

1. LEGEMIDLETS NAVN

Octostim 150 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder 1,5 mg desmopressinacetat tilsvarende 1,34 mg desmopressin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Benzalkoniumklorid (konserveringsmiddel) 0,1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Terapeutisk for kontroll av blødning samt blødningsprofylakse hos pasienter med mild hemofili A og mild von Willebrands sykdom som reagerer positivt på en testdose. Reduksjon eller normalisering av en forlenget blødningstid ved trombocytt-dysfunksjon hos pasienter som reagerer positivt på en testdose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én spraydose gir 0,1 ml som tilsvarer 150 mikrogram desmopressinacetat. Se også pkt. 6.5.

Terapeutisk kontroll av blødning samt blødningsprofylakse; reduksjon eller normalisering av forlenget blødningstid:

300 mikrogram (én spraydose i hvert nesebor) gis ved blødning eller som profylakse en halv time før operasjon. Dosen kan gjentas hver 12. time i maksimalt 2-3 dager. Ved kirurgiske inngrep anbefales primært parenteral administrering av desmopressin.

En økning av VIII:C bedømmes etter samme kriterier som ved behandling med faktor VIII-konsentrat. VIII:C kan imidlertid forventes å fortsette og øke i 1-2 timer etter administreringen. Effekten av Octostim skiller seg fra passiv tilførsel av faktor VIII der VIII:C-verdien begynner å synke umiddelbart etter administreringen.

Plasmanivåer av VIII:C og vWF:Ag stiger kraftig etter administrering av desmopressin, uten at det er påvist korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av disse faktorer og blødningstiden, verken før eller etter desmopressinadministrering. Effekten på blødningstiden bør derfor, om mulig, testes individuelt for hver pasient. Dette bør skje så standardisert som mulig og i samråd med koagulasjonslaboratorier.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.
Bruksanvisning inngår også i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Habituell eller psykogent betinget polydipsi (døgnurinvolum over 40 ml/kg);
- Kjent eller mistenkt hjertesvikt og andre tilstander som krever behandling med diuretika;
- Kjent hyponatremi;
- Syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH);
- Von Willebrands sykdom type IIB;
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1, deriblant konserveringsmidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Væskerestriksjon skal følges. Behandling uten samtidig reduksjon i væskeinntak kan føre til væskeretensjon og/eller hyponatremi med eller uten dertilhørende varseltegn og symptomer (hodepine, kvalme/brekninger, nedsatt serumnatrium, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper).

Små barn, eldre pasienter og pasienter med serumnatrium i nedre normalområde kan ha økt risiko for hyponatremi.

Behandlingen med desmopressin bør avbrytes eller justeres nøye ved akutte forbigående tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse (f.eks. systemiske infeksjoner, feber, gastroenteritt), og væske- og elektrolyttbalansen bør monitoreres nøye, spesielt i situasjoner med uttalt blødning.

Desmopressin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse.

Forholdsregler for å unngå hyponatremi, inkludert væskerestriksjoner og hyppig monitorering av serumnatrium, må tas ved:

- samtidig behandling med legemidler som er kjent å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin;
- samtidig behandling med NSAIDs.

Tiltak for å hindre væskeoverbelastning må tas hos pasienter med tilstander som krever behandling med diuretika.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min).

Spesiell oppmerksomhet må utvises ved risiko for væskeretensjon/hyponatremi. Væskeinntaket må begrenses til minst mulig og kroppsvekten kontrolleres kontinuerlig. Ved økt kroppsvekt, serumnatrium under 130 mmol/l eller plasmaosmolalitet under 270 mOsm/kg kroppsvekt, må væskeinntaket reduseres drastisk og administreringen av preparatet avbrytes.

Ved trombocytopeni reduserer ikke Octostim forlenget blødningstid.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risiko for økt intrakranielt trykk.

Konserveringsmidlet (benzalkoniumklorid) i Octostim kan føre til ødem i neseslimhinnen, spesielt ved langtidsbruk. Ved mistenkt, vedvarende slimhinneødem i nesen, bør et legemiddel uten konserveringsmiddel til bruk i nesen velges om mulig. Dersom slike produkter til bruk i nesen ikke er tilgjengelige, bør man vurdere andre legemiddelformuleringer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Substanser som er kjent for å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin, kan forårsake en additiv antidiuretisk effekt med økt risiko for væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

NSAIDs kan indusere væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

Det er usannsynlig at desmopressin vil interagere med legemidler som påvirker levermetabolismen ettersom desmopressin ikke er vist å gjennomgå signifikant levermetabolisme i *in vitro*-studier med humane mikrosomer. Det er imidlertid ikke utført formelle interaksjonsstudier *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra bruk på et begrenset antall (n=53) gravide kvinner med diabetes insipidus samt data fra gravide kvinner med blødningskomplikasjoner (n=216) indikerer ingen skadelige effekter av desmopressin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. I dag finnes ikke andre relevante epidemiologiske studier tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Resultater fra analyser av melk fra ammende mødre som mottok høye doser desmopressinacetat (300 mikrogram intranasalt), indikerte at de mengder desmopressin som potensielt kan overføres til barnet, er betydelig mindre enn de mengder som må til for å påvirke diuresen.

Desmopressin går over i morsmelk, men enhver påvirkning av barnet anses som usannsynlig ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier i mennesker. Desmopressin reduserte ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter. *In vitro*-analyser av humane kotyledonmodeller antyder at desmopressin ikke transporteres over placenta ved terapeutiske konsentrasjoner tilsvarende anbefalte doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Octostim nesenspray har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi, hvilket kan gi tegn og symptomer som hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt serumnatrium, vektøkning, malaise, abdominalsmerter, muskelkramper, svimmelhet, forvirring, nedsatt bevissthet og i alvorlige tilfeller kramper og koma.

Hoveddelen av de øvrige hendelsene er rapportert som ikke-alvorlige.

Spontanrapporter om alvorlige generelle allergiske reaksjoner og allergiske hudreaksjoner er mottatt.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Det finnes ingen systematiske sikkerhetsdata fra klinisk utviklingsprogram for Octostim nesenspray ved hematologiske indikasjoner. Bivirkninger som kun er sett etter markedsføring, eller ved bruk av andre desmopressinformuleringer er lagt til i kolonnen med bivirkninger av ikke kjent hyppighet.

Organklasser	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Svært sjeldne (≤1/10 000)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi	Vektøkning*
Psykiatriske lidelser			Forvirring*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*		Kramper* Koma* Svimmelhet*
Øyesykdommer	Rødhet		
Hjertesykdommer	Takykardi		
Karsykdommer	Rødme		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet Rhinit Epitaksis		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme* Abdominalsmerter*		Oppkast*
Hud- og underhudssykdommer			Pruritus Utslett Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelspasmer*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Perifert ødem* Fatigue*

* Rapportert i forbindelse med hyponatremi.

Beskrivelse av selekterte bivirkninger

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi som er rapportert med svært sjelden frekvens.

Pediatrik populasjon

Hos barn bør det utvises spesiell forsiktighet slik beskrevet i pkt. 4.4.

Andre spesielle populasjoner

Små barn, eldre og pasienter med serumnatrium i nedre normalområde kan ha økt risiko for hyponatremi (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Field Code C

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) kontaktes.

Overdosering fører til forlenget virketid med økt far for væskeretensjon og hyponatremi.

Behandling av hyponatremi må individualiseres, men følgende generelle anbefaling kan gis: Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen og igangsette væskerestriksjon og symptomatisk behandling hvis nødvendig. Dersom pasienten har symptomer, kan en isoton eller hypertont natriumkloridinfusjon gis. Ved alvorlig væskeretensjon (kramper og tap av bevissthet) skal furosemidbehandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofysebaklapphormoner (vasopressin og analoger), ATC-kode: H01B A02.

Octostim inneholder desmopressin, en syntetisk strukturanalog til det naturlige hypofysebaklapphormonet argininvasopressin. Desmopressin skiller seg fra det naturlige hormonet ved at aminogruppen i cystein er fjernet og L-arginin er erstattet med D-arginin. Disse strukturelle forandringene resulterer i betydelig forlenget virketid samt komplett mangel på pressoreffekt ved klinisk dosering.

Desmopressin 300 mikrogram intranasalt fører til en fordobling i plasma av faktor VIII-koagulasjonsaktivitet (VIII:C). Innholdet av von Willebrands faktor-antigen (vWF:Ag) øker også, men i mindre grad. Samtidig skjer en frigjøring av plasminogenaktivator (PA). Effekten på koagulasjonsprofilen er den samme som ved intravenøs administrering av 0,2 mikrogram/kg desmopressin.

En forlenget blødningstid forkortes i samme grad etter administrering av 300 mikrogram desmopressin intranasalt som etter administrering av 0,3 mikrogram/kg kroppsvekt intravenøst.

Ved administrering av desmopressin unngås samtidig risikoen for overføring av HIV-smitte og hepatittvirus, som kan foreligge ved bruk av faktor VIII-konsentrat.

Prekliniske data viser at benzalkoniumklorid har en konsentrasjons- og tidsavhengig toksisk effekt (inkludert irreversibel hemming av mobilitet) på cilia. Dette er vist både *in vitro* og *in vivo* i rotter. Benzalkoniumklorid induserer også histopatologiske forandringer i neseslimhinnen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten er ca. 5-6%. Maksimal plasmakonsentrasjon etter administrering av 300 mikrogram er gjennomsnittlig 400 pikogram/ml og oppnås etter ca. én time.

Distribusjon

Fordelingen av desmopressin beskrives best ved en tokompartiment distribusjonsmodell med et distribusjonsvolum under eliminasjonsfasen à 0,3-0,5 l/kg.

Biotransformasjon

In vivo-metabolisme av desmopressin er ikke undersøkt. *In vitro*-metabolismestudier med desmopressin i humane levermikrosomer har vist at ingen signifikant mengde metaboliseres i lever av cytokrom P450-systemet. Det er derfor usannsynlig at desmopressin metaboliseres *in vivo* av cytokrom P450-systemet i lever hos menneske. Desmopressins effekt på farmakokinetikken av andre legemidler er sannsynligvis minimal ettersom desmopressin mangler evne til å hemme det cytokrom P450-legemiddelmetaboliserende systemet.

Eliminasjon

Total clearance av desmopressin er kalkulert til 7,6 l/t. Estimert terminal halveringstid av desmopressin er 2,8 timer. Etter intravenøs injeksjon gjenfinnes 52% (44-60%) av desmopressin i urinen innen 24 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet. Det er ikke utført studier med hensyn til potensiell karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Sitronsyremonohydrat (E330)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Benzalkoniumklorid
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Åpnet flaske må brukes innen seks måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Sprayflasken skal alltid oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske (pumpespray) inneholdende 2,5 ml (ca. 25 doser).

Octostim nesespray drives av en manuell doseringspumpe uten drivgass. Spraypumpen er konstruert for å avgi 100 mikroliter oppløsning (=150 mikrogram desmopressinacetat) per spraydose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk

Før første gangs bruk av preparatet, må pumpen fylles ved å trykke fire ganger eller til en jevn dusj oppnås. Dersom sprayen ikke har vært brukt den siste uken, fylles pumpen på nytt ved å trykke én gang eller inntil en jevn dusj oppnås.

Ved administrering er det viktig å se til at den nedre delen av pumpeslangen alltid er nedsenket i væsken, samtidig som sprayflaskens spiss føres rett inn i nesen mens hodet er noe tilbakelent.

Sprayflasken skal alltid oppbevares stående.

Dersom det skulle oppstå tvil om hvor stor dose som er tatt, skal man vente til tiden for neste dosering før man tar ytterligere doser.

Hos små barn skal administreringen skje under tilsyn av voksne for å sikre at riktig dose inntas.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-388

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.03.1998

Dato for siste fornyelse: 05.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2017