

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Octostim 15 microgrammes/ml solution injectable
Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
1 ml contient 1,5 mg de l'acétate de desmopressine, ce qui correspond à 1,34 mg de desmopressine.

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable
1 ml contient 15 microgrammes de l'acétate de desmopressine, ce qui correspond à 13,4 microgrammes de desmopressine.

Excipient à effet notoire de Octostim Spray :
1 ml de Octostim Spray contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Solution pour pulvérisation nasale.

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable
Solution injectable.
Solution claire et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Octostim Spray peut être utilisé dans le cadre du contrôle et de la prophylaxie des hémorragies et/ou lors d'interventions chirurgicales mineures et d'extractions dentaires chez les patients ayant :

- une forme légère à modérée d'hémophilie A;
- la maladie de von Willebrand (sauf le type IIB);
- un temps de saignement prolongé à cause de certaines dysfonctions plaquettaires.

Avant une intervention thérapeutique ou diagnostique invasive, Octostim injection peut être utilisé dans le cadre du contrôle et de la prophylaxie des hémorragies chez les patients ayant :

- une forme légère à modérée d'hémophilie A;
- la maladie de von Willebrand (sauf le type IIB);
- un temps de saignement prolongé (acquis ou congénital), comme en cas d'une urémie, une cirrhose du foie, un dysfonctionnement plaquettaire, un temps de saignement prolongé, soit isolé, soit induit par des médicaments et en phase postopératoire chez les patients ayant subi une chirurgie à cœur ouvert avec pontage pulmonaire et présentant des hémorragies postopératoires.

Octostim n'a quasiment aucun effet sur les autres facteurs de coagulation et ne peut par conséquent être utilisé chez les patients atteints d'hémophilie B (déficience en facteur IX).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1. Prophylaxie, et diminution, normalisation ou contrôle des hémorragies (augmentation du facteur VIII) avant une intervention invasive chez les patients présentant un temps de saignement prolongé

Par injection

Octostim injection 0,3 – 0,4 microgrammes/kg, par voie sous-cutanée ou dilué à 50 – 100 ml dans une solution saline physiologique, et administré sous perfusion intraveineuse pendant 15 à 30 minutes. La tension artérielle et le pouls sont contrôlés. L'intervention chirurgicale peut commencer immédiatement.

Par pulvérisation nasale

300 microgrammes (1 pulvérisation dans chaque narine), une demi-heure avant l'intervention chirurgicale ou en cas d'hémorragie. Une dose (pulvérisation) de la pulvérisation nasale fournit 0,1 ml, ce qui correspond à 150 microgrammes d'acétate de desmopressine.

L'administration de Octostim Spray peut être répétée toutes les 12 heures, pendant maximum 2 à 3 jours.

Mesures de surveillance

En cas de chirurgie orale et d'extractions dentaires, il est conseillé de déjà administrer 24 heures avant l'intervention chirurgicale un antifibrinolytique (acide ϵ -aminocaproïque ou acide tranexamique). Sauf contre-indication, ce traitement se poursuit jusqu'à guérison complète. Les précautions normales doivent être prises en cas d'utilisation de ces antifibrinolytiques.

La concentration hémostatique critique en cas d'interventions dentaires ou chirurgicales doit être considérée de la même manière que si le patient était traité avec des produits sanguins, à ceci près qu'une à deux heures après le titrage, les valeurs peuvent continuer à augmenter au lieu de diminuer immédiatement.

Des échantillons de sang doivent être prélevés avant et après l'administration de Octostim injection afin de titrer le facteur VIII (VIII:C et/ou VIII vW:Ag et/ou VIII vW:Co selon l'application), et il faut les effectuer dès que possible. Il est également conseillé de mesurer simultanément le temps de saignement, car il n'existe pas toujours une corrélation directe entre le temps de saignement et les taux du facteur VIII.

En cas de réponse insuffisante, un autre échantillon de sang est contrôlé \pm 6 heures après l'administration de Octostim (titrage du facteur VIII), de telle sorte qu'une dose supplémentaire du médicament puisse être administrée si cela s'avère nécessaire. En cas de réponse suffisante après la première dose, Octostim injection peut être réadministré toutes les 12 à 24 heures aussi longtemps que cela est nécessaire. Il faut prélever régulièrement des échantillons de sang afin de contrôler les taux de facteur VIII parce que certains patients ont présenté une réponse réduite à des perfusions successives. La tension artérielle doit être surveillée en permanence.

Si Octostim est administré de manière répétée, l'équilibre hydrique doit être étroitement surveillé.

Le patient doit être pesé régulièrement. Si cela n'est pas pratique, il faut plutôt déterminer le taux de sodium plasmatique et/ou l'osmolalité. Une prise de poids progressive ne peut être enregistrée. Les valeurs de sodium plasmatique doivent rester supérieures à 130 mmol/l et l'osmolalité supérieure à 270 mosmol/kg. Chez l'adulte, si le poids corporel augmente de plus de 3 kg, le taux de sodium plasmatique tombe en dessous de 125 mmol/l ou l'osmolalité plasmatique est inférieure à 260 mosmol/kg, le contrôle de l'apport de liquide a été clairement insuffisant, et il faut réduire considérablement l'apport de liquide et arrêter l'administration de Octostim.

2. Test de l'activité fibrinolytique

Une injection de 0,4 microgrammes/kg de Octostim solution injectable diluée à 30 ml dans une solution saline physiologique est effectuée. Les 5 premiers ml sont administrés en 5 minutes. Si le patient ne présente pas de tachycardie manifeste ou d'autres effets indésirables, la dose restante peut être administrée plus rapidement. Après 20 minutes, un échantillon de sang est prélevé par voie veineuse. Sur cet échantillon de sang, l'activité fibrinolytique est déterminée sur des plaques de fibrine, sur lesquelles se trouve un caillot préparé à partir du précipité d'une fraction d'euglobuline. Une surface de lyse supérieure à 240 mm² est considérée comme normale. Cette méthode ne peut être utilisée chez les patients souffrant d'hypertension ou d'une maladie cardiaque.

Populations spécifiques

Patients âgés

Pour la prophylaxie, et la diminution, la normalisation ou le contrôle des hémorragies (augmentation du facteur VIII) avant une intervention invasive chez les patients présentant un temps de saignement prolongé, la dose est réduite de moitié (0,2 microgrammes/kg) chez les patients atteints d'une maladie cardiaque et les patients âgés.

Patients souffrant de troubles rénaux

Octostim est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

Il est recommandé d'administrer la dose aux enfants sous la surveillance d'un adulte, qui veillera à ce que la dose correcte soit prise.

Diminution, normalisation ou contrôle thérapeutique des hémorragies ou prophylaxie des hémorragies avant une intervention invasive : voir les adultes.

Octostim Spray : 150 microgrammes en une seule pulvérisation est administré aux patients, y compris les enfants, qui pèsent moins de 50 kg.

Mode d'administration

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable

Octostim injection est administrée par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée.

Pour les instructions concernant l'utilisation de Octostim injection, voir rubrique 6.6.

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale

Administration par voie nasale.

Pour la description de l'utilisation de la pompe pour pulvérisation, voir les instructions à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Polydipsie normale et psychogène (entraînant une production d'urine > 40 ml/kg/24 h).
- Insuffisance cardiaque connue ou suspectée et autres circonstances nécessitant un traitement par diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).
- Hyponatrémie connue ou prédisposition à l'hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion excessive d'ADH (SIADH, *syndrome of inappropriate ADH secretion*).
- Ne pas administrer Octostim injection en cas de :
 - angine de poitrine instable,
 - maladie de von Willebrand de type IIB (risque de thrombocytopenie).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Il est recommandé de respecter les instructions relatives à la restriction de liquide. Un traitement sans restriction simultanée de l'apport de liquide peut entraîner une rétention de liquide et/ou une hyponatrémie avec ou sans signes d'alarme et symptômes (maux de tête, nausées/vomissements, baisse du sodium sérique, prise de poids et, dans les cas graves, convulsions).

Une attention particulière doit être portée au risque de rétention de liquide/d'hyponatrémie (voir rubrique 4.8). L'apport de liquide doit être limité au minimum et le poids corporel doit être contrôlé régulièrement. En cas de prise de poids progressive, de diminution du taux de sodium sérique à < 130 mmol/l ou de diminution de l'osmolalité plasmatique à < 270 mosmol/kg de poids corporel, l'apport de liquide doit être limité de manière drastique et l'administration de Octostim doit être arrêtée.

Pour tester le pouvoir de concentration du rein

Lorsque Octostim est utilisé à des fins de diagnostic, l'apport de liquide peut être de maximum 0,5 l à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration. Chez les enfants âgés de moins de 1 an, le test de la fonction rénale peut uniquement être effectué en hôpital, sous une surveillance étroite.

Pour un usage hémostatique

Les avantages de la desmopressine et d'autres thérapies hémostatiques doivent être soigneusement pesés dans les situations où une hémostase prolongée est requise, comme lors d'une hémorragie postopératoire active et d'une hémorragie de varice chez les patients atteints de cirrhose.

En cas d'hémophilie et de maladie de von Willebrand, des mesures de précaution doivent être prises afin de prévenir une intoxication hydrique, étant donné que Octostim diminue le débit urinaire et favorise la rétention de liquide en cas d'utilisation à long terme.

L'administration de liquide ne doit dès lors être forcée ni par voie orale ni par voie parentérale et, à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration, les patients ne doivent recevoir que la quantité de liquide nécessaire pour étancher leur soif. Les patients sous perfusion doivent être suivis soigneusement en phase postopératoire.

La rétention de liquide peut être facilement contrôlée en pesant le patient ou en déterminant le taux de sodium ou l'osmolalité plasmatiques.

Octostim ne raccourcit pas le temps de saignement prolongé en cas de thrombocytopenie.

Précautions

Avant de démarrer le traitement du diabète insipide d'origine centrale, il faut effectuer un contrôle du dysfonctionnement vésical sévère et de l'obstruction des voies urinaires.

Les nourrissons, les patients âgés et les patients présentant un taux de sodium sérique dans l'intervalle inférieur des valeurs normales peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie. Le traitement par desmopressine doit être interrompu ou minutieusement adapté en cas de maladies intercurrentes aiguës caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastroentérite) ainsi qu'en cas de saignement excessif, et l'équilibre hydrique et électrolytique doit être soigneusement suivi.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque de pression intracrânienne accrue (risque accru d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique).

La desmopressine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'affections caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique.

Une attention particulière doit être accordée lorsque la desmopressine est administrée avec d'autres médicaments qui influencent l'homéostasie hydrique et/ou sodique (voir rubrique 4.5). Chez les patients suivant un traitement chronique avec un ou plusieurs médicaments qui influencent l'homéostasie hydrique et/ou sodique, Octostim injection ne pourra être administré qu'après confirmation des valeurs sodiques normales.

En raison de rapports de post-commercialisation de thrombose veineuse profonde, d'accident cérébrovasculaire et d'affection cérébrovasculaire (attaque), de thrombose cérébrale, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleur dans la poitrine lors de l'utilisation de Octostim injection, son administration doit d'abord être envisagée chez les patients âgés et les patients présentant des facteurs de risque et des antécédents de thrombose, de thrombophilie et d'une affection cardiovasculaire connue.

Dans les situations suivantes, des précautions doivent être prises afin de prévenir une hyponatrémie, dont un contrôle soigneux de la restriction de liquide et un contrôle plus fréquent du taux de sodium sérique :

- patients très jeunes et patients âgés fragiles,
- traitement simultané par des médicaments connus pour induire un SIADH, tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et certains antidiabétiques du groupe des sulfonyles, en particulier le chlorpropamide (voir rubrique 4.5),
- patients qui risquent de présenter une pression intracrânienne accrue (risque accru d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique),
- patients en phase postopératoire ayant reçu un liquide intraveineux hypotonique,
- traitement simultané par AINS.

Les patients atteints d'insuffisance coronarienne et d'hypertension et les patientes enceintes doivent être traités avec prudence et la tension artérielle doit être contrôlée, même s'il est improbable que la desmopressine exerce un effet presseur à la posologie prescrite. Lors de la perfusion de Octostim injection, la tension artérielle doit être surveillée en permanence.

Chez les patients atteints d'hémophilie A ou de la maladie de von Willebrand, il est également conseillé de tester d'abord la réponse à l'administration de Octostim.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'administration de desmopressine doit être suivie attentivement.

Du fait de la présence de chlorure de benzalkonium, Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale peut causer un bronchospasme.

Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais des rapports spontanés de réactions allergiques générales graves (comme anaphylaxie et bronchospasme) et de réactions cutanées allergiques ont été reçus.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments connus pour induire un SIADH (syndrome de sécrétion excessive d'ADH), tels que les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, ainsi que certains antidiabétiques du groupe des sulfonyles, en particulier le chlorpropamide, peuvent avoir un effet antidiurétique additif et augmenter le risque de rétention hydrique/d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Il faut tenir compte du fait que dans ces cas, la posologie doit probablement être adaptée.

Les AINS peuvent provoquer une rétention de liquide/hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Il est improbable que la desmopressine présente une interaction avec des médicaments qui agissent sur le métabolisme hépatique, puisque les études in vitro effectuées avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit aucun métabolisme significatif hépatique. On n'a cependant pas encore réalisé aucune étude in vivo formelle.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la desmopressine chez la femme enceinte. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Octostim pendant la grossesse.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets cliniquement pertinents pour les parents et la progéniture. L'analyse in vitro de modèles de cotylédons humains a montré qu'il n'y a pas de transport transplacentaire de la desmopressine lorsqu'elle est administrée à une concentration thérapeutique correspondant à la dose recommandée.

Allaitement

Les résultats d'analyses de lait provenant de mères qui allaitaient et qui recevaient des doses élevées de desmopressine (300 microgrammes par voie intranasale), démontrent que les quantités de desmopressine qui seraient transmises à l'enfant sont nettement plus faibles que les quantités nécessaires pour influencer la diurèse. Les médicaments à base de desmopressine peuvent donc être utilisés sans inconvénient en cas d'allaitement. Par conséquent, il n'est pas jugé nécessaire d'arrêter l'allaitement.

Fertilité

Les études de la desmopressine effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence aucune perturbation de la fertilité chez des rats mâles et femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Octostim n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie. L'hyponatrémie peut entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements, un taux diminué de sodium sérique, une intoxication hydrique, une prise de poids, un malaise, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des étourdissements, de la confusion, une conscience diminuée, un œdème généralisé ou local (périphérie, visage) et, dans les cas graves, un œdème cérébral, une encéphalopathie hyponatrémique, des convulsions et un coma (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Octostim Spray étaient des yeux rouges, une tachycardie, du rougeur du visage, une congestion nasale, une rhinite et une épistaxis. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés relativement à l'hyponatrémie étaient des maux de tête, des nausées et des douleurs abdominales.

Des rapports spontanés de réactions allergiques générales sévères (comme anaphylaxie et bronchospasme) et de réactions cutanées allergiques ont été reçus.

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité graves, dont choc et réaction anaphylactoïdes, ont été rapportés en combinaison avec Octostim injection (voir rubrique 4.4).

Résumé des effets indésirables dans le tableau

Des données systématiques de sécurité dans les indications hématologiques survenant du développement clinique de Octostim Spray ne sont pas disponibles.

Le tableau ci-dessous incluant les effets indésirables rapportés avec Octostim injection est basé sur la fréquence des effets indésirables rapportés dans des études cliniques avec Octostim injection (n = 76), combiné à l'expérience de post-commercialisation pour Octostim injection.

Les effets indésirables observés uniquement dans la période de post-commercialisation ou avec d'autres formulations à base de desmopressine ont été ajoutés dans la colonne "Fréquence indéterminée".

Les tableaux ci-dessous montrent la fréquence des effets indésirables rapportés. Les effets indésirables sont classifiés selon la fréquence et la classe de systèmes d'organes. La fréquence est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire				réaction allergique ⁶ , réactions d'hypersensibilité comme une réaction anaphylactique et autres affections allergiques graves ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition			hyponatrémie	prise de poids ^{1,3} , intoxication hydrique ³
Affections psychiatriques				état de confusion ^{1,3}
Affections du système nerveux	maux de tête ^{1,4}	étourdissements ^{1,4}		convulsions ^{1,3} , coma ^{1,3} , perte de conscience ^{3,5} , encéphalopathie hyponatrémique ³ , œdème cérébral ^{3,5}
Affections oculaires	yeux rouges ⁶			
Affections cardiaques	tachycardie			infarctus du myocarde ⁵ , angine de poitrine ⁵ , douleurs thoraciques ⁵

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections vasculaires	rougeur du visage, hypotension ²			thrombose veineuse profonde ⁵ , accident cérébrovasculaire et affection cérébrovasculaire (attaque) ⁵ , thrombose cérébrale ⁵ , hypertension ⁵
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	congestion nasale ⁶ , rhinite ⁶ , épistaxis ⁶			dyspnée ² , embolie pulmonaire ⁵
Affections gastro- intestinales	nausées ^{1,4} , douleurs abdominales ^{1,3}			vomissements ^{1,4}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				éruption cutanée maculopapulaire ² , éruption cutanée érythémateuse ² , éruption cutanée tachetée ² , érythème ² , prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo- squelettiques et systémiques				spasmes musculaires ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue ^{1,2}			œdème périphérique ¹ , œdème généralisé ou local ⁴ (périphérie, visage), réactions sur le site d'injection/de perfusion (comme un gonflement, une douleur, une extravasation, un érythème, des taches bleues et des nodules) ² , frissons ⁵ , malaise ³

¹ Rapporté pour Octostim Spray, avec l'hyponatrémie.

² Rapporté uniquement pour Octostim injection.

³ Rapporté pour Octostim injection, avec l'hyponatrémie.

⁴ Rapporté pour Octostim injection, avec ou sans hyponatrémie.

⁵ Rapporté pour Octostim injection, principalement pour les indications hématologiques (dose élevée).

⁶ Seulement rapporté pour Octostim Spray.

⁷ Effets indésirables provenant des rapports spontanés (fréquence indéterminée). Les effets indésirables proviennent de l'expérience de post-commercialisation concernant Octostim injection, par le biais de rapports spontanés et de rapports issus de la littérature. Étant donné que ces effets indésirables sont rapportés spontanément dans une population de taille inconnue, il est impossible d'évaluer leur fréquence de manière fiable. Par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables est classifiée comme "fréquence indéterminée". Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant.

Description des effets indésirables sélectionnés

L'effet indésirable le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie, qui est très rarement rapportée. L'hyponatrémie peut entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements, une intoxication hydrique, une prise de poids, un malaise, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des étourdissements, de la confusion, une conscience diminuée, un œdème généralisé ou local (périphérie, visage) et, dans les cas graves, un œdème cérébral, une encéphalopathie

hyponatrémique, des convulsions et un coma. Des nausées, des vomissements, des maux de tête et des étourdissements sont rapportés sans hyponatrémie enregistrée. L'hyponatrémie est une conséquence de l'effet antidiurétique dû à l'réabsorption accrue d'eau par les tubules rénaux et à la dilution osmotique du plasma. Une attention particulière doit être accordée aux précautions mentionnées à la rubrique 4.4.

L'hyponatrémie est réversible. Le traitement doit être adapté individuellement en fonction du patient et une surcorrection rapide doit être évitée afin de réduire le risque d'autres complications (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pendant la période de post-commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de Octostim injection, comme des réactions allergiques locales telles que dyspnée, érythème, œdème généralisé ou local (périphérie, visage), prurit, éruption cutanée, éruption cutanée tachetée, éruption cutanée maculopapulaire, éruption cutanée érythémateuse, plaques cutanées et urticaire. En outre, des réactions d'hypersensibilité plus graves telles que choc et réaction anaphylactiques ainsi que choc et réaction anaphylactoïdes ont été rapportées lors de l'utilisation de Octostim injection. En général, les réactions allergiques apparaissent rapidement après l'administration du médicament, et éventuellement pendant la première utilisation ou après une exposition répétée à Octostim injection.

Des cas rares de thrombose veineuse profonde, d'accident/affection cérébrovasculaire (attaque), de thrombose cérébrale, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleurs thoraciques ont été signalées pendant la période de post-commercialisation chez les patients traités par desmopressine. En raison de facteurs incitant à confusion et/ou d'informations manquantes, aucun rapport causal avec Octostim injection n'a pu être établi/confirmé.

Quelques cas de démyélinisation dus à une correction trop rapide du taux de sodium ont été rapportés. Afin d'éviter une surcorrection, il faut suivre étroitement une hyponatrémie sévère, selon les procédures mentionnées à la rubrique 4.9 (traitement en cas de surdosage).

Population pédiatrique

Pour les enfants, une attention spéciale doit être accordée aux précautions décrites dans la rubrique 4.4. Les données sur les effets indésirables des études cliniques effectuées chez des enfants sont très limitées.

Autres populations spécifiques

Les nourrissons, les patients âgés et les patients présentant un taux de sodium sérique dans l'intervalle inférieur des valeurs normales peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site Web : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage par Octostim induit une durée d'action prolongée, s'accompagnant d'un risque accru de rétention de liquide et d'hyponatrémie.

Traitement

Le traitement de l'hyponatrémie doit être adapté individuellement en fonction du patient, et peut comprendre l'arrêt du traitement, une restriction de liquide et un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vasopressine et analogues.

Code ATC : H01B A02.

Octostim contient de la 1-désamino-8-D-arginine vasopressine (DDAVP), un analogue de structure synthétique de l'arginine vasopressine, une hormone naturelle de l'hypophyse postérieure chez l'homme. Elle se distingue de l'hormone naturelle par l'élimination du groupe amino de la cystéine, tandis que l'arginine lévogyre en position 8 est remplacée par l'isomère dextrogyre. Ces modifications structurelles font disparaître l'activité presseur tout en maintenant l'activité antidiurétique à dose faible. En outre, la durée d'action de l'activité antidiurétique est considérablement prolongée.

Octostim a un effet antihémorragique. À forte dose de 0,3 – 0,4 microgrammes/kg de poids corporel, administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, Octostim entraîne une triple augmentation de la concentration plasmatique de l'activité coagulante du facteur VIII (VIII:C) et une augmentation parallèle (deux à trois fois) de l'antigène du facteur de von Willebrand (vWf:Ag). Une administration unique de 300 microgrammes de desmopressine par voie endonasale produit au moins une double augmentation de l'activité coagulante du facteur VIII (VIII:C) ainsi qu'une augmentation de vWF:Ag, mais dans une moindre mesure. Ces augmentations varient d'un patient à l'autre. Un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est libéré simultanément.

Il a été démontré que la desmopressine raccourcit le temps de saignement chez les patients présentant un temps de saignement prolongé, comme en cas d'une urémie, une cirrhose ou un dysfonctionnement plaquettaire congénital ou induit par des médicaments, et chez les patients présentant un temps de saignement isolé prolongé.

La régression de la fonction plaquettaire survient en général chez les patients subissant une chirurgie à cœur ouvert avec pontage cardiopulmonaire, et peut entraîner une importante hémorragie. Il a été démontré que chez ces patients, la desmopressine réduit la perte de sang et le besoin de transfusion en phase postopératoire.

Chez les patients souffrant de la maladie de von Willebrand de type IIB, le facteur VIII est anormal et la desmopressine peut provoquer une agrégation plaquettaire ou une thrombocytopenie.

Lors de l'utilisation de la desmopressine, le risque de transmission virale, comme l'hépatite et le virus HIV, associée à l'utilisation de concentrés de facteur VIII et d'autres produits sanguins est également évité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

En comparaison d'une administration intraveineuse, la biodisponibilité après injection sous-cutanée est d'environ 85%. Après une injection sous-cutanée de 0,3 microgrammes/kg, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'environ 60 minutes et est d'environ 600 pg/ml.

Après administration nasale, la biodisponibilité est de 3 – 5% (en comparaison d'une administration intraveineuse). Après une dose nasale de 300 microgrammes de l'acétate de desmopressine, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'environ 1 heure avec des valeurs allant jusqu'à 400 pg/ml en moyenne.

Distribution

La distribution de la desmopressine est décrite au mieux selon un modèle de distribution à deux compartiments, avec un volume de distribution de 0,3 – 0,5 l/kg lors de la phase d'élimination.

Biotransformation

Le métabolisme in vivo de la desmopressine n'a pas été étudié. Des études in vitro du métabolisme effectuées chez des microsomes hépatiques humains, réalisées avec la desmopressine, n'ont montré aucun métabolisme significatif hépatique par le système de cytochromes P450. Dès lors, il est improbable qu'il y ait du métabolisme hépatique in vivo par le système de cytochromes P450 chez l'homme. L'effet de la desmopressine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments est probablement minime parce que le métabolisme des médicaments par le système de cytochromes P450 n'est pas inhibé par la desmopressine.

Élimination

La clairance totale de la desmopressine est calculée à 7,6 l/h. La demi-vie terminale de la desmopressine est estimée à 2,8 heures. Chez des sujets sains, la fraction excrétée sous forme inchangée était de 52% (44% – 60%). La demi-vie plasmatique varie entre 3 et 4 heures. La durée de l'effet hémostatique dépend de la demi-vie de VIII:C, qui est d'environ 8 à 12 heures.

Caractéristiques chez des populations spécifiques

Troubles rénaux

L'ASC et la demi-vie ont augmenté en fonction du degré de gravité du trouble rénal. La desmopressine est contre-indiquée chez les patients souffrant de troubles rénaux modérés à sévères (clairance de créatinine inférieure à 50 ml/min).

Troubles hépatiques

Aucune étude n'a été réalisée sur cette population.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la desmopressine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale

Chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, solution de chlorure de benzalkonium 50%, eau purifiée.

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale

Sans objet.

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Octostim Spray 150 microgramme/dose solution pour pulvérisation nasale
3 ans. Après ouverture : 6 mois (< 25°C).

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable
4 ans.

Durée de conservation après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium 0,9% :
La stabilité physico-chimique avant l'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation avant l'utilisation, qui ne dépassent généralement pas 24 heures à une température de 2 à 8°C, sauf si la reconstitution/dilution (etc.) est effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Conserver toujours le flacon en position verticale.

Octostim 15 microgrammes/ml et Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Flacon en verre brun (type I) de 10 ml avec pompe pour pulvérisation et embout nasal. Le flacon contient 2,5 ml avec 1,5 mg de l'acétate de desmopressine par ml (correspondant à 25 doses de 100 µl).

Octostim 15 microgrammes/ml solution injectable
Emballage avec 1 ampoule ou 5 ampoules contenant 1 ml de solution à 15 microgrammes/ml.

Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable
Emballage avec 1 ampoule ou 5 ampoules contenant 2 ml de solution à 15 microgrammes/ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Octostim injection

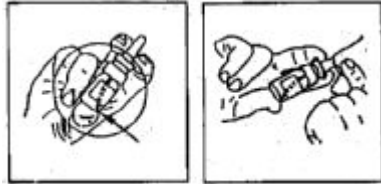
Pour la perfusion intraveineuse, la dose (0,3 microgrammes/kg de poids corporel) doit être diluée dans 50 à 100 ml de chlorure de sodium 0,9% pour injection (solution saline physiologique) et administrée pendant 15 à 30 minutes.

Octostim Spray

Utilisation de la pompe pour pulvérisation :

- Se moucher le nez avant d'administrer le produit.
- Incliner le flacon afin que l'extrémité du petit tube en plastique plonge dans la solution.
- Avant la première application, presser la pompe pour pulvérisation trois à quatre fois. En cas d'interruption du traitement pendant plus d'une semaine, presser la pompe pour pulvérisation une fois avant l'utilisation.

- Incliner légèrement la tête en arrière, introduire l'embout nasal dans une narine et exercer une pression : une dose de 150 microgrammes se libère. Répéter le même processus dans l'autre narine afin que la dose totale libérée est de 300 microgrammes.
- Après chaque application, refermer le flacon avec le bouchon protecteur.
- Reboucher le flacon après chaque utilisation et le conserver en position verticale.
Si la pompe n'a pas été utilisée pendant une semaine, il est nécessaire d'amorcer à nouveau la pompe pour pulvérisation en appuyant une fois.



En cas de doute d'avoir pris la dose correcte, la pompe pour pulvérisation ne doit pas être réutilisée avant la prochaine dose prévue.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Octostim Spray 150 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale : BE172812
Octostim 15 microgrammes/ml solution injectable : BE172821
Octostim 30 microgrammes/2 ml solution injectable : BE172837

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16/01/1996
Date de dernier renouvellement : 06/05/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024.