

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Octaplex, 500 RÜ, infusioonilahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Octaplex on pulbri ja lahustina infusioonilahuse valmistamiseks, mis sisaldab inimese protrombiinkompleksi. Octaplex sisaldab nominaalselt:

Koostisosa	Octaplex Kogus viaalis (RÜ)	Octaplex Kogus pärast lahustamist 20 ml süsteveega (RÜ/ml)
<i>Toimeained</i>		
Inimese II hüübimisfaktor	280...760	14...38
Inimese VII hüübimisfaktor	180...480	9...24
Inimese IX hüübimisfaktor	500	25
Inimese X hüübimisfaktor	360...600	18...30
<i>Lisatoimeained</i>		
Proteiin C	260...620	13...31
Proteiin S	240...640	12...32

Valgu kogusisaldus viaali kohta on 260...820 mg. Ravimi spetsiifiline aktiivsus on $\geq 0,6$ RÜ/mg valgu kohta, väljendatuna IX hüübimisfaktori aktiivsusest.

Toimet omavad abiained: naatrium (75...125 mg viaalis), hepariin (100...250 RÜ viaalis, vastab 0,2...0,5 RÜ/1 RÜ FIX).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber ja lahusti.

Pulber on sinakasvalge.

Lahusti on selge ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Verejooksu ravi ja perioperatiivse verejooksu profülaktika protrombiinkompleksi hüübimisfaktorite omandatud vaeguse korral, nt põhjustatuna ravist K-vitamiini antagonistidega või K-vitamiini antagonistide üleannustamise tagajärjel, kui on vajalik vaeguse kiire korrigeerimine.
- Verejooksu ravi ja perioperatiivne profülaktika vitamiinist K sõltuvate II ja X hüübimisfaktori kaasasündinud vaeguse korral, kui puhtast spetsiifilist hüübimisfaktorit sisaldavat ravimit ei ole saadaval.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Allpool on toodud vaid üldine annustamisjuhend. Ravi tuleb alustada hüübimishäirete ravis kogemusi omava arsti järelevalve all. Annustamine ja ravi kestus sõltuvad häire raskusastmest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatav ravimi kogus ja manustamise sagedus arvestatakse individuaalselt iga patsiendi tarvis. Annustamise intervallid peavad olema kohandatud erinevate protrombiinkompleksi hüübimisfaktorite tsirkulatsiooni poolväärtusaegadest lähtuvalt (vt lõik 5.2).

Individuaalset annust saab määrata ainult hüübimisfaktorite sisaldust veres regulaarselt kontrollides või protrombiinkompleksi sisalduse üldiste analüüsidega (protrombiini aeg, INR) ning jätkates patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

Suurte kirurgiliste sekkumiste korral on oluline asendusravi hoolikas jälgimine, kasutades hüübimisanalüüse (spetsiifilised hüübimisfaktori analüüsid ja/või protrombiinkompleksi sisalduse analüüsid).

Verejooksu ravi ja perioperatiivse verejooksu profülaktika ravi ajal K-vitamiini antagonistidega

Annus sõltub INR väärtusest enne ravi ja eesmärgiks seatud INR sihtväärtusest. Alljärgnevas tabelis on toodud ligikaudsed annused (lahjendatud lahus ml/kg kehakaalu kohta) INR normaliseerimiseks ($\leq 1,2$ ühes tunnis) erinevate INR algväärtuste korral.

INR algväärtus	2...2,5	2,5...3	3...3,5	>3,5
Ligikaudne annus (Octaplex'i ml/kg kehakaalu kohta)*	0,9...1,3	1,3...1,6	1,6...1,9	>1,9

* ühekordne annus ei tohi ületada 3000 RÜ (120 ml Octaplex'i).

K-vitamiini antagonistidest põhjustatud hemostaasi häire korrigeerimine kestab ligikaudu 6...8 tundi. K-vitamiini toime saavutatakse samaaegsel manustamisel siiski 4...6 tunniga. Seega, pärast K-vitamiini manustamist ei ole inimese protrombiinkompleksi korduv manustamine tavaliselt vajalik.

Need soovitused on empiirilised ning taastumine ja toime kestus võivad varieeruda, mistõttu on kohustuslik INR väärtuste kontroll ravi ajal.

Verejooksu ravi ja perioperatiivne profülaktika K-vitamiinist sõltuvate II ja X hüübimisfaktori kaasasündinud vaeguse korral, kui spetsiifilist verehüübimisfaktorit sisaldavat ravimit ei ole saadaval

Vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, mille kohaselt ligikaudu 1 RÜ II hüübimisfaktori manustamine kehakaalu kilogrammi kohta suurendab II hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas 0,02 RÜ/ml ja 1 RÜ X hüübimisfaktori manustamine selle aktiivsust vereplasmas vastavalt 0,017 RÜ/ml.

Spetsiifilise faktori manustatav ühikute hulk väljendatakse Rahvusvahelistes Ühikutes (RÜ), mis vastab Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) standardile iga faktori kohta. Spetsiifilise hüübimisfaktori aktiivsust veres väljendatakse kas protsentides (suhtena normaalsesse inimvereplasmasse) või Rahvusvahelistes Ühikutes (suhtena spetsiifilise hüübimisfaktori rahvusvahelisse standardisse).

Üks Rahvusvaheline Ühik (RÜ) hüübimisfaktori aktiivsust vastab 1 ml normaalse inimvereplasma aktiivsusele.

Näiteks, X hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, mille kohaselt 1 Rahvusvahelise Ühiku (RÜ) X hüübimisfaktori manustamine kehakaalu kilogrammi kohta suurendab

X hüübimisfaktori aktiivsust vereplasmas 0,017 RÜ/ml. Vajalik annus määratakse vastavalt järgmisele valemile:

Vajalik ühikute hulk = kehakaal (kg) x soovitud X hüübimisfaktori tõus (RÜ/ml) x 59

milles 59 (ml/kg) on arvestatud paranemise pöördväärtus.

Vajalik annustamine II hüübimisfaktorile:

Vajalik ühikute hulk = kehakaal (kg) x soovitud II hüübimisfaktori tõus (RÜ/ml) x 50

Kui individuaalne taastumine on teada, peab arvutamiseks kasutama seda väärtust.

Manustamisviis

Juhiseid ravimi lahustamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Octaplex'i manustatakse intravenoosselt. Infusiooni tuleb alustada kiirusega 1 ml minutis, seejärel 2...3 ml minutis.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Teadaolev allergia hepariini suhtes või anamneesis hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vajalik on nõustamine hüübimishäirete ravis kogenud spetsialisti poolt.

K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite omandatud vaegusega patsientidel (nt põhjustatud ravist K-vitamiini antagonistidega) võib Octaplex'i kasutada vaid juhul, kui osutub vajalikuks protrombiinkompleksi sisalduse kiire korrigeerimine, nt suurte verejooksude või erakorraliste operatsioonide korral. Teistel juhtudel piisab tavaliselt K-vitamiini antagonistide annuse vähendamisest ja/või K-vitamiini manustamisest.

Patsientidel, kellele manustatakse K-vitamiini antagonistide, võib taustal olla hüperkoagulatiivne seisund, mida protrombiinkompleksi infusioon võib ägestada.

K-vitamiinist sõltuva mistahes faktori kaasasündinud vaeguse korral tuleb kasutada spetsiifilist hüübimisfaktorit sisaldavat ravimit.

Allergiliste või anafülaktilist tüüpi reaktsioonide ilmnemisel tuleb infusioon koheselt lõpetada. Šoki korral tuleb rakendada standardset šokiravi.

Inimverest või vereplasmast valmistatud ravimite manustamisest tulenevate infektsioonide ärahoidmiseks rakendatavate standardmeetmete hulka kuuluvad doonorite selektsioon, individuaalsete vereannetuste ja ühendatud plasmakoguste skriining spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja efektiivsete meetodite rakendamine tootmisprotsessis viiruste inaktivatsiooniks/eemaldamiseks. Meetmetele vaatamata ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsioonitekitajate ülekannet täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Rakendatavaid meetmeid loetakse efektiivseteks rasvkapsliga HIV, HBV ja HCV viiruste suhtes. Meetmete efektiivsus võib olla piiratud rasvkapslita viiruste, nt HAV ja parvoviirus B19 suhtes. Parvoviirus B19 infektsioon võib osutada tõsiseks rasedatele naistele (loote infektsioon) ja immuunpuudulikkusega või suurenenud erütropoesiga isikutele (nt hemolüütiline aneemia).

On tungivalt soovituslik, et iga kord, kui patsiendile manustatakse Octaplex'i, dokumenteeritakse ravimi nimi ja seerianumber, et säilitada seos patsiendi ja manustatud ravimi partii vahel.

Patsiente, kellele manustatakse regulaarselt/korduvalt inimvereplasmast toodetud protrombiinkompleksi, on soovitatav vaksineerida (A ja B hepatiit).

Hüübimisfaktorite kaasasündinud või omandatud vaegusega patsientide ravimisel inimese protrombiinkompleksiga, eriti korduva manustamise korral, on tromboosi ja dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni tekke oht. Patsiente, kellele manustatakse inimese protrombiinkompleksi, tuleb hoolikalt jälgida intravaskulaarse koagulatsiooni või tromboosi sümptomite suhtes. Trombemboolsete komplikatsioonide ohu tõttu tuleb protrombiinkompleksi manustamisel hoolikalt jälgida südame pärgarterite haigusega patsiente, maksahaigusega patsiente, patsiente peri- või postoperatiivses perioodis, vastsündinuid ja patsiente, kellel on trombemboolsete tüsistuste või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni oht. Igas nimetatud situatsioonis tuleb kaaluda võimalikku ravist saadavat kasu ja komplikatsioonidega seotud ohtu.

Octaplex'i kasutamise kohta vastsündinutel K-vitamiini vaegusest põhjustatud perinataalse veritsuse korral andmed puuduvad.

Octaplex sisaldab 75...125 mg naatriumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese protrombiinkompleksi ravimid neutraliseerivad K-vitamiini antagonistide raviefekti, kuid koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada.

Bioloogilised analüüsid:

Tehes hepariinile tundlikke hüübimisanalüüse patsientidele, kes saavad inimese protrombiinkompleksi suurtes annustes, peab arvestama manustatava ravimi hepariinisaldusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Inimese protrombiinkompleksi kasutamise ohutust raseduse ja imetamise perioodil ei ole tõestatud.

Loomkatsed ei sobi ohutuse hindamiseks raseduse, embrüo/loote arengu, sünnituse või postnataalse arengu seisukohalt. Seetõttu tohib inimese protrombiinkompleksi kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid selge näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired

- Asendusravi võib harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) põhjustada tsirkuleerivate antikehade teket, mis pärsvivad üht või mitut inimese protrombiinkompleksi faktorit. Kui sellised inhibiitorid tekivad, manifesteerub olukord halva kliinilise ravivastusena.
- Allergilisi või anafülaktilist tüüpi reaktsioone ja kehatemperatuuri tõusu ei ole kliinilistes uuringutes Octaplex'iga täheldatud, kuid need võivad harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ilmneda.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Kehatemperatuuri tõusu ei ole täheldatud, kuid see võib harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) tekkida

Vaskulaarsed häired

- Inimese protrombiinkompleksi manustamise järgselt on oht trombemboolsete tüsistuste tekkeks (vt lõik 4.4)

Närvisüsteemi häired

- Harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) võib ilmned peavalu.

Uuringud

- Harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) on täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse mööduvat suurenemist.

Muud

Octaplex sisaldab hepariini. Seetõttu võib harva täheldada ootamatut, allergiast tingitud trombotsüütide arvu langust alla $100 \times 10^9/l$ või 50% lähteväärtusest (II tüüpi trombotsütopeenia). Patsientidel, kellel varasem ülitundlikkus hepariini suhtes puudub, võib selline trombotsüütide arvu langus tekkida 6...14 päeva pärast ravi alustamist. Patsientidel, kes on varasemast ülitundlikud hepariinile, võib vähenemine aset leida mõne tunni jooksul.

Allergilise reaktsiooni avaldumisel peab ravi Octaplex'iga otsekohe katkestama. Edaspidi ei tohi nendele patsientidele enam hepariini sisaldavaid ravimeid manustada.

Ülekantavate ainete hoiatusi vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimese protrombiinkompleksi sisaldavate ravimite kasutamist suurtes annustes on seostatud müokardiinfarkti, dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni, veenitromboosi ja kopsuemboolia juhtudega. Seetõttu on üleannustamise korral suurenenud oht trombemboolsete komplikatsioonide või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni tekkeks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: hemorraagiavastased ained, IX, II, VII ja X verehüübimisfaktor kombinatsioonis.

ATC-kood: B02BD01

II, VII, IX ja X hüübimisfaktorit, mida sünteesitakse maksas K-vitamiini kaasabil, kutsutakse tavaliselt protrombiinkompleksiks.

VII hüübimisfaktor on aktiivse seriini proteaasi faktori VIIa proensüüm, mille kaudu saab alguse hüübimise nn väline juhtete. Koefaktor-faktor VIIa kompleks aktiveerib X ja IX hüübimisfaktori, mistõttu moodustuvad faktorid IXa ja Xa. Hüübimiskaskaadi järgneva aktiveerumise käigus aktiveerub protrombiin (II hüübimisfaktor) ja muutub trombiiniks. Trombiini mõjul muutub fibrinogeen fibriiniks, mille tulemusel tekib verehüüve. Samuti on trombiini tekkimine eluliselt tähtis trombotsüütide funktsioonile kui osale esmasest hemostaasist.

Isoleeritud VII hüübimisfaktori tõsine vaegus viib trombiini vähenenud moodustumisele ning põhjustab soodumust veritsuse tekkeks seoses fibriini moodustumise ja esmase hemostaasi häirimisega. Isoleeritud IX hüübimisfaktori vaeguse näol on tegemist ühega klassikalistest

hemofiiliatest (hemofiilia B). Isoleeritud II hüübimisfaktori või X hüübimisfaktori vaegus on väga harvad, kuid tõsistel juhtudel põhjustavad verejooksu sarnaselt klassikalisele hemofiiliale.

K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite omandatud vaegus ilmneb ravi ajal K-vitamiini antagonistidega. Kui vaegus on tõsine, tekib tõsine soodumus verejooksu tekkeks, mida iseloomustavad pigem retroperitoneaalsed või tserebraalsed verejooksud kui lihas- ja liigeshemorraagiad. Raskekujulise maksapuudulikkuse tulemusena väheneb samuti K-vitamiinist sõltuvate verehüübimisfaktorite sisaldus ja tekib kliiniline soodumus veritsusele. Tegemist on siiski komplitseerituma olukorraga seoses samaaegse madalaastmelise intravaskulaarse koagulatsiooniga, madala trombotsüütide arvu, koagulatsiooni inhibiitorite vaeguse ja häirunud fibrinolüüsiga.

Inimese protrombiinkompleksi manustamine suurendab K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sisaldust veres ning võib ajutiselt korrigeerida hüübimishäire patsientidel, kellel on ühe või rohkema faktori vaegus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Poolväärtusajad veres on:

Hüübimisfaktor	Poolväärtusaeg
II faktor	48...60 tundi
VII faktor	1,5...6 tundi
IX faktor	20...24 tundi
X faktor	24...48 tundi

Octaplex'i manustatakse intravenoosselt ja seetõttu jõuab see kohe organismi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Asjakohased prekliinilised andmed kliinilise ohutuse kohta puuduvad, va need, mis sisalduvad ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Hepariin, 0,2...0,5 RÜ/1 RÜ FIX

Trinaatriumtsitraat-trihüdraat

Lahusti:

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 8 tunni jooksul temperatuuril 2°C...25°C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutuseelse säilitusaja ja säilitamistingimuste eest, mis tavaliselt ei tohi ületada 24 tundi

temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimusi pärast ravimi lahustamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks Octaplex'i pakend sisaldab:

- Pulber viaalis (I tüüpi klaas) halobutüülkummist korgiga ja alumiiniumkattega.
- 20 ml süstevett viaalis (I või II tüüpi klaas) halobutüülkummist korgiga ja alumiiniumkattega.
- 1 ülekandekomplekt Mix2Vial™.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Palun lugege kõiki juhiseid ja järgige neid hoolikalt.

Kogu järgnevalt kirjeldatud protseduuri tuleb teostada aseptilistes tingimustes.

Ravim lahustub toatemperatuuril kiiresti.

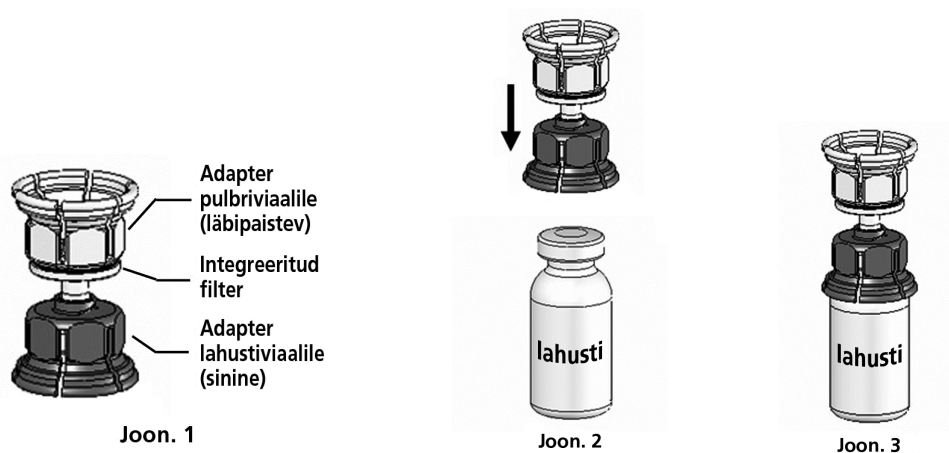
Lahus peab olema läbipaistev või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage lahuseid, mis on hägusad või sisaldavad osakesi. Lahjendatud ravimit tuleb hinnata visuaalselt enne kasutamist osakeste sisalduse ja värvuse suhtes.

Pärast lahustamist tuleb lahus kohe ära kasutada.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Lahustamisjuhend:

1. Vajadusel jätke lahusti (süstevesi) ja pulber avamata viaalides soojenema toatemperatuurini. Säilitage seda temperatuuri kogu lahustamisprotsessi jooksul. Kui te kasutate soojendamiseks veevanni, jälgige hoolikalt, et vesi ei satuks kontakti viaalide kaane või korgiga. Vee temperatuur ei tohi ületada 37°C.
2. Eemaldage kaitsekorgid pulbriviaalilt ja lahustiviaalilt ning puhastage korgid alkoholilapikesega.
3. Mix2Vial™ on kujutatud joonisel 1. Asetage lahustiviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke Mix2Vial™ ja pöörake sinine ots allapoole. Asetage Mix2Vial™ sinine osa lahustiviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonised 2 ja 3).



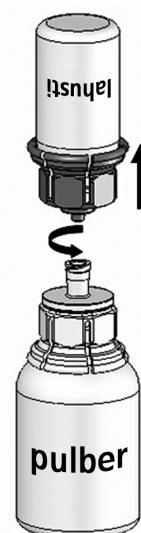
4. Asetage pulbriviaal siledale pinnale ja hoidke kindlalt. Võtke lahustiviaal koos sellele kinnitatud Mix2Vial™-ga ja pöörake lahustiviaal põhjaga ülespidi. Asetage Mix2Vial™ läbipaistev osa pulbriviaalile ja suruge tugevasti, kuni see kinnitub (Joonis 4). Lahusti voolab ise pulbriviaali.



Joon. 4

5. Jättes mõlemad viaalid kinnitatuks, keerutage õrnalt pulbriviaali kuni pulber on lahustunud. Octaplex lahustub toatemperatuuril kiiresti värvituks kuni kergelt sinetavaks lahuseks. Keerake Mix2Vial™ lahti kaheks eraldi osaks (Joonis 5).

Kõrvaldage tühi lahustiviaal koos sellele kinnituva Mix2Vial™ sinise osaga.



Joon. 5

Kui pulber ei lahustu täielikult või valmislahus sisaldab tükke, ärge ravimit kasutage.

Infusioonijuhend:

Ettevaatusabinõuna tuleb enne infusiooni ja infusiooni ajal mõõta patsientide pulsisagedust. Kui ilmneb pulsisageduse märgatav tõus, tuleb infusioonikiirust vähendada või manustamine katkestada.

1. Kinnitage 20 ml süstal Mix2Vial™ läbipaistva osa külge. Keerake viaal põhjaga ülespidi ja tõmmake lahus süstlasse. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke süstlakolvist kõvasti kinni (hoides seda suunaga alla) ja eemaldage süstal Mix2Vial™ küljest. Kõrvaldage tühi viaal koos sellele kinnituva Mix2Vial™ läbipaistva osaga.
2. Desinfitseerige süstekoht alkoholilapikesega.
3. Süstige lahust aeglaselt intravenoosselt: algselt kiirusega 1 ml/min, mitte kiiremini kui 2...3 ml/min.

Veri ei tohi sattuda süstlasse verehüübe tekkimise ohu tõttu. Mix2Vial™ on ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Octapharma (IP) Limited
The Zenith Building
26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

521206

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25.08.2006
Müügiloa uuendamise kuupäev: 22.08.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2013