

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.

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.

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 desmopresinu 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 desmopresinu. Účinek desmopresinu 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
- Anamnéza nestabilní anginy pectoris
- Srdeční insuficience nebo podezření na ni a jiná onemocnění vyžadující léčbu diuretiky
- Známa 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.

Je třeba pečlivě posoudit přínos desmopresinu v porovnání s ostatní hemostatickou terapií v situacích, kdy je požadována dlouhodobá hemostáza zahrnující aktivní pooperační krvácení a krvácení z varixů u pacientů s cirhózou.

U pacientů léčených diuretiky se musí přijmout opatření k prevenci nadměrného příjmu tekutin.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat riziku retence vody. Příjem tekutin se má co nejvíce omezit 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.

Opatrnosti je třeba u pacientů s rizikem zvýšeného intrakraniálního tlaku. Octim má být podáván s opatrností u velmi mladých nebo starších pacientů.

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

Opatrnosti je třeba u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min).

V průběhu poregistračního sledování podávání desmopresinu byly zaznamenány případy hluboké žilní trombózy, cerebrovaskulárních příhod a onemocnění (cévní mozková příhoda), trombózy mozkových cév, infarktu myokardu, anginy pectoris a bolesti na hrudi. Z tohoto důvodu je třeba zvážit použití tohoto přípravku u starších pacientů a u pacientů s rizikovými faktory a anamnézou trombózy, trombofilie a známých kardiovaskulárních onemocnění.

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

Je nepravděpodobné, že by docházelo k interakcím mezi přípravkem Octim a látkami ovlivňujícími metabolismus jater, protože studie *in vitro* s lidskými mikrosomy neukázaly významný metabolismus přípravku Octim játry. Studie interakcí *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 desmopresinu 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 desmopresinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení:

Po jednorázovém podání vysoké dávky desmopresinu (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 desmopresinu matce nejsou dostupné údaje o přestupu do mateřského mléka. Při tomto způsobu aplikace je tedy třeba zvýšené opatrnosti; zejména při kojení novorozeného či nedonošeného dítěte nelze vyloučit možné nežádoucí účinky. Může být vhodné kojení přerušit na 15-20 hodin po poslední aplikaci desmopresinu.

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 desmopresinu je hyponatremie. Příznaky hyponatremie 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 desmopresinu, které bylo provedeno u dospělých pacientů při léčbě centrálního diabetu insipidus a hematologických indikací v kombinaci s postmarketingovými zkušenostmi s podáváním desmopresinu. Nežádoucí účinky pozorované pouze v postmarketingovém období nebo u jiných lékových forem desmopresinu byly přidány do sloupce frekvence „Není známo“. Následující 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánová třída MedDRA	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Vzácné	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo ⁴
--------------------------	---------------------------------------	--------	---------------------------------	-------------------------

		(> 1/10000 až < 1/1000)		
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce a dalších závažných alergických stavů
Poruchy metabolismu a výživy			Hyponatremie	Intoxikace vodou ¹ Nárůst tělesné hmotnosti ¹
Psychiatrické poruchy				Stav zmatenosti ¹
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ²	Závrat ²		Kóma ¹ Ztráta vědomí ^{1,3} Hyponatremická encefalopatie ¹ Otok mozku ^{1,3} Křeče ¹
Srdeční poruchy	Tachykardie			Infarkt myokardu ³ Angina pectoris ³ Bolest na hrudi ³
Cévní poruchy	Návaly horka Hypotenze			Hluboká žilní trombóza ³ Cerebrovaskulární příhoda a onemocnění (cévní mozková příhoda) ³ Mozková trombóza ³ Hypertenze ³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe Plicní embolie ³
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ¹ Nauzea ²			Zvracení ²
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Makulopapulární vyrážka Erytematózní vyrážka Makulární vyrážka Kopřivka Erytém Pruritus Vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Závrat		Generalizované nebo lokální otoky ² (končetin, obličeje) Reakce v místě injekce/infuze

				zahrnující zduření, bolest, extravazace, erytém, vznik modřin a uzlíků Třesavka ³ Pocit nemoci ¹
--	--	--	--	--

1. Hlášeno s hyponatremií
2. Hlášeno s hyponatremií nebo bez ní
3. Hlášeno hlavně pro hematologické indikace (vysoká dávka)
4. Nežádoucí účinky na základě spontánních hlášení (frekvence není známa). Tyto nežádoucí účinky byly získány na základě postmarketingových zkušeností s podáváním desmopresinu na základě spontánních hlášení případů a případů uvedených v literatuře. Protože tyto účinky jsou hlášeny dobrovolně z populace neznámé velikosti, není možno spolehlivě odhadnout jejich frekvenci, která je proto zařazena do kategorie Není známo. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V průběhu postmarketingového sledování byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem při podávání desmopresinu hyponatremie. Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, nauzeu, zvracení, intoxikaci vodou, nárůst tělesné hmotnosti, pocit nemoci, bolest břicha, svalové křeče, závrať, stav zmatenosti, snížený stav vědomí, generalizované nebo lokální otoky (končetin, obličeje), a v závažných případech otok mozku, hyponatremickou encefalopatii, křeče a kóma. Nauzea, zvracení, bolest hlavy a závrať byly hlášeny bez zjištění 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 upozornění a opatření popsaným 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).

V postmarketingovém období byly v souvislosti s podáváním desmopresinu hlášeny hypersenzitivní reakce jako dyspnoe, erytém, generalizované nebo lokální otoky (končetin, obličeje), pruritus, vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, kožní plaková ložiska a kopřivka. Ve spojení s podáváním přípravku Octim byly také hlášeny závažnější hypersenzitivní reakce jako anafylaktická reakce a anafylaktický šok. Alergické reakce začínají zpravidla rychle po podání a mohou se objevit v průběhu prvního podání nebo po opakované expozici přípravku Octim.

U pacientů léčených desmopresinem byly hlášeny vzácně postmarketingové případy hluboké žilní trombózy, cerebrovaskulární příhody/poruchy (cévní mozková příhoda), cerebrální trombózy, plicní embolie, infarktu myokardu, anginy pectoris a bolestí na hrudi.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

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 desmopresinem, restrikce příjmu tekutin a v případě potřeby symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazopresin a analoga, desmopresin
ATC kód: H01BA02

Octim obsahuje desmopresin, 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 desmopresinu 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.

Desmopresin v dávce 0,3 µg/kg tělesné hmotnosti podané intravenózně nebo subkutánně vede k dvoj- až čtyřnásobnému 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 desmopresinu 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 desmopresinu. *In vitro* studie desmopresinu v modelu humánních jaterních mikrosomů prokázaly, že nedochází k metabolismu významného množství desmopresinu v játrech systémem cytochromu P450, a je proto nepravděpodobné, že dochází k *in vivo* metabolismu v lidských játrech systémem cytochromu P450. Vliv desmopresinu na farmakokinetiku jiných léků je pravděpodobně minimální, protože nedochází k inhibici metabolismu léků systémem cytochromu P450.

Eliminace

Celková clearance desmopresinu 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 desmopresin vstoupí do interakce s léky poškozujícími jaterní metabolismus, protože v studiích s humánními mikrosomy *in vitro* bylo prokázáno, že desmopresin 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

22. 12. 2020