

# Fachinformation

## (Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

### **1. Bezeichnung des Arzneimittels: OCTOSTIM 1,5 mg/ml - Nasalspray**

### **2. Zusammensetzung (Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)**

1 ml wässrige Lösung enthält 1,5 mg Desmopressinazetat  
1 Sprühstoß zu 0,1 ml enthält 150µg Desmopressinazetat

### **3. Darreichungsform: Lösung zur intranasalen Applikation**

### **4. Klinische Angaben**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Blutungen (spontan oder traumatisch bedingte Läsionen wie Hämarthrosen, intramuskuläre Hämatome oder Schleimhautblutungen) und zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen (z.B. Zahnextraktionen) bei Patienten mit leichter Hämophilie A mit einer Faktor VIII Restaktivität > 5% und bei Patienten mit von Willebrand-Jürgens Erkrankung (nicht bei Subtyp II B, siehe Gegenanzeigen) nach positivem Ansprechen auf eine Testdosis.

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen:

300 µg (ein Sprühstoß in jedes Nasenloch) bei Auftreten einer Blutung bzw. 1-2 Stunden vor kleineren chirurgischen Eingriffen (z.B.: Zahnextraktionen). Die Behandlung kann alle 12 Stunden über max. 2-3 Tage wiederholt werden.

Ist bis zu diesem Zeitpunkt kein adäquater therapeutischer Erfolg erkennbar, ist Octostim parenteral anzuwenden oder auf eine andere Therapie umzusteigen. Vor chirurgischen Eingriffen wird in erster Linie die parenterale Anwendung von Desmopressin empfohlen.

Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg erhalten einen Sprühstoß (150 µg). Wegen der hohen Wirkstoffkonzentration ist Octostim Nasalspray nicht zur Anwendung bei Kindern geeignet. Hier sollte daher auf niedriger konzentrierte Desmopressin-Zubereitungen, wie z.B. auf Minirin-Präparate, zurückgegriffen werden.

Die Plasmaspiegel von VIII:C und vWF:Ag steigen nach Desmopressin Anwendung beträchtlich an. Es besteht allerdings keine nachweisbare Korrelation zwischen der Plasmakonzentration dieser Faktoren und der Blutungszeit vor und nach Desmopressin Anwendung. Die Wirkung von Desmopressin auf die Blutungszeit sollte daher wenn möglich beim Patienten individuell geprüft werden. Die Bestimmung der Blutungszeit und die Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren sollten in Kooperation mit einem Gerinnungslabor bestimmt werden. Zur Bestimmung der Blutungszeit sollte immer ein standardisierter Test verwendet werden.

Ist eine zusätzliche Hemmung des fibrinolytischen Systems erforderlich, kann eine Kombinationstherapie mit Tranexamsäure erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile
- Habituelle oder psychogene Polydipsie
- Instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz
- von Willebrand-Jürgens Syndrom Subtyp II B bzw. Faktor VIII-Strukturanomalien (Desmopressin kann in diesen Fällen Thrombozytenaggregation und Thrombozytopenie hervorrufen)
- Schwere Formen von von Willebrand-Jürgens Syndrom Subtyp I
- Hämophilie B oder Vorliegen von Faktor VIII Antikörpern
- Schwangerschaftstoxikosen

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Aufmerksamkeit ist dem Risiko der Flüssigkeitsretention zu widmen. Wenn die Patienten Gewichtszunahme feststellen oder anhaltende Kopfschmerzen und Übelkeit, ist das Natrium im Serum zu kontrollieren. Im Falle einer Abnahme des Serumnatriums auf unter 130 mmol/Liter oder der Plasmaosmolalität unter 270 mOsm/kg Körpergewicht ist die Flüssigkeitszufuhr zu reduzieren und die Anwendung von Octostim auszusetzen.

Besondere Vorsicht zur Verhinderung von Flüssigkeitsüberlastung und Hyponatriämie ist geboten bei

- sehr jungen und älteren Patienten
- Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- Zuständen mit gestörtem Flüssigkeits- und/oder Elektrolythaushalt und
- Risikopatienten bezüglich erhöhtem intrakraniellm Druck

Bei Patienten mit Herzleiden, hohem Blutdruck oder chronischen Nierenleiden besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von durch Flüssigkeitsretention bedingten Nebenwirkungen.

Octostim sollte mit Vorsicht bei zystischer Fibrose angewendet werden.

Desmopressin ist nicht indiziert zur Behandlung von Hämophilie B und Patienten mit Hämophilie A, die eine Faktor VIII Restaktivität < 5% haben, oder bei Vorliegen von Faktor VIII Antikörpern.

Octostim Nasalspray ist nicht zur Behandlung der schweren Formen der von Willebrand-Jürgens Krankheit Typ I bestimmt, sowie bei Hinweis auf eine abnorme Struktur des Faktor VIII Antigens.

Da der Octostim Nasalspray intranasal verwendet wird, können Veränderungen der Nasenschleimhaut wie z.B. Narben und Ödeme oder starke Rhinitis zu einer verminderten Resorption führen. In diesen Fällen sollte Octostim nicht intranasal verwendet werden (siehe Octostim Ampullen).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Die antidiuretische Wirkung von Desmopressin kann durch Glibenclamid und Carbamazepin verkürzt, durch Clofibrat gesteigert werden. Durch gleichzeitige Verabreichung von Indometacin kann die Wirkungsstärke nicht jedoch die Wirkdauer erhöht werden.

Chlorpromazin steigerte im Tierversuch die Reaktion auf Arginin-Vasopressin, der gleiche Effekt wird für Desmopressin erwartet.

Obwohl Desmopressin nahezu über keine Pressoraktivität verfügt, sollten hohe Dosen zusammen mit blutdruckwirksamen Medikamenten nur unter sorgfältiger Beobachtung des Blutdrucks, des Plasmanatriumspiegels und der Harnausscheidung gegeben werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Die bisherigen vorliegenden Erfahrungen mit Desmopressinacetat während der Schwangerschaft sind günstig, da kein uterotoner Effekt nachgewiesen werden konnte. Reproduktionstoxikologische Studien lieferten keinen Hinweis auf fötale Schädigungen oder andere nachteilige Wirkungen auf den Reproduktionsprozeß. Die Behandlung Schwangerer sollte aber sorgfältig überwacht werden.

Die Untersuchung der Milch stillender Mütter die 300µg Desmopressin intranasal erhielten, ergab, daß die auf das Kind übergehende Menge äußerst gering ist. Dennoch sollte Octostim bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht verwendet werden.

#### **4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

unbekannt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Häufig:	Allgemein:	Müdigkeit, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Rhinitis
	Kreislauf:	vorübergehende Tachykardie
	Haut:	Gesichtsrötung, Flushphänomen
	Magen/Darm:	Magenschmerzen, Übelkeit, abdominelle Krämpfe

Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu einer Flüssigkeitsretention mit Verringerung der Osmolarität des Blutes und Abnahme des Plasmanatriums, Gewichtszunahme und geringfügiger Erhöhung von Blutdruck und Pulsfrequenz sowie Flushphänomen führen. In seltenen Fällen treten vorübergehende Kopfschmerzen, Übelkeit und leichte abdominelle Krämpfe auf. Diese Symptome verschwinden meist bei Dosisreduktion bzw. bei der Einschränkung der Wasserzufuhr. Das Auftreten einer Angina pectoris bei Patienten mit Koronarsklerose ist möglich.

#### **4.9 Überdosierung**

Überdosierung erhöht das Risiko von Flüssigkeitsretention und Hyponatriämie. Obwohl die Behandlung der Hyponatriämie individuell gehandhabt werden soll, gelten folgende allgemeine Empfehlungen: eine asymptotische Hyponatriämie wird durch Absetzen der Desmopressin-Behandlung und Flüssigkeitseinschränkung behandelt. Bei symptomatischen Fällen können zusätzlich Infusionen mit isotoner oder hypertoner Natriumchloridlösung durchgeführt werden. Bei schwerer Flüssigkeitsretention (Krämpfe und Bewußtlosigkeit) ist zusätzlich Furosemid zu verwenden.

### **5. Pharmakologische Eigenschaften**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Octostim enthält Desmopressin, ein Strukturanalogon des natürlichen Hormons Arginin - Vasopressin. Am natürlichen Hormon wurden zwei Veränderungen durchgeführt, nämlich eine Desaminierung des L-Cysteins und die Substitution von L-Arginin durch D-Arginin.

Desmopressin 300µg intranasal führt im allgemeinen zu einem Anstieg der Gerinnungsaktivität des Faktor VIII (VIII: C) im Plasma auf mindestens das Zweifache. Der Gehalt an von Willebrand-Faktor -Antigen (vWF:Ag) nimmt ebenfalls, allerdings geringerer, zu. Gleichzeitig erfolgt eine Freisetzung des Plasminogen-Aktivators (PA). Die Wirkung auf das Gerinnungssystem liegt in der gleichen Größenordnung wie für 0,2 µg/kg Körpergewicht intravenös appliziertes Desmopressin.

Eine verlängerte Blutungszeit wird durch 300 µg Desmopressin intranasal in etwa dem gleichen Ausmaß verkürzt wie nach intravenöser Gabe von 0,3 µg/kg Körpergewicht.

Da Desmopressin synthetisch hergestellt wird ist die Übertragung einer HIV-Infektion und eines Hepatitis-Virus ausgeschlossen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Im Vergleich zur intravenösen Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit etwa 5%. Maximale Plasmaspiegel werden bei einer Dosis von 300 µg nach etwa einer Stunde erreicht und betragen im Durchschnitt 400 pg/ml. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

Der Anstieg des VIII:C ist ein bis zwei Stunden nach der Anwendung zu erwarten. Die Wirkung von Octostim unterscheidet sich daher von einer passiven Zufuhr von Faktor VIII, bei der sich die VIII:C Konzentration sofort nach Anwendung verändert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Studien zur akuten Toxizität zeigen, daß Desmopressin in der 250fachen klinischen Dosis an Ratten verabreicht und in der 125fachen klinischen Dosis an Kaninchen verabreicht lediglich vorübergehende klinische Symptome wie Bewegungsstörungen und Tachykardie bewirkt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität rief Desmopressin in 600facher klinischer Dosis an Ratten und in 25facher klinischer Dosis an Kaninchen verabreicht, keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen hervor.

Im Ames-Test induzierte Desmopressin keinerlei Anzeichen einer Mutagenität.

In der Prüfung auf Antigenität an Meerschweinchen waren nach Desmopressingabe keine Hinweise auf Antikörperbildung zu finden.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Hilfsstoffe**

1 ml wässrige Lösung enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid sowie Zitronensäure-Monohydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid und gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit:**

36 Monate

#### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über Raumtemperatur (bis 25°C lagern). Lichtschutz erforderlich, Arzneimittel daher in der Außenverpackung aufbewahren.  
Vor Frost schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasfläschchen mit 2,5 ml Inhalt und Nasalapplikator  
Packungsgröße: 2,5 ml

#### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

1. Schutzkappe entfernen
2. Das Fläschchen muß so gehalten werden, daß sich der Ansaugschlauch in der vom Pfeil gezeigten Position befindet (siehe Bild). Der Spray muß vor der ersten Verwendung vorbereitet werden, indem mindestens viermal bis zum Vorhandensein eines gleichmäßigen Sprühstoßes gesprüht wird.
3. Ist der Spray einmal vorbereitet, gibt er bei jeder Betätigung 150 µg ab. Zur Anwendung einer 150 µg Dosis wird die Düse in ein Nasenloch eingeführt und einmal der Spray gedrückt. Ist eine höhere Dosis verordnet, wird abwechselnd in jedes Nasenloch gesprüht.
4. Nach Gebrauch Schutzkappe wieder auf die Düse geben.

Wurde der Spray sieben Tage lang nicht verwendet, muß der Vorgang ab Punkt 2 wiederholt werden.



#### **7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H. Wien

#### **8. Zulassungsnummer**

1-22010

#### **9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung**

24.Juni 1997/März 2002

#### **10. Stand der Information**

30.April 1998

## **11. Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:**

Rp, apothekenpflichtig