

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Octim 15 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje desmopressini acetat 15 mikrogramů, což odpovídá desmopressinum 13,4 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH injekčního roztoku: 3,5 -6,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nebo normalizace prodloužené krvácivosti před invazivními terapeutickými nebo diagnostickými výkony v případech, kdy prodloužená krvácivost může vést ke krvácivým komplikacím: u uremie, jaterní cirhózy, kongenitální nebo polékové dysfunkci trombocytů a u pacientů s prodlouženou krvácivostí neznámé etiologie.

Prevence krvácení při malých chirurgických výkonech u pacientů s mírnou hemofilií A a von Willebrandovou chorobou, kromě typu IIB tohoto onemocnění. Ve výjimečných případech lze podat i při středně těžkých formách hemofilie A.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Intravenózní a subkutánní podání

Dávkování

0,3 mikrogramu/kg tělesné hmotnosti subkutánně nebo po naředění v 50-100 ml fyziologického roztoku jako intravenózní infuze po dobu 15-30 minut. Po dosažení pozitivního účinku lze úvodní dávku přípravku Octim opakovat 1 – 2x v intervalu 6 – 12 hodin.

Další opakování dávky může mít za následek snížený účinek (viz bod 4.4).

Dávka 0,3 mikrogramu/kg tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Dávka (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2

Tělesná hmotnost (kg)	65	70	75	80	85	90	95	100
Dávka (ml)	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0

Při léčbě pacientů s hemofilií A se požadovaný vzestup VIII:C určí pomocí stejného kritéria jako při léčbě koncentrátem faktoru VIII.

Pokud nevede léčba přípravku Octim k požadovanému vzestupu koncentrace VIII:C v plazmě, může být léčba doplněna podáním koncentráту faktoru VIII. Léčba pacientů s hemofilií má být vedena za konzultace s příslušnou koagulační laboratoří pacienta.

Stanovení koagulačních faktorů a doby krvácivosti před léčbou přípravkem Octim.

Po podání desmopressinu dochází k podstatnému zvýšení koncentrací VIII:C a vWF v plazmě.

Nicméně, nebylo možné stanovit žádnou korelaci mezi plazmatickou koncentrací těchto faktorů a dobou krvácivosti před podáním nebo po podání desmopressinu. Účinek desmopressinu na krvácivost se má, pokud možno vyšetřit u každého pacienta.

Vyšetření krvácivosti se má v co největší míře standardizovat, např. použitím Simplate II. Stanovení krvácivosti a plazmatických hladin koagulačních faktorů se má provádět ve spolupráci s místními koagulačními laboratořemi.

Kontrola léčby

Musí se sledovat koncentrace VIII:C v plazmě, protože v některých případech byl po opakovaných dávkách pozorován pokles účinku.

Během podávání přípravku Octim je třeba pečlivě monitorovat krevní tlak pacienta.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Přípravek Octim je třeba podávat se zvýšenou opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování přípravku v pediatrické populaci – viz tabulka výše

Malé děti, starší pacienti a pacienti, u nichž je hladina sodíku v séru ve spodní hladině normálních hodnot, se může vyskytovat zvýšené riziko hyponatremie.

Léčbu přípravkem Octim je třeba přerušit nebo přizpůsobit při akutních přidružených onemocněních charakterizovaných nerovnováhou tekutin a/nebo elektrolytů (jako jsou systémové infekce, horečka, gastroenteritida). To platí zejména při nadměrném krvácení, kdy je třeba pečlivě monitorovat rovnováhu tekutin a elektrolytů.

4.3 Kontraindikace

Octim je kontraindikován v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Habituální nebo psychogenní polydipsie (vedoucí k produkci moči přesahující 40 ml/kg/24 hodin)
- Anamnéza nestabilní anginy pectoris a/nebo známá či suspektní srdeční insuficience a další stavy vyžadující léčbu diuretiky
- Znamá hyponatremie
- Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH)
- Von Willebrandova choroba typu IIB

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání přípravku Octim se doporučuje udržovat rovnováhu tekutin a elektrolytů. Léčba bez současného snížení příjmu tekutin může vést k retenci tekutin a/nebo hyponatremii s doprovodnými varovnými známkami a příznaky, nebo bez nich, viz bod 4.8.

Desmopressin nemá být podáván k hemostatické podpoře déle než 2 dny probíhajícího krvácení, protože dlouhodobé používání je spojeno s rozvojem tachyfylaxe a sníženou terapeutickou účinností. U pacientů léčených diuretiky se musí přijmout opatření k prevenci nadměrného příjmu tekutin.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat riziku retence vody/ hyponatremie (viz bod 4.8). Příjem tekutin se má co nejvíce omezit na minimum a tělesná hmotnost se má pravidelně kontrolovat. Pokud by docházelo k postupnému zvyšování tělesné hmotnosti, poklesu hladiny sodíku v séru pod 130 mmol/l nebo plazmatické osmolality pod 270 mosm/kg tělesné hmotnosti, příjem tekutin se musí výrazně omezit a podávání přípravku Octim přerušit.

Injekce Octim nezkracuje prodlouženou dobu krvácení u trombocytopenie.

Vzhledem k poregistračnímu hlášení o žilních i arteriálních tromboembolických příhodách, jako je hluboká žilní trombóza, mozková trombóza, akutní infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda, je třeba v souvislosti s injekcemi desmopressinu používanými pro hematologické indikace, před použitím injekce přípravku Octim u pacientů s rizikovými faktory pro trombózu, aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, aterosklerotickým cerebrovaskulárním onemocněním nebo angioplastikou nebo s jejich anamnézou zvážit jejich použití.

Opatrnosti je třeba u pacientů s rizikem zvýšeného intrakraniálního tlaku.

Kojené děti, starší pacienti a pacienti s hladinami sodíku v séru v dolní části normálního rozmezí mohou mít zvýšené riziko hyponatremie.

Léčba injekčním přípravkem Octim má být přerušena nebo pečlivě upravena během akutních interkurentních onemocnění charakterizovaných nerovnováhou tekutin a/nebo elektrolytů (jako jsou systémové infekce, horečka, gastroenteritida), stejně jako při nadměrném krvácení, a rovnováha tekutin a elektrolytů má být pečlivě monitorována.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat současnému podávání desmopressinu s jinými léky, které ovlivňují homeostázu vody a/nebo sodíku (viz bod 4.5). U pacientů léčených trvale léky ovlivňujícími homeostázu vody a/nebo sodíku má být přípravek podáván po potvrzení normálních hladin sodíku.

U pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 50 ml/min) je třeba dbát opatrnosti, protože antidiuretický účinek může být prodloužen. Prodloužený antidiuretický účinek může zvýšit riziko hyponatremie, pokud se striktně nedodrží pokyny pro omezení tekutin

Tento přípravek obsahuje sodík.

Přípravek Octim obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku.“

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvláštní pozornost je třeba věnovat současnému podávání desmopressinu s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími homeostázu vody a/nebo sodíku, např. opioidy, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tricyklickými antidepresivy (TCA), nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), chlorpromazinem, karbamazepinem a některými antidiabetiky ze skupiny derivátů sulfonylurey, protože jejich současné použití může vést k zvýšenému riziku retence tekutin/hyponatremii (viz bod 4.4).

Je nepravděpodobné, že by desmopressin interagoval s léčivými přípravky, které ovlivňují metabolismus jater, protože desmopressin nevykazuje významný jaterní metabolismus ve studiích *in vitro* s lidskými mikrosomy. Formální interakční studie *in vivo* však nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Údaje o limitovaném počtu (n = 53) těhotných žen s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o expozici v těhotenství u žen s krvácivými komplikacemi (n = 216), nepotvrdily žádný nepříznivý účinek desmopressinu na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Zatím nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Pokusy na zvířatech neprokázaly přímý ani nepřímý vliv na těhotenství, na vývoj embrya či plodu, na porod, ani na vývoj po narození. Při podávání desmopressinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení:

Po jednorázovém podání vysoké dávky desmopressinu (300 mikrogramů intranazálně) bylo vypočteno, že kojené dítě v mléce přijímá dávku přibližně odpovídající léčebné dávce při centrálním diabetu insipidu u dítěte do 1 roku věku. Významně nižší intranazální dávka pravděpodobně kojené dítě neovlivní. Při intravenózní nebo subkutánní aplikaci desmopressinu matce nejsou dostupné údaje o přestupu do mateřského mléka. Při tomto způsobu aplikace je tedy třeba zvýšené opatrnosti; zejména při kojení novorozence či nedonošeného dítěte nelze vyloučit možné nežádoucí účinky. Může být vhodné kojení přerušit na 15-20 hodin po poslední aplikaci desmopressinu.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádné poškození fertility u samců a samic potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Octim nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při postmarketingovém sledování použití desmopressinu je hyponatremie.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktického/anafylaktoidního šoku (viz bod 4.4). Další podrobnosti jsou popsány níže v části „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka je založena na frekvencích nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení s injekčním podáním desmopressinu 4 µg/ml provedených u dospělých k léčbě centrálního diabetu insipidu a hematologických indikací (n=53) a s injekčně podaným desmopressinem 15 µg/ml (n=76) v kombinaci s postmarketingovými zkušenostmi.

Do sloupce „Není známo“ byly přidány nežádoucí účinky pozorované pouze po uvedení přípravku na trh. Níže uvedená tabulka uvádí frekvence hlášených nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo⁴
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Hyponatremie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať		Ischemická cévní mozková příhoda
Srdeční poruchy	Tachykardie ²			Akutní infarkt myokardu ¹ Angina pectoris ¹
Cévní poruchy	Návaly horka Hypotenze			Hluboká žilní trombóza ³ Mozková trombóza ³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Plicní embolie ³
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha			
Poruchy kůže a podkožní tkáň				Kopřivka Pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava			

¹ Pouze pro hematologické indikace (vysoká dávka) a pouze u pacientů se známou anamnézou trombózy, aterosklerotického kardiovaskulárního/cerebrovaskulárního onemocnění nebo anamnézou angioplastiky, nebo s rizikovými faktory pro trombózu.

² Pro hematologické indikace (vysoká dávka) přechodný pokles krevního tlaku s reflexní tachykardií a zarudnutím obličeje v době podání.

³ Hlášeno především pro hematologické indikace (vysoká dávka).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyponatremie

V průběhu postmarketingového sledování byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při podávání desmopressinu hyponatremie. Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti, malátnost, bolest břicha, svalové křeče, závrať, stav zmatenosti, snížený stav vědomí, generalizované otoky a v závažných případech otok mozku, hyponatremickou encefalopatii, křeče a kóma. Nauzea, bolest hlavy a závrať byly hlášeny bez zjištěné hyponatremie. Hyponatremie je způsobena antidiuretickým účinkem, který vede k z výšenému zpětnému vstřebávání vody v renálních tubulech a osmotickým naředěním plazmy. Zvláštní pozornost je třeba věnovat opatřením uvedeným v bodu 4.4.

Hyponatremie je reverzibilní. Léčba má být individuální a je třeba se vyhnout rychlé nadměrné korekci hyponatremie, aby se snížilo riziko dalších komplikací (viz body 4.2 a 4.4).

Hypersenzitivní reakce

V postmarketingovém období byly v souvislosti s podáváním desmopressinu hlášeny hypersenzitivní reakce včetně lokálních alergických reakcí, jako dyspnoe, erytém, generalizované nebo lokální otoky (končetin, obličeje), pruritus, vyrážka a kopřivka. Ve spojení s podáváním přípravku Octim byly také hlášeny závažnější hypersenzitivní reakce včetně anafylaktického šoku a reakce, a anafylaktoidního šoku a reakce. Hypersenzitivní reakce se obvykle vyskytují rychle po podání léku a mohou se objevit v průběhu prvního podání nebo po opakované expozici injekce desmopressinu.

Pediatrická populace

Údaje o nežádoucích účincích z klinických hodnocení u dětí jsou velmi omezené.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti a pacienti se sérovými koncentracemi sodíku v dolním rozmezí normálních hodnot mohou mít zvýšené riziko rozvoje hyponatremie (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Octim vede k prodloužené době trvání účinku se zvýšeným rizikem retence vody a hyponatremie.

Léčba:

Ačkoliv léčba hyponatremie má být individuální, lze uvést následující obecná doporučení: přerušení léčby desmopressinem, restrikce příjmu tekutin a v případě potřeby symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazopresin a analoga, desmopressin

ATC kód: H01BA02

Octim obsahuje desmopressin, což je strukturální analog přirozeného hormonu zadního laloku hypofýzy vazopresinu (ADH). Od vazopresinu se liší tím, že byla odstraněna aminoskupina v cysteinu a L-arginin byl nahrazen D-argininem. To má za následek výrazně delší trvání účinku, velmi malou aktivitou na hladké svaly a tím i absenci nechtěných presorických účinků.

Bylo prokázáno, že podání desmopressinu vede ke zkrácení nebo normalizaci krvácivosti u pacientů s prodlouženou krvácivostí jako např. u uremie, cirhózy jater, kongenitální nebo lékové dysfunkce trombocytů a u pacientů s prodlouženou krvácivostí neznámé etiologie.

Desmopressin v dávce 0,3 µg/kg tělesné hmotnosti podané intravenózně nebo subkutánně vede k dvojnásobnému vzestupu koagulační aktivity faktoru VIII (VIII:C) v plazmě. Zvyšuje se rovněž obsah antigenu von Willebrandova faktoru (vWF:Ag), ale v menším rozsahu. Současně dochází i k uvolňování aktivátoru plazminogenu (t-PA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost po subkutánní injekci je ve srovnání s intravenózním podáním přibližně 85%. Maximální koncentrace v plazmě po podání 0,3 µg/kg ve formě subkutánní injekce je dosaženo přibližně po 60 minutách a činí průměrně 600 pg/ml.

Distribuce

Distribuci desmopressinu popisuje nejlépe model distribuce ve dvou kompartmentech s distribučním objemem v průběhu fáze eliminace 0,3-0,5 l/kg.

Biotransformace

Nebyl proveden žádný *in vivo* výzkum metabolismu desmopressinu. *In vitro* studie desmopressinu v modelu humánních jaterních mikrosomů prokázaly, že nedochází k metabolismu významného množství desmopressinu v játrech systémem cytochromu P450, a je proto nepravděpodobné, že dochází k *in vivo* metabolismu v lidských játrech systémem cytochromu P450. Vliv desmopressinu na farmakokinetiku jiných léků je pravděpodobně minimální, protože nedochází k inhibici metabolismu léků systémem cytochromu P450.

Eliminace

Celková clearance desmopressinu byla vypočtena na 7,6 l/hod. U zdravých subjektů byla frakce vyloučeného nezměněného léku 52 % (44-60 %). Plazmatický poločas se pohybuje mezi 3 a 4 hodinami. Trvání hemostatického účinku závisí na poločasu VIII:C, který je přibližně 8-12 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin je třeba zvláštní opatrnosti (viz bod 4.2).

Terminální poločas $t_{1/2}$ (harmonický průměr) se významně zvýšil z 2,8 hodin u zdravých subjektů na 4,0, 6,6 a 8,7 hodiny u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. AUC (geometrický průměr \pm SD) se zvýšila z 186 ± 64 u zdravých subjektů na 281 ± 32 , 453 ± 175 a 682 ± 226 pg * h / ml u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (studie CS001).

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie.

Je nepravděpodobné, že desmopressin vstoupí do interakce s léky poškozujícími jaterní metabolismus, protože v studiích s humánními mikrosomy *in vitro* bylo prokázáno, že desmopressin nepodléhá významnému metabolismu v játrech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné významné předklinické údaje pro vyhodnocení bezpečnosti kromě těch, které již byly zmíněny v souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Doba použitelnosti po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekce:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění na koncentraci 0,04 – 1,5 mikrogramů/ml před použitím byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v zodpovědnosti uživatele a tato doba by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud naředění neproběhne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čirého skla třídy I, se dvěma červenými proužky a s vyznačeným místem k odlomení.

Velikost balení:

5x1 ml, 10x1 ml

5x2 ml, 10x2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pro intravenózní infuzi by měla být dávka (0,3 µg / kg tělesné hmotnosti) zředěna v 50-100 ml 0,9% chloridu sodného pro injekci (fyziologický roztok) a podána po dobu 15-30 minut.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring-Léčiva,a.s.

K Rybníku 475

252 42 Jesenice u Prahy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/1017/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 2020

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2025