

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octostim 150 mikrog/annos nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1,5 mg desmopressiinasetaattia, joka vastaa 1,34 mg desmopressiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon kontrollointi ja verenvuotoprofylaksia pienehköjen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä potilailla, joilla on todettu trombosyyttidysfunktioita tai vuotoajan pidentymistä, sekä potilailla, joilla on lievä hemofilia A tai lievä von Willebrandin tauti (ei tyyppi II B). Poikkeustapauksissa voidaan hoitaa myös näiden sairauksien keskivaikeita muotoja.

Tekijä VIII:n vapauttaminen verenluovuttajilla. Näille potilaille valmistetta ei tule antaa useammin kuin kerran kahdessa viikossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yksi sumuteannos on 0,1 ml Octostim-liuosta, joka vastaa 150 mikrog desmopressiinasetaattia.

Verenvuodon kontrollointi ja profylaksia pidentyneen vuotoajan yhteydessä:

300 mikrog (1 sumutus kumpaankin sieraimeseen) annetaan puoli tuntia ennen toimenpidettä tai verenvuodon sattuessa. Annostelu voidaan toistaa 12 tunnin välein korkeintaan 2 - 3 päivän ajan.

Haluttu VIII:C-pitoisuuden nousu todetaan samoin kriteerein kuin tekijä VIII -konsentraatilla tapahtuvassa hoidossa. VIII:C-pitoisuuden voidaan odottaa nousevan 1 - 2 tunnin ajan sumutuksen jälkeen. Octostimin vaikutus eroaa siis passiivisesta tekijä VIII:n annostelusta, jossa VIII:C-pitoisuus alkaa laskea välittömästi annostelun jälkeen.

Verenluovutus:

300 mikrog (1 sumutus kumpaankin sieraimeseen) 60 - 90 minuuttia ennen verenluovutusta (korkeintaan kerran kahdessa viikossa).

Hyytymistekijöiden ja vuotoajan määrittäminen ennen Octostim-hoitoa:

VIII:C:n ja vWF:Ag:n pitoisuudet plasmassa nousevat voimakkaasti desmopressiinin annostelun jälkeen. Näiden tekijöiden plasmapitoisuuksien ja verenvuotoajan välillä ei kuitenkaan ole voitu todeta korrelaatiota, ei ennen eikä jälkeen desmopressiinin annon. Siksi desmopressiinin vaikutus vuotoaikaan tulee mahdollisuuksien mukaan testata yksilöllisesti kullakin potilaalla.

Vuotoajan määrittämisen tulee tapahtua niin standardoidusti kuin mahdollista. Vuotoajan ja

hyytymistekijöiden plasmapitoisuuksien toteamisen tulee tapahtua yhteistyössä kansallisten koagulaatiolaboratorioiden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk)
- aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muu diureettihoitoa vaativa sairaus
- todettu hyponatremia
- antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
- von Willebrandin tauti tyyppi II B
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Octostim-nenäsumutetta käytettäessä suositellaan, että nesterajoitusta noudatetaan.

Hoidon aloitus ilman samanaikaista nautitun nestemäärän vähennystä saattaa johtaa veden kertymiseen ja/tai hyponatremiaan, josta saattaa ilmetä varoitusmerkkejä ja oireita (päätänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painon nousu ja vakavissa tapauksissa kouristelut).

Toimenpiteistä, joilla ennalta ehkäistään nesteen kerääntyminen diureettihoitoa tarvitsevilla potilailla pitää huolehtia.

Käytettäessä suuria annoksia tekijä VIII:n pitoisuuden nostamiseksi plasmassa on erityistä huomiota kiinnitettävä nesteretention/hyponatremian riskiin (ks. kohta 4.8). Nesteen nauttiminen rajoitettava pienimpään mahdolliseen määrään (aikuiselle enintään 1,5 l/vrk) ja painoa pitää seurata säännöllisesti. Jos potilaan paino nousee, seerumin natriumarvo on alle 130 mmol/l tai plasmaosmolaliteetti alle 270 mOsm/kg, on nesteen nauttimista vähennettävä huomattavasti ja Octostimin annostelu keskeytettävä.

Trombosytopeniassa Octostim ei lyhennä pidentynyttä vuotoaika.

Verenluovutus: Octostimin aikaansaaman plasminogeeniaktivaattorin lisääntyneen vapautumisen kompensoimiseksi lisätään veripussin plasmaan 50 mg traneksaamihappoa.

Koska valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, se saattaa aiheuttaa keuhkoputken kouristusta.

Varotoimet:

Imeväisikäisillä, iäkkäillä sekä potilailla joilla on normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus, voi olla kohonnut hyponatremian riski.

Desmopressiinihoito on keskeytettävä tai huolellisesti sopeutettava, jos ilmenee akuutteja sairauksia, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti). Neste- ja elektrolyyttitasapainoa täytyy seurata tarkasti, erityisesti verenvuodon ollessa runsasta.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on riski lisääntyneestä intrakraniaalisesta paineesta. Desmopressiiniä pitää käyttää varovasti neste- tai elektrolyyttihäiriöistä kärsivillä potilailla.

Varovaisuutta on noudatettava kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoiminta sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

Hyponatremian estämiseksi pitää noudattaa varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan SIADH:ia, esim. trisykliset depressioläkkeet, selektiiviset serotoniinin

takaisinoton estäjät, klooripromatsiini, karbamatsepiini, sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripromamidi, sekä käytettäessä samanaikaisesti steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Nesterajoitus ja seerumin natriumin tiheämpi tarkkailu on myös huomioitava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini, sekä sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripromamidi, saattavat voimistaa antidiureettista vaikutusta ja lisätä vesiretention/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-valmisteet) saattavat indusoida vesi retentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinilla olisi yhteisvaikutusta maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, sillä *in vitro* -kokeissa ihmisen mikrosomeilla desmopressiinilla on osoitettu ilmenevän vain merkityksetöntä maksametaboloitumista. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Tiedot rajoitetusta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiinilla raskauden aikana, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiinilla olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Sama todettiin 216:ta vuodoista kärsivällä, raskaana olevalla naisella. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavissa. Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Eläimillä tehdyt lisääntymiseen liittyvät tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä kliinisesti merkityksellisestä vaikutuksesta vanhempaan tai jälkeläiseen. *In vitro* tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

Imetys:

Tulokset suurilla desmopressiinasetaatti annoksilla (300 mikrog intranasaalisesti) saavien äitien maidon analyysistä ovat osoittaneet, että lapseen mahdollisesti siirtyvät desmopressiinimäärät ovat huomattavasti pienemmät kuin antidiureesin aiheuttamiseen tarvittavat määrät.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Octostim nenäsumutteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa oireina päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, seerumin natrium-arvojen laskua, painon nousua, huonovointisuutta, vatsakipua, lihaskramppeja, huimausta, sekavuutta, tajunnan tason laskua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman.

Suurin osa muista raportoiduista tapauksista on ei-vakavia.

Spontaaneita raportteja on saatu vakavista allergisista reaktioista sekä allergisista ihoreaktioista.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Systemaattisesti kerättyä tietoa ei ole saatavilla Octostim nenäsumutteen hematologisilla indikaatioilla. Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai muilla valmistemuodoilla on lisätty ”Tuntematon”-sarakkeeseen.

<u>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset (> 1/10)</u>	<u>Hyvin harvinaiset (<1/10 000)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia	Painon nousu*
Psyykkiset häiriöt			Sekavuustila*
Hermosto	Päänsärky*		Kouristukset*, kooma*, huimaus*
Silmät	Silmien punoitus		
Sydän	Takykardia		
Verisuonisto	Punastuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus, riniitti, nenäverenvuoto		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*, vatsakipu*		Oksentelu*
Iho ja ihonalaiskudos			Kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Ääreisosien turvotus*, väsymys*

*Raportoitu hyponatremian yhteydessä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, jota raportoidaan hyvin harvoin.

Pediatriset potilaat

Lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

Muut erityisryhmät

Imeväisillä, vanhuksilla ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on normaalin alarajalla, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Octostim nenäsumutteen yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: H01BA02

Octostim sisältää desmopressiinia, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi paitsi että desmopressiinimolekyylissä kysteiniin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinilla.

Annosteltaessa suuria desmopressiinasetaatti annoksia (300 mikrog intranasaalisesti kerta-annoksena) saadaan vähintään kaksinkertainen tekijä VIII:n koagulaatioaktiivisuuden (VIII:C) pitoisuus plasmassa. Myös von Willebrand -tekijä-antigeenin pitoisuus (vWF:Ag) kasvaa, mutta vähäisemmässä määrin. Samanaikaisesti vapautuu plasminogeeniaktivaattoria (PA).

Teho on sama kuin annettaessa desmopressiinia 0,2 mikrog/kg iv.

Tekijä VIII:n vapautumista suuren, intranasaalisen desmopressiiniannoksen jälkeen voidaan, ruotsalaisten veripankkien kokemuksen mukaan, käyttää sellaisen tekijä VIII -konsentraatin valmistamiseksi, että sen VIII:C-pitoisuus on lisääntynyt, mutta in vitro ja in vivo -ominaisuudet ovat pysyneet muutoin muuttumattomina. Verenluovuttajilla tekijä VIII:C:n muodostuminen 2-4-kertaistuu desmopressiinin annostelun jälkeen. Tekijä VIII -konsentraatista ei ole löydetty desmopressiinin eikä traneksaamihapon jäännöksiä. Tekijä VIII on epänormaali potilailla, joilla on II B-typin von Willebrandin tauti ja desmopressiini voi heillä aiheuttaa trombosyyttiaggregaatiota ja trombosytopeniaa.

Desmopressiinia käyttämällä vältetään myös HIV- ja hepatiittivirustartunta, joka liittyy tekijä VIII -konsentraatin käyttöön.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyväksikäytettävyys suhteessa iv-annosteluun on n. 3-5 %. Huippupitoisuus plasmassa 300

mikrogin desmopressiiniasetatti-annoksen jälkeen saavutetaan n. tunnin kuluttua ja se on keskimäärin 400 pg/ml. Puoliintumisaika plasmassa on n. 3 tuntia.

FVIII:C-muodostuksen toistettavuuden potilaskohtainen vaihtelu on 21 % ja potilaiden välinen vaihtelu 27 %.

Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3-0,5 l/kg.

Biotransformaatio

Desmopressiinin metaboliaa ei ole tutkittu *in vivo*. Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomin metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkitsevää määrää desmopressiiniä sytokromi P450 –järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametaboliaa sytokromi P450-järjestelmän kautta. Desmopressiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450-järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisaajan arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana virtsaan erittyvä fraktio on 52 % (44 % - 60 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniiset tiedot eivät paljastaneet mitään erityistä ihmiselle koituvaa riskiä perinteisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin farmakologista turvallisuutta, toistetun annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta.

Desmopressiinilla ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, bentsalkoniumkloridi ja puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25°C, ei saa jäätyä.

Säilytettävä kotelossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkaustyyppi: Pumpumekanismilla varustettu lasipullo ruskeaa tyyppin I lasia. Valmiste ei sisällä ponnekaasuja.

Pakkauskoko: 2,5 ml (n. 25 annosta).

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön neste.

Yksi sumuteannos on 0,1 ml (=100 mikrolitraa) Octostim-liuosta, joka vastaa 150 mikrog desmopressiiniasetaatia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ennen Octostim-sumutteen ensimmäistä käyttöä, täytä pumppu painamalla sitä neljä (4) kertaa tai kunnes suihku on tasainen. Näin tulee tehdä myös, jos sumutetta ei ole käytetty viikkoon.

Pumpun letkun pää tulee aina olla nestepinnan alapuolella nenäsumutetta käytettäessä. Nenäkappaleen on oltava sieraimessa samansuuntaisesti sieraimen kanssa ja päätä on kallistettava hiukan taaksepäin.

Pakkauksessa on tarkempi käyttöohje.

Sumutepullo tulee aina säilyttää pystyasennossa.

Jos on epävarmuutta annoksen oikeasta ottamisesta, sumutetta ei saa ottaa ennen seuraavaa annoksen ottamisajankohtaa. Pienemmillä lapsilla lääkkeen ottaminen tulisi tapahtua aikuisen ohjauksessa oikean annostuksen varmistamiseksi.

Verenluovutus: Octostimin aikaansaaman plasminogeeniaktivaattorin lisääntyneen vapautumisen kompensoimiseksi lisätään veripussin plasmaan 50 mg traneksaamihappoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy

PL 23

02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11510

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.6.1994 / 8.7.1999 / 5.11.2004 / 22.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.1.2015