

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Octostim 15 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller: Desmopressinacetat 15 mikrogram motsvarande desmopressin 13,4 mikrogram.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 3.5 mg natrium per ampull.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska

Injektionslösningen har pH ca 4.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förkortning eller normalisering av en förlängd blödningstid vid uremi, levercirros, medfödd eller läkemedelsinducerad trombocytdysfunktion samt hos patienter med förlängd blödningstid utan påvisbar etiologi, inför ett invasivt terapeutiskt eller diagnostiskt ingrepp där den förlängda blödningstiden kan leda till blödningskomplikation. Terapeutiskt för kontroll av blödning hos patienter med uremi.

Blödningsprofylax i samband med mindre kirurgiska ingrepp hos patienter med mild hemofili A och mild von Willebrands sjukdom dock ej typ 2B. I undantagsfall vid medelsvåra former av respektive sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Terapeutiskt vid blödning eller profylaktiskt omedelbart före ett invasivt ingrepp hos patienter med förlängd blödningstid:

0,3 mikrogram/kg utspädd i fysiologisk koksaltlösning till 10 ml som intravenös injektion under 10 minuter eller 0,3 mikrogram/kg som subkutan injektion.

Som ledning vid dosberäkning kan följande tabell användas:

Dos 0,3 mikrogram/kg kroppsvikt

Vikt (kg)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Dos (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
Vikt (kg)	65	70	75	80	85	90	95	100		
Dos (ml)	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		

Om positiv effekt erhållits kan den initiala dosen Octostim upprepas 1-2 gånger med 6-12 timmars mellanrum. Ytterligare upprepning av dosen kan vara förenlig med sämre effekt (se avsnitt 4.4). Vid behandling av patienter med hemofili A bedömes eftersträvad ökning av FVIII:C enligt samma riktlinjer som vid behandling med faktor VIII-koncentrat.

Om infusionen av Octostim inte leder till önskad ökning av halten FVIII:C i plasma kan behandlingen kompletteras med tillförsel av faktor VIII-koncentrat. Behandling av hemofilpatienter bör ske i samråd med respektive patients koagulationsavdelning.

Bestämning av koagulationsfaktorer och blödningstid inför Octostim: Plasmanivåer av FVIII:C och vWF stiger kraftigt efter desmopressin, dock utan att man kunnat fastställa korrelation mellan plasmakoncentrationen av dessa faktorer och blödningstiden, varken före eller efter desmopressin. Desmopressinets effekt på blödningstiden bör därför om möjligt testas hos den individuella patienten. Fastställande av blödningstid och plasmanivåer av koagulationsfaktorerna bör ske i samarbete eller samråd med landets koagulationslaboratorier: Skånes Universitetssjukhus, Malmö, Koagulationscentrum, tel 040-33 10 00; Karolinska Universitetssjukhus, Solna, Koagulationsjour, tel 08-517 700 00; Sahlgrenska Universitetssjukhus, Göteborg, Koagulationsjouren tel 031-342 10 00.

Behandlingskontroll

Halten av FVIII:C i plasma måste följas eftersom en minskad effekt vid upprepade doser iakttagits i en del fall.

I samband med injektionen av Octostim ska patientens blodtryck noga följas (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iaktas hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min), se avsnitt 4.4 och 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Dosen baseras på barnets vikt, se tabellen ovan. Det rekommenderas att desmopressin används med försiktighet till barn som väger under 15 kg. Data från kliniska studier är begränsade.

Administreringssätt

Injektionen ges som subkutan injektion eller intravenös infusion.

Anvisningar om användning och hantering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg).
- Instabil angina i anamnesen och/eller känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika.
- Känd hyponatremi.
- Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH).
- Von Willebrands sjukdom typ 2B.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vid behandling med Octostim injektionsvätska rekommenderas att vätske- och elektrolytbalans upprätthålls. Behandling utan samtidig minskning av vätskeintaget kan leda till vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan åtföljande varningstecken och symtom, se avsnitt 4.8.

Desmopressin ska inte ges som hemostatiskt stöd vid aktiva blödningar i mer än 2 dagar, eftersom en långvarig användning är förknippad med en risk för utveckling av takyfylaxi och försämrad terapeutisk effekt.

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

Särskild uppmärksamhet måste ägnas åt risken för vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.8). Vätskeintaget bör begränsas till minsta möjliga och kroppsvikten kontrolleras kontinuerligt. Vid successiv ökning av kroppsvikten, serumnatrium under 130 mmol/l eller plasmaosmolalitet under 270 mOsm/kg måste vätskeintaget reduceras drastiskt och administreringen av Octostim avbrytas.

Vid trombocytopeni förkortar Octostim inte förlängd blödningstid.

Efter godkännande för försäljning har såväl venösa som arteriella tromboemboliska händelser, såsom djup ventrombos, cerebral trombos, akut hjärtinfarkt och ischemisk stroke, rapporterats i samband med administrering av desmopressininjektioner för hematologiska indikationer. Detta bör därför beaktas innan Octostim ges till patienter med riskfaktorer för eller anamnes på trombos, aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, aterosklerotisk cerebrovaskulär sjukdom eller angioplastik.

Försiktighet

Försiktighet måste iaktas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck.

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

Behandling med Octostim ska avbrytas eller noggrant justeras om akuta sjukdomar som kännetecknas av vätske- och/eller elektrolytrubbningar (såsom systemiska infektioner, feber

och gastroenterit) eller kraftig blödning uppkommer. Vätske- och elektrolytbalansen ska övervakas noggrant.

Särskild försiktighet bör iakttas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas (se avsnitt 4.5). Hos patienter med långtidsbehandling med läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, ska Octostim administreras först efter det att natrium kontrollerats och befunnits normalt.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min), eftersom den antidiuretiska effekten kan förlängas. Förlängd antidiuretisk effekt kan öka risken för hyponatremi om riktlinjerna för ett begränsat vätskeintag inte följs noggrant.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 3.5 mg natrium per ampull, motsvarande 0.2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Särskild försiktighet bör iakttas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, t ex opioider, selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI), tricykliska antidepressiva, NSAID-preparat, klorpromazin, karbamazepin och vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen eftersom samtidig användning kan orsaka en ökad risk för vätskeretention/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 för diabetes insipidus, samt data från gravida kvinnor med blödningsrubbningar (n=145, varav 37 fick behandling tidigt i graviditeten), visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Som en försiktighetsåtgärd bör behandling med Octostim helst undvikas under graviditet. När behandling med Octostim är nödvändig för moderns och det ofödda barnets hälsa, t ex för behandling av blödningsrubbningar, är dosjustering inte nödvändig men övervakning av modern rekommenderas och hon bör rådas att begränsa vätskeintaget. Övervakning av serumnatrium bör ökas för att undvika vattenintoxikation och hyponatremi.

Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar som fått höga doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt) visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Det anses därför inte nödvändigt att avsluta amning.

Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

Fertilitet

Djurstudier med desmopressin har inte visat någon försämring av fertiliteten hos han- eller honråttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den mest rapporterade biverkningen med desmopressininjektioner efter godkännande för försäljning är hyponatremi.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk/anafylaktoid chock har rapporterats efter marknadsföring (se avsnitt 4.4). För ytterligare detaljer, se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

Lista över biverkningar

Tabellen nedan baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med desmopressininjektioner på 4 mikrogram/ml utförda hos vuxna för behandling av central diabetes insipidus och hematologiska indikationer (n = 53), samt med desmopressininjektioner på 15 mikrogram/ml (n = 76), kombinerat med erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Biverkningarna som endast observerats efter godkännande för försäljning har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Nedanstående tabell visar frekvensen av rapporterade biverkningar. Biverkningarna klassificeras enligt frekvens och organsystemklass. Frekvensen definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Frekvens av rapporterade biverkningar (kliniska prövningar, spontana rapporter inklusive litteratur)

MedDRA Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens³
Immunsystemet				Överkänslighet, anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition			Hyponatremi	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		Ischemisk stroke ¹
Hjärtat	Takykardi ²			Akut hjärtinfarkt ¹ , angina pectoris ¹

Blodkärl	Ansiktsrodnad ² , hypotension ²			Djup ventrombos ³ , cerebral trombos ³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lungembolism ³
Magtarmkanalen	Illamående, buksmäta			
Hud och subkutan vävnad				<u>Urtikaria, klåda</u>
Allmänna symtom och/eller symtom vid admini- streringsstället	Trötthet			

1. Enbart vid hematologiska indikationer (höga doser) hos patienter med anamnes på, eller riskfaktorer för, trombos, aterosklerotisk kardiovaskulär/cerebrovaskulär sjukdom eller anamnes på angioplastik.
2. Vid hematologiska indikationer (höga doser), övergående blodtryckssänkning med reflektorisk takykardi och ansiktsrodnad vid administreringstillfället.
3. Har främst rapporterats vid hematologiska indikationer (höga doser).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyponatremi

Den mest rapporterade biverkningen med desmopressininjektioner efter godkännande för försäljning är hyponatremi. Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, illamående, kräkningar, viktökning, sjukdomskänsla, buksmäta, muskelkramper, yrsel, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, generaliserat ödem och i allvarliga fall hjärnödem, hyponatremisk encefalopati, kramper och koma. Illamående, huvudvärk och yrsel har rapporterats utan bekräftad hyponatremi. Hyponatremi är ett resultat av desmopressins antidiuretiska effekt som uppstår av ökad reabsorption av vätska i renala tubuli och osmotisk utspädning av plasma. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt de försiktighetsåtgärder som anges i avsnitt 4.4.

Hyponatremi är reversibel. Behandlingen ska individualiseras och snabb överkorrigering bör undvikas för att minska risken för ytterligare komplikationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive lokala allergiska reaktioner som dyspné, erytem, generella eller lokala ödem (perifera, ansikte), klåda, utslag, och urtikaria har rapporterats efter godkännande för försäljning i samband med desmopressin-injektion. Mer allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk/anafylaktoid chock och reaktion har också rapporterats. Överkänslighetsreaktioner uppträder vanligen snabbt efter administrering av läkemedel och kan uppstå efter första administreringen eller efter upprepad exponering av desmopressin-injektion.

Pediatrik population

Biverkningsdata från kliniska prövningar hos barn är mycket begränsade.

Andra särskilda populationer

Äldre och patienter med serumnatriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Toxicitet: Redan normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 mikrogram/kg i.v. och 2,4 mikrogram/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 mikrogram intranasalt till 5 mån barn och 80 mikrogram intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom: Symtom som vid vattenintoxikation. Huvudvärk, illamående. Vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även i preparattexten beskrivna biverkningar.

Behandling: Kol. Vätskerestriktion viktigast, observation. Kontroll av elektrolytstatus, vid behov tillägg av furosemid och extra natrium. Vid kramper diazepam. Symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiuretiskt hormon, ADH, ATC-kod: H01BA02

Octostim innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin (ADH). Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en ökad antidiuretisk effekt, mycket liten aktivitet i glatt muskulatur och därmed frånvaro av oönskade pressor-effekter. Administrering av desmopressin har visat sig kunna leda till förkortning eller normalisering av blödningstiden hos patienter med förlängd blödningstid som vid uremi, levercirrhos, medfödd eller läkemedelsinducerad trombocytdysfunktion samt hos patienter med förlängd blödningstid utan påvisbar etiologi.

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

Desmopressin i hög dosering 0,3 mikrogram/kg kroppsvikt intravenöst eller subkutant leder till att halten av faktor VIII-koagulationsaktivitet (FVIII:C) i plasma blir 2-4 gånger så hög. Även halten av von Willebrand faktor-antigen (vWF:Ag) ökar men i mindre utsträckning. Samtidigt sker en frigörelse av plasminogenaktivator (PA).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Biotillgängligheten efter subkutan injektion jämfört med intravenös administrering är ca 85%. Maximal plasmakoncentration efter 0,3 mikrogram/kg uppnås efter ungefär 60 minuter och uppgår i genomsnitt till 600 pg/ml.

Distribution

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

Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. I *in vitro*-försök var desmopressin inte någon hämmare av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Eliminering

Total clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad i urin ca 50%. Halveringstiden i plasma varierar mellan 3-4 timmar. Durationen av den hemostatiska effekten är beroende av halveringstiden för FVIII:C som är ca 8-12 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Efter intravenös administrering av desmopressin ökade den geometriska genomsnittliga terminala halveringstiden från 2,8 timmar hos individer med normal njurfunktion till 4, 6,6 respektive 8,7 timmar hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet av desmopressin under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) 1,5 gånger, 2,4 gånger respektive 3,7 gånger högre jämfört med den hos patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts i denna population.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Carcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra, utspädd

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller

Förpackningsstorlekar: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml
5 x 2 ml, 10 x 2 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11524

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 13 mars 1992

Datum för den senaste förnyelsen: 13 mars 2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-30