

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Octaplas LG
infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vak o objemu 200 ml obsahuje 9 - 14 g proteinů lidské plazmy (proteinum plasmatis humani) specificky podle krevních skupin AB0 (45-70 mg/ml). Octaplas LG se dodává v samostatných obalech podle následujících krevních skupin:

Krevní skupina A

Krevní skupina B

Krevní skupina AB

Krevní skupina 0

Podrobné informace o důležitých koagulačních faktorech a inhibitorech viz bod 5.1 a tabulka 2.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Zmrazený roztok je (slabě) nažloutlý.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Komplexní nedostatek koagulačních faktorů jako koagulopatie následkem selhání jater nebo masivní transfuze.
- Substituční terapie nedostatku koagulačních faktorů, není-li k dispozici koncentrát specifického koagulačního faktoru (např. faktor V nebo XI) nebo v mimořádných situacích, kdy není možné provést přesnou laboratorní diagnostiku.
- Rychlá změna účinků perorálních antikoagulantů (typu kumarinu nebo indandionu), kdy je nedostatek vitamínu K zapříčiněn zhoršenou funkcí jater nebo v nouzových situacích.
- Potenciálně nebezpečná krvácení během fibrinolytické terapie využívající např. aktivátory tkáňového plasminogenu u pacientů, kteří neodpovídají na konvenční opatření.
- Procedury terapeutické výměny plazmy, včetně výměn u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dávkování závisí na klinickém obraze a bezprostředních potížích, obvyklá počáteční dávka je 12-15 ml přípravku Octaplas LG/kg tělesné hmotnosti. To by mělo vést ke zvýšení hladin koagulačních faktorů v plazmě pacienta přibližně o 25 %.

Je velmi důležité sledovat odezvu, jak klinicky, tak i měřeními např. aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), protrombinového času (PT) nebo stanovením specifických koagulačních faktorů.

Dávkování při nedostatku koagulačních faktorů:

Adekvátního hemostatického účinku při menších a středních krváceních nebo při chirurgickém výkonu u pacientů s nedostatkem koagulačních faktorů je za obvyklých podmínek dosaženo po infuzi 5-20 ml přípravku Octaplas LG/kg tělesné hmotnosti. To by mělo vést ke zvýšení hladin koagulačních faktorů v plazmě pacienta přibližně o 10-33 %. Při větších krváceních či chirurgických výkonech by měl být konzultován hematolog.

Dávkování u TTP a krvácení při intenzivní výměně plazmy:

Při terapeutických procedurách výměny plazmy by měl být konzultován hematolog.

U pacientů s TTP by měl být nahrazen celý objem vyměněné plazmy přípravkem Octaplas LG.

Způsob podání:

Podávání přípravku Octaplas LG musí být založeno na specificitě krevní skupiny AB0. V neodkladných případech lze považovat krevní skupinu AB u přípravku Octaplas LG za univerzální plazmu, protože ji lze podávat všem pacientům bez ohledu na krevní skupinu.

Přípravek Octaplas LG musí být podán prostřednictvím intravenózní infuze po rozmrazení, viz informace v bodě 6.6, přičemž je třeba použít infuzní sadu s filtrem. Během infuze je třeba použít aseptickou techniku.

Po rozmrazení je roztok čirý až mírně opalizující a neobsahuje žádné pevné ani želatinové částice.

Kvůli riziku toxicity citrátu by rychlost infuze neměla přesáhnout 0,020-0,025 mmol citrátu/kg tělesné hmotnosti/minutu, což se rovná ≤ 1 ml přípravku Octaplas LG/kg tělesné hmotnosti/minutu. Toxické účinky citrátu lze minimalizovat podáním kalcium-glukonátu do jiné žíly.

Pediatrická populace:

Účinnost a bezpečnost přípravku Octaplas LG nebyla u pediatrických pacientů hodnocena.

4.3 Kontraindikace

- Nedostatek IgA s dokumentovanými protilátkami proti IgA.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na rezidua z výrobního procesu podle bodu 5.3.
- Závažný nedostatek proteinu S.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Octaplas LG nemá být používán:

- Jako expandér objemu.
- Při krvácení způsobeném nedostatkem koagulačních faktorů, kdy je k dispozici koncentrát specifického faktoru.
- Při nápravě hyperfibrinolýzy při transplantaci jater nebo v jiných situacích s komplexními narušeními homeostázy způsobenými nedostatkem inhibitoru zvaného též α_2 -antiplazmin.

Přípravek Octaplas LG by měl být za níže uvedených podmínek používán s nejvyšší opatrností:

- Nedostatek IgA.
- Alergie na protein plazmy.
- Předchozí reakce na čerstvě zmrazenou plazmu (FFP) nebo přípravek Octaplas LG.
- Manifestní nebo latentní dekompenzace srdečního selhání.
- Plicní edém.

V zájmu omezení rizika venózního tromboembolismu způsobeného sníženou aktivitou proteinu S přípravku Octaplas LG ve srovnání s běžnou plazmou (viz bod 5.1) by měla být všem pacientům s rizikem trombotických komplikací věnována zvýšená pozornost a uplatněna příslušná opatření.

Při intenzivních procedurách výměny plazmy by měl být přípravek Octaplas LG použit k nápravě koagulační abnormality při výskytu abnormálního krvácení.

Virová bezpečnost

Standardní opatření pro prevenci infekcí vznikajících následkem použití léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých odběrů a pool plazmy na specifické markery infekce a účinné kroky při výrobě zaměřené na deaktivaci a odstranění virů. I přes tato opatření nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučit přenesení původců infekce. Toto se týká i neznámých a nově objevených virů a dalších patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za efektivní pro obalené viry, např. HIV, HBV a HCV. Přijatá opatření mohou mít omezené účinky proti neobaleným virům, např. HAV, HEV a parvoviru B19.

Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u osob s imunodeficiencí nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytickou anémií). Virus HEV může také závažně ovlivnit séronegativní těhotné ženy. Přípravek Octaplas LG by tedy měl být podáván pouze pacientům, u nichž jsou pro jeho indikaci závažné důvody.

U pacientů, kteří pravidelně dostávají léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy, je třeba zvážit vhodnou vakcinaci (např. proti HBV a HAV).

Dále je zaveden krok k odstranění prionů.

Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání dávky Octaplas LG pacientovi název přípravku a číslo šarže, aby byly uchovávány záznamy o použitých šaržích a mohl být vysledován vztah mezi pacientem a šarží přípravku.

Podávání specifické podle krevní skupiny

Podávání přípravku Octaplas LG musí být založeno na specifitě krevní skupiny AB0. V neodkladných případech lze považovat krevní skupinu AB u přípravku Octaplas LG za univerzální plazmu, protože ji lze podávat všem pacientům bez pohledu na krevní skupinu.

Pacienti by měli být sledováni alespoň po dobu 20 minut po podání.

Anafylaktické reakce

V případě anafylaktické reakce nebo šoku musí být infuze okamžitě přerušena. Poté je třeba postupovat podle pokynů pro šokovou terapii.

Pediatrická populace

Údaje o použití přípravku Octaplas LG u pediatrických pacientů jsou omezené, a proto jim přípravek může být podán jen v případě, že předpokládané výhody zřetelně převáží potenciální rizika.

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 920 mg sodíku v sáčku, což odpovídá maximálně 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce:

Nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léčivými přípravky.

Inkompatibility:

- Přípravek Octaplas LG lze smísit s červenými krvinkami a krevními destičkami, je-li respektována kompatibilita AB0 obou složek.
- Přípravek Octaplas LG nesmí být směřován s ostatními léčivými přípravky, neboť může dojít k inaktivaci a vzniku sraženin.
- Případné tvorbě krevních sraženin se předchází tak, že se vyloučí podávání roztoků obsahujících vápník stejnou intravenózní cestou jako přípravek Octaplas LG.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost přípravku Octaplas LG v těhotenství nebyla ověřena v kontrolovaných klinických hodnoceních. Není známo, zda může přípravek Octaplas LG ovlivnit reprodukční schopnosti. Přípravek by měl být podáván těhotným nebo kojícím ženám pouze tehdy, pokud neexistuje žádná jiná alternativní terapie.

Potenciální rizika přenosu parvoviru B19 a HEV viz bod 4.4.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po ambulantní infuzi by měl pacient hodinu odpočívat.

Octaplas LG nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Vzácně lze pozorovat hypersenzitivní reakce. Obvykle jde o mírné reakce alergického typu projevující se místně ohraničenou nebo generalizovanou kopřivkou, erytémem, začervenáním nebo svěděním. Vážnější formy mohou být komplikovány nízkým krevním tlakem nebo angioedémem obličeje nebo hrtanu. Jsou-li zasaženy jiné orgánové systémy – kardiovaskulární, respirační nebo gastrointestinální – reakce by měla být považována za anafylaktickou nebo anafylaktoidní. Anafylaktické reakce mohou mít rychlý nástup a mohou být vážné. Komplex příznaků může zahrnovat nízký krevní tlak, tachykardii, bronchospasmus, sípot, kašel, dušnost, nauzeu, zvracení, průjem, bolesti břicha nebo bolesti zad. Vážné reakce mohou pokračovat šokem, synkopou, selháním dýchání a velmi vzácně i smrtí. Vysoká rychlost podávání infuze může vzácně způsobit kardiovaskulární účinky jako následek toxicity citrátu (pokles ionizovaného vápníku), zejména u pacientů s poruchami funkcí jater. V průběhu procedur výměny plazmy lze vzácně pozorovat symptomy zapříčiněné toxicitou citrátu, např. únavu, parestézii, tremor a hypokalcémii.

Během klinických hodnocení prováděných s předchůdcem přípravku Octaplas LG a během používání předchůdců tohoto přípravku po jejich schválení byly pozorovány níže uvedené nežádoucí účinky:

Četnost byla vyhodnocena podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které byly identifikovány u přípravku Octaplas

Třídy orgánových systémů*	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ nebo $\geq 1\%$ až $< 10\%$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ nebo $\geq 0,1\%$ až $< 1\%$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ nebo $\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$)	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$ nebo $< 0,01\%$)
Poruchy krve a lymfatického systému				hemolytická anémie hemoragická diatéza
Poruchy imunitního systému		anafylaktoidní reakce	přecitlivělost	anafylaktický šok anafylaktická reakce
Psychiatrické poruchy				úzkost agitovanost neklid
Poruchy nervového systému		hypestezie		závratě parestézie
Srdeční poruchy				srdeční zástava arytmie tachykardie
Cévní poruchy				tromboembolismus (LLT) nízký krevní tlak vysoký krevní tlak oběhový kolaps návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		hypoxie		respirační selhání plicní krvácení bronchospasmus plicní edém dušnost respirační poruchy
Gastrointestinální poruchy		zvracení nauzea		bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	kopřivka, svědění			vyrážka (erytematózní) hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				bolest zad

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		horečka		bolest na hrudi nepříjemné pocity na hrudi zimnice lokalizovaný otok malátnost reakce v místě aplikace
Vyšetření				pozitivní test protilátek snížení nasycení kyslíkem
Poranění, otravy a procedurální komplikace				oběhové přetížení související s transfúzí toxicita citrátu hemolytická transfúzní reakce

*Tato tabulka obsahuje preferované termíny MedDRA (PT), pokud není uvedeno jinak.

LLT, MedDRA Lowest Level Term.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

- Vysoké dávky nebo rychlost infuze mohou vyvolat hypervolémii/přetížení oběhového systému, plicní edém a/nebo srdeční selhání.
- Vysoká rychlost podávání infuze může způsobit kardiovaskulární účinky jako následek toxicity citrátu (pokles ionizovaného vápníku), zejména u pacientů s poruchami funkcí jater.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Krevní deriváty, frakce plazmatických bílkovin, náhrady plazmy

ATC kód: B05A A.

Obsah a zastoupení proteinů plazmy v přípravku Octaplas LG zůstává ve finálním produktu na srovnatelné úrovni s obsahem a zastoupením těchto součástí v surovém materiálu FFP, tj. 45-70 mg/ml, hlavní proteiny plazmy se všechny nacházejí v rámci referenčních rozsahů pro zdravé dárce krve (viz Tabulka 2). Z průměrného obsahu proteinů 58 mg/ml připadá na albumin 50 % (29 mg/ml), zatímco hladiny imunoglobulinu tříd G, A a M jsou na úrovních 8,1, 1,6 a 0,8 mg/ml (v uvedeném pořadí). Po použití metody solvent/detergent (S/D) a po vyčištění se sníží obsah lipidů a lipoproteinů. Z hlediska indikace přípravku Octaplas LG nemá toto žádný význam.

Během výrobního procesu se vyrovnávají variace způsobené různými dárči a proteiny plazmy jsou uchovány ve funkčním stavu. Octaplas LG tedy disponuje stejnou klinickou aktivitou jako průměrná jednotka FFP od jednoho dárce, ale je více standardizován. Hotový produkt je testován na koagulační faktory V, VIII a XI a na inhibitory proteinu C, proteinu S a inhibitor plazminu. Pro každý z těchto tří koagulačních faktorů je dosaženo minimální hodnoty 0,5 IU/ml, neboť hladiny inhibitorů jsou garantovány na minimální úrovni 0,7, 0,3 a 0,2 IU/ml. Obsah fibrinogenu se pohybuje mezi 1,5 a 4,0 mg/ml. Při standardní výrobě se všechny klinicky významné parametry nacházejí v rozmezí 2,5-97,5 percentilů referenčního rozsahu pro FFP od jednoho dárce, kromě inhibitoru plazminu (známého též jako α 2-antiplazmin), který je těsně pod touto hodnotou (viz Tabulka 2). Přípravek Octaplas LG vykazuje stejné multimerní vzorce faktoru von Willebranda jako běžná plazma.

Tabulka 1: Globální koagulační parametry a specifické koagulační faktory a inhibitory v přípravku Octaplas LG

Parametr	Octaplas LG průměr \pm směrodatná odchylka (n = 5)	Referenční rozsah*
Aktivovaný parciální tromboplastinový čas [s]	30 \pm 1	28-41
Protrombinový čas [s]	11 \pm 0	10-14**
Fibrinogen [mg/ml]	2,6 \pm 0,1	1,5-4,0**
Koagulační faktor II [IU/ml]	1,01 \pm 0,07	0,65-1,54
Koagulační faktor V [IU/ml]	0,76 \pm 0,05	0,54-1,45
Koagulační faktor VII [IU/ml]	1,09 \pm 0,05	0,62-1,65
Koagulační faktor VIII [IU/ml]	0,80 \pm 0,07	0,45-1,68
Koagulační faktor IX [IU/ml]	0,88 \pm 0,10	0,45-1,48
Koagulační faktor X [IU/ml]	0,99 \pm 0,05	0,68-1,48
Koagulační faktor XI [IU/ml]	0,88 \pm 0,04	0,42-1,44
Koagulační faktor XII [IU/ml]	1,04 \pm 0,08	0,40-1,52
Koagulační faktor XIII [IU/ml]	1,03 \pm 0,06	0,65-1,65
Antitrombin [IU/ml]	0,86 \pm 0,11	0,72-1,45
Heparinový kofaktor II [IU/ml]	1,12 \pm 0,05	0,65-1,35
Protein C [IU/ml]	0,86 \pm 0,08	0,58-1,64
Protein S [IU/ml]	0,63 \pm 0,08	0,56-1,68
Aktivita ristocetin kofaktoru faktoru von Willebranda [IU/ml]	0,93 \pm 0,08	0,45-1,75
Aktivita ADAMTS13 [#] [IU/ml]	1,13 \pm 0,17	0,50-1,10**
Plasminogen [IU/ml]	0,84 \pm 0,06	0,68-1,44
Inhibitor plazminu ^{##} [IU/ml]	0,61 \pm 0,04	0,72-1,32

*Podle [1,2] na základě testování 100 zdravých dárců krve a definovaných 2,5 a 97,5 percentily, příp.

** podle letáku v balení testovací sady.

[#]Disintegrin a metaloproteináza s trombospondinem typu 1, člen 13. Známy též jako proteáza štěpící faktor von Willebranda (VWFPC).

^{##}Známy též jako α 2-antiplazmin.

[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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Octaplas LG má podobné farmakokinetické vlastnosti jako FFP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Inaktivace viru je prováděna pomocí tri(n-butyl)-fosfátu (TNBP) a octoxynolem (Triton X-100). Tyto S/D reagenty jsou během procesu čištění odstraněny. Maximální obsah TNBP a octoxynolu v hotovém produktu je < 2 µg/ml a < 5 µg/ml, v příslušném pořadí.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu.

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného.

Glycin.

6.2 Inkompatibility

- Octaplas LG lze smísit s červenými krvinkami a krevními destičkami, je-li respektována kompatibilita AB0 obou složek.
- Octaplas LG nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, neboť může dojít k inaktivaci a vzniku sraženin.
- Případné tvorbě krevních sraženin se předchází tak, že se vyloučí podávání roztoků obsahujících vápník stejnou intravenózní cestou jako Octaplas LG.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 5 dnů při teplotě 2-8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (20-25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte zmrazené (při teplotě ≤ -18 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

200ml vak (polyvinylchlorid) přebalený fólií a obsahující proteiny lidské plazmy specificky podle krevních skupin AB0 .

Velikost balení 1 a 10 vaků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku.

Existuje několik možností rozmrazení zmrazeného přípravku Octaplas LG:

- Vodní lázeň:
Rozmrazujte ve vnějším obalu po dobu nejméně 30 minut ve vodní lázni s dobrou cirkulací při teplotě +30 °C až +37 °C. V případě potřeby lze použít ochranný sáček, který zajistí další ochranu obsahu.
Zabraňte kontaminaci vstupního otvoru vodou. Minimální doba rozmrazování je 30 minut při 37 °C. Teplota vodní lázně nesmí nikdy přesáhnout +37 °C a nemá být nižší než +30 °C.
Doba rozmrazování závisí na počtu vaků ve vodní lázni. Jestliže se souběžně rozmrazuje několik vaků s plazmou, doba rozmrazování může být delší, ale nemá trvat déle než 60 minut.
- Použití suchého temperovacího systému jako je SAHARA-III:
Umístěte vaky s přípravkem Octaplas LG na třepačku podle pokynů výrobce a nechte rozmrazit plazmu použitím funkce rychlého temperování. Jakmile se na displeji zobrazí teplota +37 °C, ukončete temperační proces a vyjměte vaky.
Během rozmrazování přípravku Octaplas LG pomocí suchého temperovacího systému se doporučuje zaznamenávat průběh teploty krevní složky pomocí tiskárny a sledovat chybové zprávy v případě poruchy.
- Ostatní:
Pro rozmrazení zmrazeného přípravku Octaplas LG lze použít i další systémy za předpokladu, že tyto metody jsou pro daný účel schváleny.

Před infuzí nechte obsah vaku rozehrát na přibližně +37 °C. Teplota přípravku Octaplas LG nesmí přesáhnout +37 °C. Sejměte vnější obal a prohlédněte vak, zda není roztržený nebo neprosakuje.

Netřeste s ním.

Po rozmrazení je roztok čirý až mírně opalizující a neobsahuje žádné pevné ani želatinové částice.

Nepoužívejte roztoky zakalené nebo s částicemi a/nebo zabarvené.

Rozmrazený přípravek Octaplas LG nesmí být znovu zmrazován. Nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgie

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

75/266/16-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8.6.2016

10 DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2018