

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octostim 1,5 mg/ml neusspray.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Octostim 1,5 mg/ml neusspray bevat 1,5 mg desmopressine acetaat per ml, overeenkomend met 1,34 mg/ml desmopressine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Octostim neusspray kan gebruikt worden om bij bloeddonoren de factor VIII-concentraties te verhogen, teneinde een hogere factor VIII- opbrengst te verkrijgen.

Octostim neusspray kan bij patiënten met lichte vormen van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand type I gebruikt worden voor de behandeling van bloedingen en voor de profylaxe van bloedingen voorafgaande aan kleinere chirurgische ingrepen, in situaties waarbij intraveneuze toediening niet in aanmerking komt. Hetzelfde geldt voor patiënten met sommige plaatjesdefecten wanneer er sprake is van een verlengde bloedingstijd en voor patiënten met een geïsoleerde verlengde bloedingstijd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bloeddonoren: één uur voor de bloedafname 2 pufjes (2 maal 150 microgram) intranasaal volgens de gebruiksaanwijzing. Aangeraden wordt om onmiddellijk na scheiding van volbloed een antifibrinolyticum aan het plasma toe te voegen (bijvoorbeeld 0,5 ml van tranexaminezuur 100 mg/ml per zakje plasma).

Behandeling van bloedingen of profylaxe van bloedingen: bij een bloeding of een half uur voorafgaand aan een chirurgische ingreep wordt een intranasale dosis van 300 microgram aanbevolen. Dit komt overeen met één pufje à 150 microgram in elk neusgat. De toediening kan eventueel 1-2 keer worden herhaald met een interval van 12-24 uur. Vaker toediening kan tot tachyfylixie (uitdoving van effect) leiden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- Habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie hoger dan 40 ml/kg/24 uur)
- Voorgeschiedenis van cardiale insufficiëntie, bekende cardiale insufficiëntie, vermoede cardiale insufficiëntie, of andere ernstige aandoeningen die het gebruik van diuretica vereisen
- Vastgestelde hyponatriëmie
- ziekte van Von Willebrand type II B
- SIADH - een aandoening waarbij onevenredig hoge ADH-productie plaatsvindt

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Het effect verkregen met Octostim neusspray is minder constant dan bij een intraveneuze behandeling met desmopressine.

Bij gebruik van Octostim neusspray kan vasodilatatie optreden. Ook is arteriële trombose in het vaatsysteem van hart en hersenen beschreven na i.v.-toediening van hoge doses desmopressine, al is verband met de behandeling niet bewezen. Toepassing bij personen met hart- en vaataandoeningen, en bij ouderen dient daarom met voorzichtigheid te geschieden. Dit geldt met name voor patiënten met angina pectoris en acuut myocard infarct.

Wanneer wordt behandeld met Octostim neusspray, is het aan te bevelen goede instructies te geven omtrent vochtbeperking. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vloeistofinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingssymptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen convulsies). Alle patiënten of, indien van toepassing, hun verzorger, moeten geïnstrueerd worden om zich aan de vochtbeperking te houden.

Bij patiënten die tevens behandeld moeten worden met diuretica moet men maatregelen nemen om een teveel aan vocht te voorkomen.

Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

Daar het effect op de bloedstolling individueel sterk kan verschillen wordt aangeraden om, alvorens over te gaan op therapeutisch of profylactisch gebruik, een proefdosis toe te dienen. Het verdient hierbij de voorkeur om het effect op de bloedingstijd na te gaan, omdat er geen correlatie bestaat tussen de dosis Octostim en factor VIII.

De toediening van een proefdosis in verband met een chirurgische ingreep dient enkele dagen vóór de ingreep plaats te vinden.

Bij herhaalde toediening binnen enige dagen (patiënt -afhankelijk) kan, ten gevolge van een uitputting van de factor VIII-depots, een afname van het effect worden verwacht. Verhoging van de dosis geeft dan geen verbetering van de werking (tachyfylaxie). Bij langer gebruik is het zinvol de plasma-natrium of -osmolaliteit te controleren.

Van bloeddonoren dient, nadat zij over de eigenschappen van Octostim neusspray zijn geïnformeerd, toestemming voor gebruik te worden verkregen.

Octostim neusspray vermindert niet de verlengde bloedingstijd in geval van trombocytopenie.

Voorzorgen

Kinderen, ouderen en patiënten met een serumnatriumgehalte, dat aan de ondergrens van de normaalwaarden ligt, hebben een verhoogd risico op hyponatriëmie.

Als een ziekte ontstaat met een verstoring in het vocht- en/of elektrolytenevenwicht dient de behandeling met desmopressine-acetaat zorgvuldig aangepast te worden (bv. bij systemische infecties, koorts of gastro-enteritis) en de vocht,- en elektrolytenbalans dient zorgvuldig gecontroleerd te worden, met name wanneer er sprake is van hevig bloeden.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een risico op verhoogde intracranieële druk.

Desmopressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosis dient zonodig te worden verlaagd bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen of bij patiënten die lijden aan astma, cystische fibrose, epilepsie, migraine of aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een verstoring van de vocht,- en/of elektrolytenbalans

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).

Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, zoals vloeistofrestrictie en frequentere meting van het serumnatrium als desmopressine-acetaat tegelijk wordt gebruikt met geneesmiddelen die SIADH kunnen veroorzaken, bv. tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), chloorpromazine, carbamazepine, antidiabetica behorend tot de sulfonylureumderivaten of bij gelijktijdig gebruik met NSAID's.

Waarschuwing hulpstoffen

Octostim 1,5 mg/ml neusspray bevat als conserveermiddel benzalkoniumchloride. Dit kan lokaal irriterend werken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine en carbamazepine, alsmede antidiabetica behorend tot de sulfonylureaten, kunnen een additief antidiuretisch effect hebben en daardoor de kans op vochtretentie/hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4).

NSAID's kunnen waterretentie/hyponatriëmie induceren (zie ook rubriek 4.4).

Het is niet waarschijnlijk dat desmopressine een interactie heeft met geneesmiddelen die het hepatische metabolisme beïnvloeden, aangezien *in vitro* onderzoek met humane microsomen geen significant hepatisch metabolisme laat zien. Er is echter geen *in vivo* onderzoek naar de interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Gegevens uit onderzoek bij een beperkt aantal (n=53) zwangere vrouwen met diabetes insipidus alsook gegevens van blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met bloedingscomplicaties (n=216), brachten geen ongewenste effecten op zwangerschap of op gezondheid van de

foetus/neonaat aan het licht. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Onderzoek bij dieren toont aan dat er geen directe of indirecte schadelijke effecten zijn op de zwangerschap, de vorming en ontwikkeling van de foetus, de geboorte of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden als desmopressine-acetaat aan zwangere vrouwen wordt voorgeschreven en aanbevolen wordt de bloeddruk te controleren tijdens zwangerschap vanwege een mogelijk verhoogd risico op preeclampsie.

Borstvoeding:

Resultaten van analyses van melk van zogende moeders die een hoge dosis desmopressine-acetaat kregen (300 µg intranasaal), geven aan, dat de hoeveelheden desmopressine die overgedragen kunnen worden aan het kind aanzienlijk lager zijn dan de hoeveelheden die nodig zijn om de diurese te beïnvloeden. Er zijn geen ongewenste effecten gezien bij zuigelingen. Octostim neusspray kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een mogelijk effect van desmopressine op de vruchtbaarheid.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Octostim neusspray heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie, dat symptomen kan veroorzaken als hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagde serum natriumconcentratie, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, bewustzijnsafname en in ernstige gevallen convulsies en coma.

De meeste andere bijwerkingen worden gerapporteerd als niet ernstig.

Er zijn spontane meldingen ontvangen van ernstige algemene allergische reacties en allergische huidreacties.

Tabel met bijwerkingen:

Er zijn geen systematische veiligheidsdata beschikbaar uit klinische ontwikkelingsprogramma's van Octostim neusspray bij haematologische indicaties. Bijwerkingen die zijn gezien tijdens de post-marketing periode en relevante gegevens van andere desmopressine formuleringen zijn toegevoegd in de kolom met de frequentie "Niet bekend".

MedDRA systeemorgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Zeer zelden ($< 1/100000$)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyponatriëmie	Gewichtstoename*

Psychische stoornissen			Verwarde toestand*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*		Convulsies*, coma*, duizeligheid*
Oogaandoeningen	Rode ogen		
Hartaandoeningen	Tachycardie		
Bloedvataandoeningen	Blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Nasale congestie, rhinitis, epistaxis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid*, buikpijn*		Braken*
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Jeuk, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Perifeer oedeem*, vermoeidheid*

*gerapporteerd in verband met hyponatriëmie, zie ook rubriek 4.4.

Pediatrische populatie

Bij kinderen moet speciale aandacht besteed worden aan de voorzorgen vermeld in rubriek 4.4.

Andere speciale groepen

Kinderen, ouderen en patiënten met serum natrium spiegels lager dan normaal hebben een verhoogd risico om hyponatriëmie te ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot langdurige effecten en een verhoogd risico van vochtretentie en hyponatriëmie.

Hoewel de behandeling van hyponatriëmie geïndividualiseerd dient te worden, kunnen de volgende algemene aanbevelingen worden gegeven. Hyponatriëmie wordt behandeld door stopzetting van de behandeling met desmopressine, door vochtbeperking en symptomatische behandeling als dat nodig is.

Het antidiuretisch effect kan in geval van overdosering zeer lang aanhouden, zodat eveneens rekening gehouden moet worden met verhoogde interactie met andere geneesmiddelen, die renaal uitgescheiden worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vasopressine en analogen
ATC code: H01BA02

Octostim 1,5 mg/ml neusspray bevat desmopressine, een synthetische structuuranaloog van het natuurlijke menselijke hypofyse-achterkwabhornormoon arginine-vasopressine. Desmopressine is een sterk werkzame stof met een EC_{50} van 1,6 pg/ml.

De structurele verschillen met het natuurlijke vasopressine resulteren in een belangrijke verhoging van de anti-diuretische activiteit en een verlengde werkingsduur. Na intranasale doses van 10-20 microgram is een antidiuretisch werking van 10 tot 20 uur gemeten.

In hoge doses - zoals die gegevens worden met Octostim 1,5 mg/ml neusspray - bewerkstelligt desmopressine tevens een verhoging van de factor VIII stollingsactiviteit (VIII:C) van 37-203% ten opzichte van de uitgangswaarde. In mindere mate wordt ook de Von Willebrand factor-antigeen titer (vWF:Ag) verhoogd. Tegelijkertijd vindt er vrijzetting van plasminogeen activator (PA) plaats.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid is 3-5%. Maximale plasmaconcentraties na 300 microgram desmopressine-acetaat intranasaal per spray bedragen ca. 400 pg/ml en worden na ongeveer 60 minuten bereikt.

Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven door een twee-compartment distributiemodel met een distributievolume gedurende de eliminatiefase van 0,56 L/kg.

Biotransformatie

Het in vivo metabolisme van desmopressine werd niet bestudeerd. In vitro metabolisme studies op humane levermicrosomen uitgevoerd met desmopressine toonden geen significant levermetabolisme door het cytochroom P450 systeem aan. Humaan levermetabolisme in vivo door het cytochroom P450 systeem treedt derhalve waarschijnlijk niet op. Het effect van desmopressine op de PK van andere geneesmiddelen is waarschijnlijk miniem omdat desmopressine het cytochroom P450 geneesmiddelenmetabolisatiesysteem niet remt.

Eliminatie

De totale klaring van desmopressine werd berekend op 7,6 L/uur. De terminale halfwaardetijd van desmopressine wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde personen bedroeg de fractie die in ongewijzigde vorm werd uitgescheiden, 52 %. (44 % - 60 %).

Speciale patiëntengroepen:

Leverfunctiestoornissen:

Er werden geen studies uitgevoerd

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, de toxiciteit van herhaalde doses, de genotoxiciteit en de reproductietoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine omdat het zeer sterk verwant is met het natuurlijke peptidehormoon.

In vitro analyse van humane cotyledon modellen toonde aan dat er geen transport door de placenta plaatsvindt van desmopressine wanneer dit in therapeutische concentraties die overeenkomen met de aanbevolen doseringen wordt toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, citroenzuur, dinatriumfosfaat, benzalkoniumchloride, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen 6 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Octostim 1,5 mg/ml neusspray wordt geleverd in een flacon van bruin glas (type I) met een nominaal volume van 10 ml, voorzien van een pre-compressie pomp-set. Een flacon bevat 2,5 ml oplossing, voldoende voor 25 doses à 150 µg werkzaam bestanddeel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De sprayflacon bevat voldoende vloeistof voor 25 doses van 150 microgram per snuifje.

1. Verwijder het beschermdopje.
2. Om een zo nauwkeurig mogelijke dosering te krijgen, dient het flesje zodanig gehouden te worden zodat het uiteinde van het slangetje naar beneden wijst (zie figuur).

3. Vóórdat de flacon de eerste keer gebruikt wordt dient het pompje vier keer (of totdat een gelijkmatige nevel wordt verkregen) te worden ingedrukt.
4. Eenmaal op deze wijze voorbereid, zal elk volgend pufje precies 150 microgram van het werkzame bestanddeel bevatten. Om 300 microgram (= 2 pufjes) toe te dienen wordt in elk neusgat één pufje gegeven. NB: niet de vloeistof opsnuiven maar normaal, rustig ademen.
5. Na gebruik wordt het beschermdopje weer op het neusstukje geplaatst.
6. De sprayflacon dient beneden 25°C en buiten invloed van licht te worden bewaard. Niet bevroren.

Indien de sprayflacon gedurende een periode van 7 dagen niet gebruikt is, dient deze vóór gebruik weer voorbereid te worden door een aantal keren te sprayen totdat een gelijkmatig nevel wordt verkregen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16175

9. DATUM VAN VERLENING VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

5 september 1994

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken.1 en 6.3: 15 mei 2014