

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing  
Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie  
Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

1 ml bevat 1,5 mg desmopressineacetaat, overeenkomend met 1,34 mg desmopressine.

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

1 ml bevat 15 microgram desmopressineacetaat, overeenkomend met 13,4 microgram desmopressine.

Hulpstof met bekend effect in Octostim Spray:

1 ml Octostim Spray bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Neusspray, oplossing.

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Octostim Spray kan gebruikt worden voor de controle en profylaxe van bloedingen en/of bij kleinere chirurgische ingrepen en tandextracties bij patiënten met:

- een lichte tot milde vorm van hemofilie A;
- de ziekte van von Willebrand (behalve type II B);
- een verlengde bloedingstijd als gevolg van sommige plaatjesdisfuncties.

Octostim injectie kan gebruikt worden voor de controle en profylaxe van bloedingen vóór een invasieve therapeutische of diagnostische ingreep bij patiënten met:

- een lichte tot milde vorm van hemofilie A;
- de ziekte van von Willebrand (behalve type II B);
- een verlengde bloedingstijd (verworven of congenitaal), zoals bij uremie, levercirrose, plaatjesdisfunctie, geïsoleerde of geneesmiddelgeïnduceerde verlengde bloedingstijd en postoperatief bij patiënten die openhartchirurgie met pulmonaire bypass hebben ondergaan en die nabloeden.

Octostim heeft praktisch geen effect op de andere coagulatiefactoren en is bijgevolg niet toepasbaar bij hemofilie B-patiënten (factor IX-deficiëntie).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

*1. Bloedingsprofylaxe en bloedingen verminderen, normaliseren of onder controle houden (verhoging van factor VIII) vóór een invasieve ingreep bij patiënten met een verlengde bloedingstijd*

#### **Via injectie**

Octostim injectie 0,3 – 0,4 microgram/kg subcutaan of verdund tot 50 – 100 ml in een fysiologische zoutoplossing, en gegeven als een intraveneus infuus over 15 tot 30 minuten. Bloeddruk en pols worden gecontroleerd. Er kan onmiddellijk begonnen worden met de ingreep.

#### **Via neusspray**

300 microgram (1 verstuiving in ieder neusgat) een half uur vóór de ingreep of in geval van bloeding. Een dosis (verstuiving) van de neusspray levert 0,1 ml, wat overeenkomt met 150 microgram desmopressineacetaat.

Octostim Spray kan om de 12 uur herhaald worden gedurende maximaal 2 tot 3 dagen.

### Begeleidende maatregelen

Bij orale chirurgie en tandextracties is het aanbevolen om vanaf 24 uur vóór de ingreep reeds een antifibrinolyticum toe te dienen ( $\epsilon$ -aminocapronzuur of tranexaminezuur). Dit wordt, tenzij gecontra-indiceerd, voortgezet tot volledige genezing. Bij het gebruik van deze antifibrinolytica moeten de normale voorzorgen in acht genomen worden.

De kritische hemostatische concentratie voor tandheelkunde of operatieve ingrepen moet op dezelfde wijze worden beoordeeld als werd de patiënt met bloedproducten behandeld, behalve dat aangenomen mag worden dat de waarden 1 tot 2 uur na de bepaling kunnen blijven stijgen in plaats van onmiddellijk te dalen.

Bloedmonsters moeten vóór en na de toediening van Octostim injectie worden afgenomen voor factor VIII-bepalingen (VIII:C en/of VIII vW:Ag en/of VIII vW:Co naargelang de toepassing), wat zo snel mogelijk uitgevoerd moet worden. Gelijkijdige bepaling van de bloedingstijd is ook aan te raden omdat er niet altijd een directe correlatie tussen de bloedingstijd en de factor VIII-spiegels bestaat. Als de reactie onvoldoende was, wordt  $\pm$  6 uur na toediening van Octostim nog een bloedmonster gecontroleerd (factor VIII-bepaling) zodat zo nodig een volgende extra dosis van het geneesmiddel kan worden gegeven. Als na de eerste dosis de reactie voldoende was, kan om de 12 tot 24 uur opnieuw Octostim injectie toegediend worden zolang als dit nodig is. Regelmatig moeten bloedmonsters worden afgenomen ter controle van factor VIII-spiegels omdat sommige patiënten een verminderde reactie gaven bij opeenvolgende infusies. De bloeddruk moet continu gevolgd worden.

Als Octostim repetitief wordt toegediend, moet de vochtbalans nauwkeurig gevolgd worden.

De patiënt moet regelmatig worden gewogen. Als dit onpraktisch is, moet in plaats hiervan het plasmanatriumgehalte en/of osmolaliteit worden bepaald. Een geleidelijke gewichtstoename mag niet optreden. De plasmanatriumwaarden moeten boven 130 mmol/l blijven en de osmolaliteit boven 270 mosmol/kg. Als het lichaamsgewicht van een volwassene toeneemt met meer dan 3 kg of als het plasmanatriumgehalte onder 125 mmol/l of de plasmaosmolaliteit onder 260 mosmol/kg komt, is de controle op de vochtinname duidelijk onvoldoende geweest, moeten de vloeistoffen drastisch verminderd worden en moet de toediening van Octostim stopgezet worden.

### 2. Test op fibrinolytische activiteit

Er wordt 0,4 microgram/kg Octostim oplossing voor injectie verdund tot 30 ml met een fysiologische zoutoplossing ingespoten. De eerste 5 ml wordt over 5 minuten gegeven. Als de patiënt geen duidelijke tachycardie of andere bijwerkingen vertoont, kan de resterende dosis sneller worden toegediend. Na 20 minuten wordt veneus een bloedmonster genomen. Van dit bloedmonster wordt de fibrinolytische activiteit bepaald op fibrineplaten, waarop zich een stolsel bereid uit het precipitaat van een euglobulinefractie bevindt. Een lysisoppervlakte groter dan 240 mm<sup>2</sup> wordt als normaal beschouwd. Deze methode mag niet worden toegepast bij patiënten met hypertensie of hartziekten.

## **Speciale patiëntengroepen**

### Oudere patiënten

Voor bloedingsprofylaxe en om bloedingen te verminderen, te normaliseren of onder controle te houden (verhoging van factor VIII) vóór een invasieve ingreep bij patiënten met een verlengde bloedingstijd wordt de dosering gehalveerd (0,2 microgram/kg) voor patiënten met een hartaandoening en bij oudere patiënten.

### Patiënten met verstoorde nierfunctie

Octostim is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

### Pediatrische patiënten

Het is aanbevolen om voor kinderen de dosis toe te dienen onder toezicht van een volwassene om de correcte dosis te verzekeren.

Vermindering, normalisering of therapeutische controle van bloedingen of bloedingsprofylaxe vóór een invasieve ingreep: zie volwassenen.

Octostim Spray: Bij patiënten, inclusief kinderen, die minder dan 50 kg wegen, wordt 150 microgram toegediend in één verstuiving.

## **Wijze van toediening**

### *Octostim 15 microgram/ml en 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Octostim injectie wordt toegediend via intraveneuze infusie of subcutane injectie.

Voor instructies voor gebruik van Octostim injectie, zie rubriek 6.6.

### *Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Nasale toediening.

Voor een beschrijving van het gebruik van de spraypomp, zie instructies in rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gewone en psychogene polydipsie (resultierend in een urineproductie > 40 ml/kg/24 uur).
- Gekende of vermoedelijke hartinsufficiëntie en andere omstandigheden die behandeling met diuretica vereisen.
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).
- Gekende hyponatriëmie of aanleg tot hyponatriëmie.
- Syndroom van overmatige ADH-afscheiding (SIADH -*syndrome of inappropriate ADH secretion*).
- Octostim injectie niet gebruiken in geval van
  - onstabiele angina pectoris.
  - de ziekte van von Willebrand type II B (risico op trombocytopenie).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### **Bijzondere waarschuwingen**

Het is aanbevolen om de aanwijzingen met betrekking tot vochtbeperking in acht te nemen.

Behandeling zonder gelijktijdige reductie van de vochtinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingstekenen en symptomen (hoofdpijn, nausea/braken, verlaagd natrium in het serum, gewichtstoename en in ernstige gevallen convulsies).

Speciale aandacht moet besteed worden aan het risico op vochtretentie/hyponatriëmie (zie rubriek 4.8). De vochtinname moet zo beperkt worden tot een minimum en het lichaamsgewicht moet regelmatig gecontroleerd worden. Bij een geleidelijke gewichtstoename, een daling van het serumnatriumgehalte  $< 130$  mmol/l of een daling van de plasmaosmolaliteit  $< 270$  mosmol/kg lichaamsgewicht, moet de vochtinname drastisch beperkt en de toediening van Octostim stopgezet worden.

#### Voor het testen op het renale concentrerend vermogen

Wanneer aangewend voor diagnostische doeleinden mag de vochtinname vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na de toediening maximaal 0,5 l bedragen. De renale functietest bij kinderen jonger dan 1 jaar mag alleen in een ziekenhuis, onder zorgvuldige supervisie, uitgevoerd worden.

#### Voor hemostatisch gebruik

De voordelen van desmopressine en andere hemostatische therapieën moeten zorgvuldig worden afgewogen in situaties waar verlengde hemostase vereist is, zoals in het geval van een actieve postoperatieve bloeding en een varicesbloeding bij patiënten met cirrose.

Bij hemofilie en de ziekte van von Willebrand moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om waterintoxicatie te voorkomen, aangezien Octostim bij langdurig gebruik het urinedebiet vermindert en de vochtretentie bevordert.

De toediening van vocht mag daarom noch oraal noch parenteraal worden geforceerd en patiënten mogen vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na de toediening uitsluitend zoveel vocht toegediend krijgen als nodig om hun dorst te lessen. Postoperatief moeten patiënten onder infuustherapie nauwgezet gevolgd worden.

Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door de patiënt te wegen of het plasmanatriumgehalte of -osmolaliteit te bepalen.

Octostim verkort niet de verlengde bloedingstijd bij trombocytopenie.

#### **Voorzorgen**

Alvorens de behandeling van centrale diabetes insipidus te starten, moet er een controle op ernstige blaasdisfunctie en urinewegobstructie plaatsvinden.

Zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een serumnatriumgehalte in het onderste interval van normale waarden kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben. De behandeling met desmopressine moet onderbroken of zorgvuldig aangepast worden bij acute intercurrente ziekten die gekenmerkt worden door een verstoring van de vocht- en/of elektrolytenbalans (zoals systemische infecties, koorts, gastro-enteritis) alsook bij overmatige bloeding, en de vocht- en elektrolytenbalans moet zorgvuldig worden opgevolgd.

Voorzorgen moeten genomen worden bij risicopatiënten voor een verhoogde intracraniale druk (verhoogd risico op hyponatriëmie en waterintoxicatie).

Desmopressine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met aandoeningen die gekenmerkt worden door een onevenwicht in de vocht- en/of elektrolytenbalans.

Bijzondere aandacht moet worden besteed wanneer desmopressine samen met andere geneesmiddelen toegediend wordt die de water- en/of natriumhomeostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die chronisch behandeld worden met een of meerdere geneesmiddelen die de water- en/of natriumhomeostase beïnvloeden, mag Octostim injectie pas worden toegediend nadat de normale natriumwaarden bevestigd zijn.

Vanwege postmarketingmeldingen van diepe veneuze trombose, cerebrovasculair accident en cerebrovasculaire aandoening (beroerte), cerebrale trombose, myocardinfarct, angina pectoris en pijn op de borst tijdens het gebruik van Octostim injectie moet de toediening ervan eerst in overweging

worden genomen bij oudere patiënten en patiënten met risicofactoren en een voorgeschiedenis van trombose, trombofilie en een gekende cardiovasculaire aandoening.

In de volgende gevallen moeten voorzorgen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, inclusief een zorgvuldige controle op vochtbeperking en frequentere controle van het serumnatriumgehalte:

- zeer jonge en fragiele, oudere patiënten,
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze SIADH induceren, zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine, carbamazepine, oxcarbazepine en sommige antidiabetica van de sulfonylureagroep, meer bepaald chloorpropamide (zie rubriek 4.5.),
- risicopatiënten voor een verhoogde intracraniale druk (verhoogd risico op hyponatriëmie en waterintoxicatie),
- postoperatieve patiënten die hypotonisch intraveneus vocht toegediend krijgen,
- gelijktijdige behandeling met NSAID's.

Patiënten met coronaire insufficiëntie, met hypertensie en zwangere patiënten moeten met voorzichtigheid behandeld worden en de bloeddruk moet gecontroleerd worden, ook al is het onwaarschijnlijk dat desmopressine bij de voorgeschreven dosering een pressoreffect uitoefent. Bij een infusie van Octostim injectie moet de bloeddruk continu gevolgd worden.

Het is ook aan te raden bij patiënten met hemofilie A of de ziekte van von Willebrand vooraf de respons op de toediening van Octostim te testen.

Bij patiënten met cystische fibrose moet de toepassing van desmopressine aandachtig worden gevolgd.

Door de aanwezigheid van benzalkoniumchloride kan Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing bronchospasme veroorzaken.

Anafylactische reacties werden niet waargenomen in klinische studies, maar spontane meldingen van ernstige algemene allergische reacties (zoals anafylaxie en bronchospasme) en allergische huidreacties werden ontvangen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH (*syndrome of inappropriate ADH secretion*) induceren, zoals opioïden, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine en carbamazepine, oxcarbazepine alsook sommige antidiabetica van de sulfonylureagroep, meer bepaald chloorpropamide, kunnen een additief antidiuretisch effect geven en het risico op vochtretentie/hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4.).

Er moet worden rekening gehouden dat in dergelijke gevallen de dosering waarschijnlijk aangepast moet worden.

NSAID's kunnen vochtretentie/hyponatriëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4.).

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine interageert met geneesmiddelen die op het levermetabolisme inwerken, omdat in-vitrostudies met menselijke microsomen aantoonde dat desmopressine geen significante metabolisatie in de lever ondergaat. Er werden echter nog geen formele in-vivostudies uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van desmopressine bij zwangere vrouwen. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Octostim te vermijden tijdens de zwangerschap.

Dieronderzoek naar reproductie duidt niet op klinisch relevante effecten voor de ouders en het nageslacht. In-vitroanalyse van humane cotyledonmodellen toonde aan dat er geen transplacentair transport van desmopressine plaatsvindt als het wordt toegediend in een therapeutische concentratie die overeenstemt met de aanbevolen dosis.

### **Borstvoeding**

Resultaten van analyses van melk afkomstig van moeders die borstvoeding gaven en hoge doses desmopressine (300 microgram intranasaal) kregen toegediend, tonen aan dat de hoeveelheden desmopressine die naar het kind zouden getransfereerd worden, beduidend kleiner zijn dan de hoeveelheden die nodig zijn om de diurese te beïnvloeden. Desmopressinegeneesmiddelen kunnen dus zonder bezwaar bij borstvoeding gebruikt worden. Daarom wordt het niet noodzakelijk geacht om de borstvoeding te staken.

### **Vruchtbaarheid**

Dieronderzoek met desmopressine heeft geen verstoorde vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten aangetoond.

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

Octostim 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 ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie. Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd natriumgehalte in het serum, waterintoxicatie, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), en in ernstige gevallen hersenoedeem, hyponatriëmie encefalopathie, convulsies en coma (zie rubriek 4.4).

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Octostim Spray waren rode ogen, tachycardie, aangezichtsblozen, neusverstopping, rhinitis en epistaxis. Andere vaak gemelde bijwerkingen met betrekking tot hyponatriëmie waren hoofdpijn, misselijkheid en buikpijn.

Spontane meldingen van ernstige algemene allergische reacties (zoals anafylaxie en bronchospasme) en allergische huidreacties werden ontvangen.

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

## Samenvatting van de bijwerkingen in tabel

Er zijn geen systematische veiligheidsgegevens in hematologische indicaties beschikbaar uit de klinische ontwikkeling van Octostim Spray.

Onderstaande tabel met gemelde bijwerkingen met Octostim injectie is gebaseerd op de frequentie van de bijwerkingen die gemeld werden in klinische studies met Octostim injectie (n = 76), gecombineerd met de postmarketingervaring voor Octostim injectie.

Bijwerkingen die alleen in de postmarketingperiode of met andere desmopressineformuleringen werden waargenomen, werden opgenomen in de kolom “Niet bekend”.

Onderstaande tabellen tonen de frequentie van gemelde bijwerkingen. Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Zelden ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) <sup>7</sup>
Immuunsysteem-aandoeningen				allergische reactie <sup>6</sup> , overgevoelighedsreacties zoals anafylactische reactie en andere ernstige allergische aandoeningen <sup>2</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyponatriëmie	gewichtstoename <sup>1,3</sup> , waterintoxicatie <sup>3</sup>
Psychische stoornissen				toestand van verwardheid <sup>1,3</sup>
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn <sup>1,4</sup>	duizeligheid <sup>1,4</sup>		convulsies <sup>1,3</sup> , coma <sup>1,3</sup> , bewustzijnsverlies <sup>3,5</sup> , hyponatriëmie encefalopathie <sup>3</sup> , hersenoedeem <sup>3,5</sup>
Oogaandoeningen	rode ogen <sup>6</sup>			
Hartaandoeningen	tachycardie			myocardinfarct <sup>5</sup> , angina pectoris <sup>5</sup> , pijn op de borst <sup>5</sup>
Bloedvataandoeningen	aangezichtsblozen, hypotensie <sup>2</sup>			diepe veneuze trombose <sup>5</sup> , cerebrovasculair accident en cerebrovasculaire aandoening (beroerte) <sup>5</sup> , cerebrale trombose <sup>5</sup> , hypertensie <sup>5</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	neusverstopping <sup>6</sup> , rinitis <sup>6</sup> , epistaxis <sup>6</sup>			dyspneu <sup>2</sup> , longembolie <sup>5</sup>
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	misselijkheid <sup>1,4</sup> , buikpijn <sup>1,3</sup>			braken <sup>1,4</sup>
Huid- en onderhuid-aandoeningen				maculopapulaire rash <sup>2</sup> , erythematuze rash <sup>2</sup> , vlekkerige rash <sup>2</sup> , erytheem <sup>2</sup> , pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				spierspasmen <sup>1</sup>

MedDRA systeem/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Zelden ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) <sup>7</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid <sup>1,2</sup>			perifeer oedeem <sup>1</sup> , gegeneraliseerd of lokaal oedeem <sup>4</sup> (perifeer, gezicht), reacties op de injectie-/infusieplaats (zoals zwelling, pijn, extravasatie, erytheem, blauwe plekken en knobbeltjes) <sup>2</sup> , koude rillingen <sup>5</sup> , malaise <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gemeld voor Octostim Spray met hyponatriëmie.

<sup>2</sup> Alleen gemeld voor Octostim injectie.

<sup>3</sup> Gemeld voor Octostim injectie met hyponatriëmie.

<sup>4</sup> Gemeld voor Octostim injectie met of zonder hyponatriëmie.

<sup>5</sup> Gemeld voor Octostim injectie, hoofdzakelijk voor de hematologische indicaties (hoge dosis).

<sup>6</sup> Alleen gemeld voor Octostim Spray.

<sup>7</sup> Bijwerkingen uit spontane meldingen (frequentie niet bekend). De bijwerkingen zijn afkomstig van postmarketingervaring met Octostim injectie via spontane meldingen en meldingen uit de literatuur. Aangezien deze bijwerkingen spontaan gemeld zijn in een populatie van onbepaalde grootte, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten. Daarom is de frequentie van deze bijwerkingen geclassificeerd als “niet bekend”. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse. Per systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen gerangschikt in afnemende ernst.

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie die slechts zeer zelden wordt gemeld. Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, braken, waterintoxicatie, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwarring, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), en in ernstige gevallen hersenoedeem, hyponatriëmie encefalopathie, convulsies en coma. Misselijkheid, braken, hoofdpijn en duizeligheid zijn gemeld zonder geregistreerde hyponatriëmie. Hyponatriëmie is een gevolg van het antidiuretisch effect dat optreedt door een verhoogde waterreabsorptie door niertubuli en een osmotische verdunning van het plasma. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de voorzorgen in rubriek 4.4.

Hyponatriëmie is reversibel. De behandeling moet individueel worden aangepast en een snelle overcorrectie moet worden voorkomen om het risico op verdere complicaties te beperken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Tijdens het gebruik van Octostim injectie zijn in de postmarketingperiode overgevoelighedsreacties gemeld waaronder lokale allergische reacties zoals dyspneu, erytheem, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), pruritus, rash, vlekkerige rash, maculopapulaire rash, erythemateuze rash, plaque op de huid en urticaria. Ook ernstigere overgevoelighedsreacties zoals anafylactische shock en reactie, en anafylactoïde shock en reactie zijn gemeld met het gebruik van Octostim injectie. Allergische reacties treden doorgaans snel op na de toediening van het geneesmiddel, en mogelijk tijdens het eerste gebruik of na herhaalde blootstelling aan Octostim injectie.

Zeldzame gevallen van diepe veneuze trombose, cerebrovasculair accident/aandoening (beroerte), cerebrale trombose, longembolie, myocardinfarct, angina pectoris en pijn op de borst zijn in de postmarketingperiode gemeld bij patiënten die behandeld zijn met desmopressine. Vanwege verwarrende factoren en/of ontbrekende informatie is er geen causaal verband met Octostim injectie vastgesteld/bevestigd.

Enkele gevallen van demyelinisatie te wijten aan een te snelle correctie van het natriumgehalte werden gemeld. Om overcorrectie te vermijden, moet ernstige hyponatriëmie nauwgezet opgevolgd worden volgens de procedures vermeld in rubriek 4.9 (behandeling bij overdosering).

## **Pediatrische patiënten**

Bij kinderen moet speciale aandacht besteed worden aan de voorzorgen beschreven in rubriek 4.4. Gegevens over bijwerkingen uit klinische studies bij kinderen zijn zeer beperkt.

## **Andere speciale patiëntengroepen**

Zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een serumnatriumgehalte in het onderste interval van normale waarden kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben (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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten ([www.fagg.be](http://www.fagg.be))

Afdeling Vigilantie :

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering met Octostim leidt tot een verlengde werkingsduur met een verhoogd risico op vochtretentie en hyponatriëmie.

### Behandeling

De behandeling van hyponatriëmie moet individueel worden aangepast, en kan bestaan uit stopzetting van de behandeling, vochtbeperking en symptomatische behandeling.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vasopressine en analogen.

ATC-code: H01B A02.

Octostim bevat 1-Desamino-8-D-Arginine Vasopressine (DDAVP), een synthetisch structuuranalogue van het natuurlijk menselijk hypofyseachterkwabhormoon arginine-vasopressine. Het onderscheidt zich van het natuurlijk hormoon doordat de aminogroep in cysteïne is verwijderd, terwijl het linksdraaiende arginine in positie 8 is vervangen door het rechtsdraaiende isomeer. Deze structurele veranderingen doen de pressoractiviteit verdwijnen met behoud van de antidiuretische activiteit bij lage dosering. De werkingsduur van de antidiuretische activiteit wordt bovendien aanzienlijk verlengd.

Octostim bezit een antihemorragische werking. Het leidt namelijk in hoge dosering 0,3 – 0,4 microgram/kg lichaamsgewicht, intraveneus of subcutaan toegediend, tot een drievoudige verhoging van de plasmaspiegel van coagulerende factor VIII-activiteit (VIII:C) en een gelijklopende verhoging (twee- tot driemaal) van het von Willebrandfactorantigen (vWf:Ag). Een eenmalige toediening van 300 microgram desmopressine endonasaal resulteert in een minstens tweevoudige verhoging van coagulerende factor VIII-activiteit (VIII:C) alsook een verhoging van het vWF:Ag, maar in iets mindere mate. Deze verhogingen variëren van patiënt tot patiënt. Tegelijkertijd is er vrijstelling van weefselplasminogeenactivator (t-PA).

Er werd aangetoond dat desmopressine de bloedingstijd verkort bij patiënten met een verlengde bloedingstijd zoals bij uremie, cirrose, congenitale of geneesmiddelgeïnduceerde plaatsjesdisfunctie en bij patiënten met een geïsoleerde verlengde bloedingstijd.

Achteruitgang van de plaatjesfunctie treedt doorgaans op bij patiënten die openhartchirurgie met cardiopulmonaire bypass ondergaan, en kan resulteren in aanzienlijk bloedverlies. Er werd aangetoond dat desmopressine bij deze patiënten postoperatief het bloedverlies en de transfusiebehoefte beperkt.

Bij patiënten met de von Willebrandziekte type II B is factor VIII abnormaal en kan desmopressine trombocytenuitstrooming en trombocytopenie met zich meebrengen.

Het risico op virale overdracht zoals hepatitis en hiv-virus, geassocieerd met het gebruik van factor VIII-concentraten en andere bloedproducten, wordt ook vermeden bij gebruik van desmopressine.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

In vergelijking met intraveneuze toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid na subcutane injectie ongeveer 85%. De maximale plasmaconcentratie na subcutane injectie van 0,3 microgram/kg wordt bereikt na ongeveer 60 minuten en bedraagt gemiddeld 600 pg/ml.

De biologische beschikbaarheid na nasale toediening bedraagt 3 – 5% (in vergelijking met intraveneuze toediening). Na een nasale dosis van 300 microgram desmopressineacetaat wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt na ongeveer 1 uur met waarden tot gemiddeld 400 pg/ml.

### **Distributie**

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven in een tweecompartimentendistributiemodel met een distributievolume van 0,3 – 0,5 l/kg tijdens de eliminatiefase.

### **Biotransformatie**

Het in-vivometabolisme van desmopressine is niet onderzocht. In-vitrometabolismestudies 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 minimaal omdat desmopressine het cytochroom P450-geneesmiddelenmetabolisatiesysteem niet remt.

### **Eliminatie**

De totale klaring van desmopressine is berekend op 7,6 l/h. 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%). De plasmahalfwaardetijd schommelt tussen 3 en 4 uur. De duur van het hemostatisch effect is afhankelijk van de halfwaardetijd voor VIII:C, die ongeveer 8 tot 12 uur is.

### **Kenmerken bij specifieke patiëntengroepen**

#### *Nierfunctiestoornissen*

Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis nam de AUC en de halfwaardetijd toe. Desmopressine is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring lager dan 50 ml/min).

### *Leverfunctiestoornissen*

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij deze patiëntengroep.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Natriumchloride, citroenzuurmonohydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, benzalkoniumchloride 50%-oplossing, gezuiverd water.

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Natriumchloride, zoutzuur, water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Niet van toepassing.

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

3 jaar. Na opening: 6 maanden (< 25°C).

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

4 jaar.

Houdbaarheid na verdunning met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie:

De chemische en fysische *in-use* stabiliteit is aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen worden gebruikt. Als het product niet meteen gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de *in-use* bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik die doorgaans niet meer dan 24 uur zijn bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning (enz.) uitgevoerd is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaar de fles steeds rechtop.

*Octostim 15 microgram/ml en Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### *Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing*

Bruine, glazen (type I) fles van 10 ml met spraypomp en neuspipet. Het flesje bevat 2,5 ml met 1,5 mg desmopressineacetaat per ml (overeenkomend met 25 doses van 100 µl).

### *Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie*

Verpakking met 1 ampul of 5 ampullen met 1 ml oplossing aan 15 microgram/ml.

### *Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie*

Verpakking met 1 ampul of 5 ampullen met 2 ml oplossing aan 15 microgram/ml.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

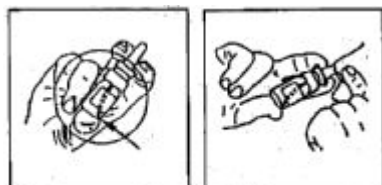
### **Octostim injectie**

Voor intraveneuze infusie moet de dosis (0,3 microgram/kg lichaamsgewicht) worden verdund in 50 tot 100 ml natriumchloride 0,9% voor injectie (fysiologische zoutoplossing) en toegediend gedurende 15 tot 30 minuten.

### **Octostim Spray**

Gebruik van de spraypomp:

- De neus snuiten voordat het product wordt toegediend.
- Het flesje schuin houden zodat het uiteinde van het plastic buisje zich in de oplossing bevindt.
- Vóór de eerste toepassing de spraypomp drie- tot viermaal indrukken. Bij onderbreking van de behandeling gedurende meer dan 1 week, de spraypomp eenmaal indrukken vóór gebruik.
- Het hoofd lichtjes achterover buigen; het neusstuk in een neusgat aanbrenen en druk uitoefenen: er wordt een dosis van 150 microgram vrijgegeven. Hetzelfde proces herhalen in het andere neusgat zodat een totale dosis van 300 microgram wordt vrijgegeven.
- Na elke toepassing het flesje met de beschermende dop afsluiten.
- Na elk gebruik de fles hersluiten en rechtop bewaren.  
Wanneer de neusspray gedurende een week niet gebruikt is, is het nodig de spraypomp opnieuw gebruiksklaar te maken door eenmaal drukken.



Als er twijfel is over de correcte dosisinname, mag de spray niet opnieuw toegediend worden vóór de voorziene volgende dosis.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octostim Spray 150 microgram/dosis neusspray, oplossing:	BE172812
Octostim 15 microgram/ml oplossing voor injectie:	BE172821
Octostim 30 microgram/2 ml oplossing voor injectie:	BE172837

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

Datum van eerste vergunning: 16/01/1996  
Datum van laatste verlenging: 06/05/2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 12/2024.