

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie bevat 15 microgram desmopressineacetaat per ml, overeenkomend met 13,4 microgram desmopressine per ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing voor injectie is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylactisch:

Ter vermindering van bloedverlies en het gebruik van bloedprodukten kan Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie vóór een invasieve, therapeutische of diagnostische ingreep worden toegediend aan patiënten met:

- uremie
- congenitale of door geneesmiddelen geïnduceerde bloedplaatjesdysfunctie
- een verlengde bloedingstijd van onbekende oorsprong
- lichte vormen van hemofilie A
- lichte vormen van de ziekte van Von Willebrand type I

Therapeutisch:

Behandeling van bloedingen bij uremische patiënten en van niet-levensbedreigende bloedingen bij patiënten met lichte vormen van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand type I.

Indien nodig dient cryoprecipitaat te worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Profylactisch (gebruik voorafgaand aan chirurgische ingrepen):

- Subcutaan: 0,3 microgram/kg lichaamsgewicht onmiddellijk vóór de ingreep
- Intraveneus: 0,3 -0,4 microgram/kg lichaamsgewicht opgelost in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing voor injectie onmiddellijk vóór de ingreep. Bij kinderen lichter dan 10 kg wordt aanbevolen de totale dosis op te lossen in 10 ml fysiologische

zoutoplossing voor injectie. Het infuus over een periode van 20-30 minuten laten inlopen.

De toediening kan eventueel 1-2 keer worden herhaald met een interval van 12-24 uur, indien de factor VIII activiteit of bloedingstijd hiertoe aanleiding geeft. Vaker toediening kan tot tachyfylaxie (uitdoving van effect) leiden.

Therapeutisch (behandeling van bloedingen bij uremische patiënten en bij patiënten met lichte vormen van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand type I).

- Subcutaan: 0,3 microgram/kg lichaamsgewicht
- Intraveneus: 0,3 -0,4 microgram/kg lichaamsgewicht opgelost in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing. Bij kinderen lichter dan 10 kg wordt aanbevolen de totale dosis op te lossen in 10 ml fysiologische zoutoplossing voor injectie. Het infuus over een periode van 20-30 minuten laten inlopen.

De toediening kan eventueel 1-2 keer worden herhaald met een interval van 12-24 uur. Vaker toedienen kan tot tachyfylaxie leiden.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie hoger dan 40 ml/kg/24 uur)
- voorgeschiedenis van instabiele angina en/of bekende of vermoede hartinsufficiëntie, of andere aandoeningen die het gebruik van diuretica vereisen (zie ook 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- vastgestelde hyponatriëmie
- SIADH- een aandoening waarbij onevenredig hoge ADH-productie plaatsvindt
- ziekte van Von Willebrand type IIB

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Desmopressine kan vasodilatatie veroorzaken. Er zijn postmarketing rapportages van acuut myocardinfarct en ischemische beroerte na gebruik van desmopressine injecties voor hematologische indicaties. Octostim injectie dient daarom bij patiënten met risicofactoren voor of een voorgeschiedenis van trombose, atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen, atherosclerotische cerebrovasculaire aandoeningen of angioplastiek met voorzichtigheid te worden toegepast.

Wanneer wordt behandeld met Octostim injectie, wordt aanbevolen om de vocht- en elektrolytenbalans te bewaken en passende instructies omtrent vochtbeperking te geven. Behandeling zonder gelijktijdige verlaging van de vochtinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder bijbehorende waarschuwingssignalen en symptomen, zie rubriek 4.8 Zuigelingen, ouderen en patiënten met serumnatriumspiegels in het lagere bereik van normaal kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben.

Bij patiënten met een verstoorde water en/of electrolyt balans (bijvoorbeeld bij aandoeningen als systemische infecties of koorts en bij patiënten met een risico op verhoogde intracranieële druk dient men eveneens extra voorzichtig te zijn met vochtinname. Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

Octostim dient met voorzichtigheid en onder controle van de plasma-osmolaliteit te worden toegepast bij patiënten lijdende aan cystische fibrose.

Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 50 ml/min). Bij deze patiënten moet naast het geven van instructies omtrent vochtbeperking, het natriumgehalte in serum regelmatig worden gecontroleerd om hyponatriëmie te voorkomen. Desmopressine moet worden gestaakt als het natriumgehalte in serum onder de ondergrens van het normale bereik daalt.

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.

Vanwege het risico op de ontwikkeling van tachyfylaxie na herhaalde toediening van desmopressine, moeten alternatieve hemostatische therapieën, anders dan desmopressine, worden overwogen in situaties waar langdurige hemostase vereist is (actieve bloeding gedurende meer dan 2-4 dagen). Bij langer gebruik is het zinvol de plasma-natrium of -osmolaliteit te controleren.

Octostim-injectie mag niet worden gebruikt bij patiënten met overgevoeligheid voor desmopressine of voor één van de hulpstoffen in het product (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Speciale aandacht moet worden besteed wanneer desmopressine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de water- en/of natriumhomeostase beïnvloeden, bijv. opioïden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tricyclische antidepressiva (TCA's), niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), chloorpromazine, carbamazepine en antidiabetica van de sulfonylureagroep (met name chloorpropamide), aangezien gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verhoogd risico op vochtretentie/hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine een interactie heeft met geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden, omdat in *in vitro* studies met humane microsomen is aangetoond dat desmopressine geen significant levermetabolisme ondergaat en dat desmopressine de leverenzymen niet remt. Formele *in vivo* interactiestudies zijn echter niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Over het gebruik van desmopressine-acetaat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Borstvoeding:

Resultaten van analyses van melk van zogende moeders die een hoge dosis desmopressine 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.

Toedienen aan zwangere en zogende vrouwen slechts na zorgvuldig afwegen van de voor- en nadelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken

Er zijn geen gegevens bekend, maar een nadelig effect is niet waarschijnlijk

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een belangrijke ernstige bijwerking van Octostim injectie is hyponatriëmie, dat symptomen kan veroorzaken als hoofdpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerde oedemen en in ernstige gevallen hersenoedeem, convulsies en coma (zie rubriek 4.4).

Zeldzame gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde shock en reactie, zijn gemeld in verband met Octostim injectie (zie rubriek 4.4).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Vaak (>1/100, <1/10)	Zelden (>1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyponatriëmie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid ³		Ischemische beroerte ¹
Hartaandoeningen	Tachycardie ²			Acuut myocard infarct ¹
Bloedvataandoeningen	Opvliegers ² Hypotensie ²			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Buikpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Moeheid ³			

1. Uitsluitend voor hematologische indicaties (hoge dosis) en uitsluitend bij patiënten met bekende of in de voorgeschiedenis aanwezige risicofactoren voor trombose, atherosclerotische cardiovasculaire/cerebrovasculaire aandoeningen of een voorgeschiedenis van angioplastiek.
2. Bij hoge doses, voorbijgaande daling van de bloeddruk met een reflex tachycardie en blozen van het gezicht op het moment van toediening.
3. Voornamelijk gerapporteerd voor de hematologische indicaties (hoge dosis)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Een belangrijke ernstige bijwerking tijdens post-marketing is hyponatriëmie. Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerd oedeem, en in ernstige gevallen hersenoedeem, hyponatremische encefalopathie, convulsies en coma.

Misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid zijn ook gemeld zonder hyponatriëmie.

Hyponatriëmie is een gevolg van het antidiuretisch effect, veroorzaakt door verhoogde water

reabsorptie door de renale tubuli en osmotische verdunning van het plasma. Speciale aandacht moet worden gegeven aan de voorzorgen zoals vermeld in rubriek 4.4.

Hyponatriëmie is reversibel. Behandeling moet individueel worden ingesteld en een snelle overcorrectie moet worden voorkomen om het risico op verdere complicaties te verminderen (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4)

Overgevoeligheidsreacties die post-marketing zijn gemeld omvatten lokale allergische reacties zoals dyspnoe, erytheem, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), pruritus, uitslag en urticaria. Meer ernstige overgevoeligheidsreacties zoals anafylactische shock en reactie, en anafylactoïde shock en reactie, zijn ook gezien in relatie met gebruik van desmopressine injectie. Overgevoeligheidsreacties treden meestal snel na toediening op en kunnen voorkomen na zowel eerste gebruik als ook na herhaald gebruik.

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 tot waterintoxicatie leiden. Wanneer tijdens de behandeling te grote hoeveelheden water worden toegediend kan overhydratie optreden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

Desmopressine is een structuur-analoon van het menselijk hypofyse-achterkwab hormoon arginine-vasopressine. De stof heeft een sterkere en langer aanhoudende antidiuretische activiteit dan vasopressine, terwijl tegelijkertijd de pressoractiviteit en oxytocische activiteit aanzienlijk zijn verminderd. Desmopressine is een sterk werkzame stof met een EC₅₀ van 1,6 pg/ml.

Desmopressine in een dosis van 0,3-0,4 µg/kg lichaamsgewicht intraveneus of subcutaan bewerkstelligt een twee- tot viervoudige verhoging van de factor VIII stollingsactiviteit (VIII:C). Tevens wordt, in mindere mate, de Von Willebrand factor-antigeen titer (vWF:Ag) verhoogd en vindt er vrijzetting van plasminogeen-activator (PA) plaats.

Toediening van Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie resulteert in een verkorting of normalisering van de bloedingstijd bij patiënten met een verlengde bloedingstijd ten gevolge van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand, uremie, dysfunctie van bloedplaatjes (congenitaal of door farmaça geïnduceerd) en bij patiënten met verlengde bloedingstijd met een onbekende etiologie.

Bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand type IIB is factor VIII abnormaal. In deze gevallen kan toediening van Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie trombocytopenie en trombocytenaggregatie veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid na subcutane injectie van Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie bedraagt ongeveer 85%. Na een dosis van 0,3 µg/kg LW worden na ca. 60 minuten maximale plasmaconcentraties van 600 pg/ml bereikt. Het verdelingsvolume bedraagt ca. 0,2 l.

De halfwaardetijd bedraagt 3-4 uur.

Van de toegediende hoeveelheid desmopressine wordt twee-derde binnen 24 uur renaal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, verdund zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C). Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, type I glazen ampul.

Ampul met 1 ml injectievloeistof	10 stuks
Ampul met 2 ml injectievloeistof	10 stuks

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na aanbreken van een ampul of het maken van een verdunning dient de vloeistof binnen 12 uur te worden gebruikt in verband met het ontbreken van een conservering.

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 16174

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 1994

Datum van laatste verlenging: 3 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 16 augustus 2024