion mot FFP eller octaplasLG
- Manifesterad eller latent hjärtsvikt
- Lungödem

För att minska risken för venös tromboembolism orsakad av den reducerade protein S-aktiviteten i octaplasLG jämfört med vanlig plasma (se avsnitt Farmakodynamik) skall försiktighet och lämpliga åtgärder vidtas för alla patienter med risk för trombotiska komplikationer. Vid intensiva plasmabyten skall octaplasLG endast användas för att korrigera onormal koagulation när onormala blödningar inträffar.

Virussäkerhet

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

Åtgärderna som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som HAV, HEV och parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (fetal infektion) eller individer med nedsatt immunförsvar eller patienter med ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi). HEV kan också ha allvarlig påverkan på seronegativa gravida kvinnor. octaplasLG skall därför endast ges till dessa patienter om starkt indicerat.
Lämplig vaccinering (t.ex. mot HAV och HBV) av patienter som regelbundet får läkemedel framställda av humant blod eller plasma bör övervägas. Dessutom har ett steg för att eliminera prioner lagts till.

Det rekommenderas bestämt att varje gång octaplaLG ges till patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Blodgruppsspecifik administrering

Administrering av octaplasLG måste vara baserat på ABO-blodgruppsbestämning. I nödsituationer kan octaplasLG för blodgrupp AB betraktas som universalplasma eftersom den kan administreras till alla patienter oberoende av blodgrupp.
Patienterna skall vara under observation minst 20 minuter efter administrering.

Anafylaktiska reaktioner

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

Spårbarhet

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

Pediatrisk population

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

Interferens med serologiska tester

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

Detta läkemedel innehåller högst 920 mg natrium per påse, motsvarande högst 46 % av WHO's högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel är inte kända.

Inkompatibiliteter:

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

Graviditet

Säkerheten av octaplasLG vid användning hos gravida har inte fastlagts i kontrollerade kliniska studier. Det är inte känt om octaplasLG kan påverka reproduktionsförmågan. Produkten skall därför ges till gravida och ammande kvinnor endast om alternativa behandlingar anses olämpliga.
Angående potentiell risk för överföring av parvovirus B19 och HEV, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Amning

Säkerheten av Octaplas vid användning hos ammande kvinnor har inte fastlagts i kontrollerade kliniska studier. Produkten skall därför ges till ammande kvinnor endast om alternativa behandlingar anses olämpliga.

Fertilitet

Det är inte känt om octaplasLG kan påverka reproduktionsförmågan.

Trafik

Efter ambulant infusion bör patienten vila en timme.
octaplasLG har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

I sällsynta fall kan överkänslighetsreaktioner observeras. Dessa är vanligen milda reaktioner av allergityp, som består av lokaliserad eller generaliserad urtikaria, hudrodnad, hudrodnad i ansiktet och klåda. Allvarligare former kan kompliceras av hypotension eller angioödem i ansiktet eller strupen. Om andra organsystem – de karadiovaskulära, respiratoriska eller gastroinestinala systemen – är involverade kan

reaktionen betraktas som anafylaktisk eller anafylaktoid. Anafylaktiska reaktioner kan sätta in snabbt och vara allvarliga; symptomkomplexet kan inkludera hypotension, takykardi, bronkialspasm, väsande andningsljud, hosta, dyspné, illamående, kräkning, diarré, buk- eller ryggsmärta. Allvarliga reaktioner kan leda till shock, svimning, andningssvikt och i mycket sällsynta fall till döden.
Hög infusionshastighet kan i sällsynta fall orsaka kardiovaskulära effekter som ett resultat av citrattoxicitet (sänkt joniserat kalcium), speciellt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Vid plasmabyte är symtom som beror på citrattoxicitet, som t.ex. trötthet, parestesi, tremor och hypokalcemi, sällsynta.
Följande biverkningar har identifierats under kliniska studier av octaplasLGs föregångare och dess användning efter godkännandet:

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

Tabell 1: Biverkningar som identifierats för octaplasLG

Klassificering av organsystem*	Vanliga (≥ 1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Blodet och lymfsystemet				hemolytisk anemi, hemorragisk diates
Immunsystemet		anafylaktoid reaktion	överkänslighet	anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar				ångest agitation rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		hypoestesi		yrsel parastesi
Hjärtat				hjärtstillestånd arytmi takykardi
Blodkärl				trombo- embolism (LLT), hypotension, hypertension, cirkulations- kollaps, hudrodnad i ansiktet
Andningsvägar, bröstkorg och media stinum		hypoxi		andningssvikt, pulmonell blödning, bronkialspasm, lungödem, dyspné. andnings- störning
Magtarmkanalen		kräkningar illamående		buksmärta

Klassificering av organsystem*	Vanliga (≥ 1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Hud och subkutan vävnad	urtikaria klåda			utslag (eretymatösa), hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv				ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		pyrexi		bröstsmärta, obehagskänsla i bröstet, frossa lokaliserat ödem, olustkänsla, lokal reaktion vid administrerings-stället
Undersökningar				positiv antikroppstest, minskad syremättnad
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer				tranfusions-relaterad cirkulations-överbelastning, citrattoxicitet, hemolyisk tranfusions- reaktion

*Denna tabell innehåller MedDRA Preferred Terms (PT) såvida ej annat anges.
LLT, MedDRA Lowet Level Term

Pediatrisk population
Under plasmabytesprocedurer kan hypokalcemi observeras i den pediatriska populationen, särskilt hos patienter med leverfunktionsrubbningar eller vid hög infusionshastighet. Övervakning av joniserat kalcium (se avsnitt Varningar och försiktighet) rekommenderas under sådan användning av octaplasLG (se avsnitt Dosering).

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdosering

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

Farmakodynamik

Innehållet och fördelningen av plasmaproteiner i octaplasLG i den slutliga produkten är jämförbara med nivåerna i råmaterialets FFP, dvs. 45-70 mg/ml och de huvudsakliga plasmaproteinerna är alla inom referensområdena för friska blodgivare (se tabell 2).
Albumin står för 50 % (29 mg/ml) av det genomsnittliga totala proteininnehållet på 58 mg/ml medan nivåerna av immunglobulinklasserna G, A och M är 8,1, 1,6 och 0,8 mg/ml. SD-behandlingen och reningen minskar emellertid innehållet av lipider och lipoproteiner. Detta har ingen betydelse för octaplasLGs indikationer.
Tillverkningsprocessen jämnar ut variationerna mellan olika givare och bibehåller plasmaproteinerna i funktionellt tillstånd. Därför har octaplasLG samma kliniska aktivitet som en genomsnittlig FFP-enhet från en enda givare, men är mer standardiserad. Den slutliga produkten testas med avseende på koagulationsfaktorerna V, VIII och XI, och hämmarna protein C, protein S och plasmininhibitorn. Ett minimum på 0,5 IE/mL erhålls för var och en av de tre koagulationsfaktorerna, medan inhibitornivåerna är garanterat lika med eller högre än 0,7, 0,3 och 0,2 IE/ml. Fibrinogenhalten är mellan 1,5 och 4,0 mg/ml. Vid rutinframställning ligger alla kliniskt viktiga parametrar inom percentilerna 2,5–97,5 för FFP från en enskild givare, med undantag av plasmininhibitorn (även kallad α2-antiplasmin) som ligger strax under (se tabell 2). octaplasLG uppvisar samma multimerstruktur hos von Willebrandfaktorn som normal plasma.

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

Parameter	octaplasLG Medel- ± standardavvikelse (n = 5)	Referensområde *
Aktiverad partiell tromboplastintid [s]	30 ± 1	28-41
Protrombintid [s]	11 ± 0	10-14**
Fibrinogen [mg/ml]	2,6 ± 0,1	1,5-4,0**
Koagulationsfaktor II [IE/ml]	1,01 ± 0,07	0,65-1,54
Koagulationsfaktor V [IE/ml]	0,76 ± 0,05	0,54-1,45
Koagulationsfaktor VII [IE/ml]	1,09 ± 0,05	0,62-1,65
Koagulationsfaktor VIII [IE/ml]	0,80 ± 0,07	0,45-1,68
Koagulationsfaktor IX [IE/ml]	0,88 ± 0,10	0,45-1,48
Koagulationsfaktor X [IE/ml]	0,99 ± 0,05	0,68-1,48
Koagulationsfaktor XI [IE/ml]	0,88 ± 0,04	0,42-1,44
Koagulationsfaktor XII [IE/ml]	1,04 ± 0,08	0,40-1,52
Koagulationsfaktor XIII [IE/ml]	1,03 ± 0,06	0,65-1,65
Antitrombin [IE/ml]	0,86 ± 0,11	0,72-1,45
Heparin-kofaktor II [IE/ml]	1,12 ± 0,05	0,65-1,35
Protein C [IE/ml]	0,86 ± 0,08	0,58-1,64
Protein S [IE/ml]	0,63 ± 0,08	0,56-1,68

Parameter	octaplasLG Medel- ± standardavvikelse (n = 5)	Referensområde *
von Willebrandfaktor ristocetin-kofaktor -aktivitet [IE/ml]	0,93 ± 0,08	0,45-1,75
ADAMTS13[#]-aktivitet [IE/ml]	1,13 ± 0,17	0,50-1,10**
Plasminogen [IE/ml]	0,84 ± 0,06	0,68-1,44
Plasmininhibitor[##] [IE/ml]	0,61 ± 0,04	0,72-1,32

* Enligt [[1],[2]] som baseras på test av 100 friska blodgivare och som definieras av percentilerna 2,5 och 97,5; eller

** enligt bipacksedeln i testkitet.

[#] ADAMTS-13 (disintegrin and metalloproteinas with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Även kallat von Willebrandfaktor-klyvande proteas (VWFCP).

[##] Även kallat α2-antiplasmin.

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

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

Kliniska studier:

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

Farmakokinetik

octaplasLG har liknande farmakokinetiska egenskaper som FFP.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En påse à 200 ml innehåller 9 - 14 g ABO-blodgruppsspecifikt humant plasmaprotein (45 - 70 mg/ml).
octaplasLG levereras i separata beredningar enligt följande blodgrupper:
blodgrupp A
blodgrupp B
blodgrupp AB

blodgrupp O

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

Förteckning över hjälpämnen
Natriumcitratdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Glycin

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
4 år
Efter upptining har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats under 5 dagar
vid 2-8 °C eller 8 timmar i rumstemperatur (20-25 °C).
Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd (vid ≤ -18 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Använd inte efter utgångsdatumet på etiketten.

Fryst octaplasLG kan tinas på flera sätt:

- Vattenbad:

Tina i ytterhöljet under minst 30 minuter i cirkulerande vattenbad vid +30 °C till
+37 °C. Om så är lämpligt kan en omslagspåse användas för att skydda innehållet ytterligare.
Hindra vatten från att förorena anslutningsporten. Minsta upptiningstid är 30 minuter vid 37 °C.
Temperaturen i vattenbadet får aldrig överstiga +37 °C och bör inte vara lägre än +30 °C.

Tiden för upptining beror på antalet påsar i vattenbadet. Om flera plasmapåsar tinas samtidigt, kan upptiningstiden förlängas, men bör inte vara längre än 60 minuter.

- Användning av torrvärmesystem, som t ex SAHARA-III:

Placera octaplasLG-påsarna på agiteringsplattan enligt tillverkarens anvisningar och tina plasman med snabbtiningsfunktionen. När temperaturdisplayen visar att blodkomponenten uppnått +37 °C skall tiningsprocessen avslutas och påsarna avlägsnas.
Under upptining av octaplasLG med ett torrvärmesystem rekommenderas att skrivarfunktionen används för att dokumentera temperaturförloppet och felmeddelanden vid avvikelser.

- Övriga:

Övriga tiningsmetoder för fryst octaplasLG kan användas under förutsättning att dessa metoder är validerade för detta ändamål.
Värm blodpåsens innehåll till cirka +37 °C före infusion. octaplasLG temperatur får inte överskrida +37 °C.
Avlägsna ytterhöljet och kontrollera påsen och sök efter revor och läckor.
Undvik att skaka påsen.
När lösningen tinat är den klar till lätt opalskimrande och fri från fasta eller gelatinliknande partiklar.

Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar och/eller är missfärgade.
Upptinad octaplasLG får inte frysas om. Oanvänd produkt måste kasseras.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Infusionsvätska.
Den djupfrysta lösningen är (ljust) gul.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning fryst lösning, som är ljust gul
200 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF
200 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF
200 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF
200 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*