

## **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 sieraimen) 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 sieraimen) 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 (päänsärky, 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 vuotoaikaa.

#### 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 elektrolyytitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti). Neste- ja elektrolyytitasapainoa täytyy seurata tarkasti, erityisesti verenvuodon ollessa runsasta.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on riski lisääntyneestä intrakraniaalisesta paineesta. Desmopressiiniä pitää käyttää varovasti neste- tai elektrolyytihäiriöistä 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 vesiretentiota/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 tehtyt lisääntymiseen liittyvät tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä kliinisesti merkityksellisestä vaikutuksesta vanhempaan tai jälkeläiseen. *In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaluokalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

##### Imetys

Tulokset suurista desmopressiiniannoksista (300 mikrog intranasalisesti) saavien äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että lapsen 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”-sarakeeseen.

<b>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</b>	<b><u>Hyvin yleiset (&gt; 1/10)</u></b>	<b><u>Hyvin harvinaiset (&lt;1/10 000)</u></b>	<b><u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u></b>
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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon 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

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 kysteiinin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinilla.

Annosteltaessa suuria desmopressiinasetaattiannoksia (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-tyypin 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 mikrog:n desmopressiinasetaatti-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 farmakokinetikkaan 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 puoliintumisajan arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana virtsaan erittyvä fraktio on 52 % (44 % - 60 %).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliiniset 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 pakkaus koko**

*Pakkaustyyppi:* Pumpmekanismilla varustettu lasipullo ruskeaa tyyppi I lasia. Valmiste ei

*Pakkausko:* sisällä ponnekaasuja.  
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 desmopressiiniasettaattia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut 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(T)**

11510

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.6.1994 / 8.7.1999 / 5.11.2004 / 22.4.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.6.2019



## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octostim 150 mikrog/dos nässpray, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1,5 mg desmopressinacetat motsvarande 1,34 mg desmopressin.

### Hjälpämne med känd effekt

Bensalkoniumklorid 0,1 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kontroll av blödning och blödningsprofylax i samband med mindre kirurgiska ingrepp hos patienter med känd trombocyttdysfunktion eller förlängd blödningstid, samt hos patienter med mild hemofili A och mild von Willebrands sjukdom (ej typ II B). I undantagsfall kan också medelsvåra former av respektive sjukdom behandlas.

En frigörelse av faktor VIII hos blodgivare. Preparatet ska ej administreras mer än en gång i två veckor hos dessa patienter.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

En spraydos är 0,1 ml Octostim-lösning som motsvarar 150 mikrog desmopressinacetat.

#### *Kontroll av blödning samt blödningsprofylax i samband med förlängd blödningstid*

300 mikrog (1 spraydos i vardera näsborren) ges en halv timme före operation eller vid blödning.

Dosen kan upprepas med 12 timmars mellanrum under maximalt 2–3 dagar.

Eftersträvad ökning av halten VIII:C bedöms enligt samma riktlinjer som vid behandling med faktor VIII-koncentrat. Halten VIII:C kan förväntas fortsätta att öka under 1–2 timmar efter sprayningen. Effekten av Octostim skiljer sig alltså från passiv tillförsel av faktor VIII där halten VIII:C börjar sjunka omedelbart efter administreringen.

#### *Blodgivning*

300 mikrog (1 spraydos i vardera näsborren) 60–90 minuter inför blodgivningen (högst en gång i två veckor).

#### *Bestämning av koagulationsfaktorer och blödningstid inför behandling med Octostim*

Plasmanivåer av VIII:C och vWF:Ag stiger kraftigt efter administrering av desmopressin, dock utan att man kunnat fastställa korrelation mellan plasmakoncentration av dessa faktorer och blödningstiden, varken före eller efter administreringen av desmopressin. Därför bör desmopressinets effekt på blödningstiden, om möjligt, testas hos den enskilde patienten.

Bestämning av blödningstid bör ske så standardiserat som möjligt. Fastställande av blödningstid och plasmanivåer av koagulationsfaktorerna bör ske i samarbete med nationella koagulationslaboratorier.

### 4.3 Kontraindikationer

- habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- känd eller misstänkt hjärtinsufficiens och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- känd hyponatremi
- syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH)
- von Willebrands sjukdom typ II B
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Varningar

Det rekommenderas att vätskerestriktion ska iakttas vid användning av Octostim nässpray. Utan samtidig minskning av vätskeintaget, kan påbörjande av behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi med eller utan varnande tecken och symtom (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper).

Förebyggande åtgärder mot vätskeretention ska vidtas hos patienter som behandlas med diuretika.

Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt risken för vätskeretention/hyponatremi när höga doser av Octostim används för att öka halten av faktor VIII i plasma (se avsnitt 4.8). Vätskeintaget bör begränsas till minsta möjliga (max 1,5 l/dygn för vuxna) och kroppsvikten bör kontrolleras regelbundet. Vid en gradvis ökning av kroppsvikten, serumnatrium under 130 mmol/l eller plasmaosmolalitet under 270 mOsm/kg kroppsvikt måste vätskeintaget reduceras drastiskt och administreringen av Octostim avbrytas.

Vid trombocytopeni förkortar Octostim inte förlängd blödningstid.

#### Blodgivning

För att kompensera en ökad frigörelse av plasminogenaktivator på grund av Octostim, ska 50 mg tranexamsyra tilläggas i plasma i blodpåsen.

Octostim nässpray kan orsaka bronkospasm eftersom preparatet innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel.

#### Försiktighetsåtgärder

En ökad risk för hyponatremi föreligger hos spädbarn, äldre och hos patienter med serumnatrium i den lägre delen av det normala intervallet.

Behandling med desmopressin bör avbrytas eller noggrant justeras vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systeminfektioner, feber och gastroenterit). Vätske- och elektrolytbalansen bör monitoreras noggrant, särskilt vid kraftig blödning.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck. Desmopressin ska användas med försiktighet hos patienter med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas när läkemedel som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin, karbamazepin och vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, samt icke-steroida

antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) används samtidigt som Octostim. Vätskerestriktion och en frekvent kontroll av serumnatrium ska också iakttas.

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

Substanser som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vattenretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) kan inducera vattenretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Det är osannolikt att desmopressin skulle interagera med läkemedel som påverkar metabolismen i levern, eftersom desmopressin inte uppvisar signifikant levermetabolism i *in vitro* - studier med mikrosomer från människa. Inga interaktionsstudier *in vivo* har dock utförts.

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

##### Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats med desmopressin för diabetes insipidus, samt data från 216 gravida kvinnor med blödningskomplikationer, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Försiktighet bör iakttas när Octostim nässpray förskrivs till gravida kvinnor.

Djurstudier med avseende på reproduktionseffekter tyder inte på någon kliniskt relevant effekt på föräldradjur eller avkomma. *In vitro* - analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

##### Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressinacetat (300 mikrog intranasalt), visar att mängden desmopressin som kan överföras till barnet är avsevärt lägre än de mängder som krävs för att orsaka antidiuresen.

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

Octostim nässpray har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, som kan orsaka huvudvärk, illamående, kräkningar, minskat natrium i serum, viktökning, sjukdomskänsla, buksmärta, muskelkramper, yrsel, förvirring, nedsatt medvetandegrad och i allvarliga fall kramper och koma.

Majoriteten av andra rapporterade fall är icke-allvarliga.

Spontana rapporter om allvarliga allergiska reaktioner samt allergiska hudreaktioner har erhållits.

##### Sammanfattning av biverkningar

Systematiska säkerhetsdata är inte tillgängliga för Octostim nässpray vid hematologiska indikationer. Biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen eller för andra läkemedelsformer har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

<b>MedDRA Organsystem</b>	<b><u>Mycket vanliga</u> (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b><u>Mycket sällsynta</u> (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b><u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Immunsystemet			Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition		Hyponatremi	Viktökning*
Psykiska störningar			Förvirringstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Konvulsioner* Koma* Yrsel*
Ogon	Ogonrodnad		
Hjärtat	Takykardi		
Blodkärl	Flush		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nästäppa, rinit, näslblödning		
Magtarmkanalen	Illamående*, magknip*		Kräkningar*
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Perifert ödem*, trötthet*

\*Rapporterat i samband med hyponatremi

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som rapporteras mycket sällsynt.

#### Pediatrik population

Särskild försiktighet ska iaktas hos barn beträffande försiktighetsåtgärder som anges i avsnitt 4.4.

#### Särskilda populationer

Spädbarn, äldre patienter och patienter med serumnatrium i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser av Octostim nässpray leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02

Octostim innehåller desmopressin som är en strukturanalog till det naturliga antidiuretiska baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig från argininvasopressin genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin i desmopressinmolekylen.

Administrering av höga doser desmopressinacetat (300 mikrog intranasalt som en enstaka dos) leder till åtminstone en fördubbling i plasma av halten av faktor VIII koagulationsaktivitet (VIII:C). Även halten av von Willebrand faktorantigen (vWF:Ag) ökar men i mindre utsträckning. Samtidigt sker en frigörelse av plasminogenaktivator (PA). Effekten är densamma som för 0,2 mikrog/kg intravenöst administrerat desmopressin.

Enligt erfarenhet från blodbanker i Sverige, kan faktor VIII, som frigjorts efter administreringen av en stor, intranasal desmopressindos, användas för att tillverka det faktor VIII-koncentrat med en ökad halt av VIII:C och oförändrade *in vitro/in vivo* -egenskaper. Bildning av faktor VIII:C ökar två- till fyrfaldigt hos blodgivare efter administreringen av desmopressin. Inga spår av desmopressin och tranexamsyra har upptäckts i faktor VIII -koncentrat. Faktor VIII är abnorm hos patienter med typ II B von Willebrands sjukdom och därför kan desmopressin orsaka trombocytaggregation och trombocytopeni i denna population.

Vid administrering av desmopressin undviks samtidigt den risk för överföring av HIV-smitta och hepatitvirus som kan föreligga vid användning av faktor VIII -koncentrat.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Biotillgängligheten relativt till intravenös administrering är ca 3–5%. Maximal plasmakoncentration efter 300 mikrog desmopressinacetat uppnås efter ungefär en timme och det är i genomsnitt 400 pg/ml. Halveringstiden i plasma är ca 3 timmar.

Reproducerbarhet av bildning av halten FVIII:C varierar med 21 % hos en och samma patient och med 27 % mellan patienter.

#### Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartment distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,3–0,5 l/kg.

#### Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. *In vitro* - studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450 -systemet. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450 -systemet hos människa. Effekten av desmopressin på farmakokinetiken av andra läkemedel är sannolikt minimal på grund av dess brist på inhibering av cytokrom P450 läkemedelsmetaboliska system.

### Eliminering

Total clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Den terminala halveringstiden för desmopressin är uppskattad till 2,8 h. Hos friska personer är fraktion som utsöndras oförändrad i urinen 52 % (44 % - 60 %).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inga särskilda risker för människa.

Carcinogenicitetsstudier med desmopressin har inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid, citronsyramonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, bensalkoniumklorid och renat vatten.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaras i kartongen.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Förpackningstyp:* Brun glasflaska (typ I glas) försedd med pumpmekanismen. Utan drivgas.

*Förpackningsstorlek:* 2,5 ml (ca 25 doser).

*Beskrivning av produkten:* Klar, färglös lösning.

En spraydos är 0,1 ml (= 100 mikroliter) Octostim-lösning som motsvarar 150 mikrog desmopressinacetat.

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

Innan Octostim nässpray används första gången, fyll pumpen genom att trycka fyra (4) gånger eller tills en jämn dusch erhålls. Gör på samma sätt om sprayen inte har använts den senaste veckan.

Vid administrering av nässprayen är det viktigt att tänka på att den nedre delen av pumpslangen alltid måste vara nedsänkt i vätskan. Spetsen ska vara parallellt med näsborren när det förs in i näsan samtidigt som huvudet är något tillbakalutat.

Bruksanvisning medföljer förpackningen.

Sprayflaskan ska alltid förvaras stående.

Vid minsta tvekan huruvida korrekt dos administrerats, ska ingen ytterligare spraydos ges förrän vid nästa doseringstillfälle. Hos små barn ska administreringen av läkemedlet övervakas av en vuxen för att säkerställa korrekt dosering.

*Blodgivning*

För att kompensera en ökad frigörelse av plasminogenaktivator på grund av Octostim, ska 50 mg tranexamsyra tilläggas i plasma i blodpåsen.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ferring Lääkkeet Oy  
PB 23  
02241 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11510

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

20.6.1994 / 8.7.1999 / 5.11.2004 / 22.4.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.6.2019