

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Octostim 1,5 mg/ml solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Octostim contiene desmopresina, un análogo de la hormona hipofisiaria natural arginina-vasopresina.

Composición cualitativa y cuantitativa

1 mililitro contiene 1,5 miligramos de acetato de desmopresina equivalentes a 1,34 miligramos de desmopresina. En cada pulsación se liberan 0.1 ml, lo que corresponde a 150 microgramos (0,15 mg) de acetato de desmopresina.

:

Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml contiene 0,1mg de cloruro de benzalconio, ver sección 4.4. En cada pulsación se liberan 10 microgramos (0,01 mg) de cloruro de benzalconio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.
Solución clara incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento terapéutico de hemorragias y prevención de hemorragias, en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de Von Willebrand (tipo I, cuya actividad coagulante del factor VIII sea superior al 5%) que responden positivamente a la dosis de prueba. En casos excepcionales también se pueden tratar manifestaciones moderadas de estas enfermedades.

En los pacientes que responden positivamente a una dosis de prueba se produce un acortamiento o normalización del tiempo de hemorragia prolongado como consecuencia de una alteración trombocitaria.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Control terapéutico de la hemorragia o profilaxis de la hemorragia:

Se administran 300 microgramos (1 pulsación en cada orificio nasal) durante la hemorragia. La dosis se puede repetir cada 12 horas durante un máximo de 2-3 días. En el caso de procedimientos quirúrgicos se recomienda administrar la desmopresina por vía intravenosa.

El incremento deseado de la actividad coagulante del factor VIII:C se valora siguiendo el mismo criterio que en el tratamiento con concentrado de factor VIII. Sin embargo, parece que la

concentración de VIII:C aumenta durante 1-2 horas después de la administración. Por lo tanto, el efecto de Octostim difiere de un aporte pasivo de factor VIII, en el que la concentración de VIII:C comienza a descender inmediatamente después de la administración.

Determinación del factor de coagulación y tiempo de hemorragia antes del tratamiento con Octostim:

Los niveles plasmáticos del factor VIII:C y vWF:Ag aumentan sustancialmente tras la administración de desmopresina. Sin embargo, no es posible establecer una relación entre la concentración plasmática de dichos factores y el tiempo de hemorragia, tanto antes como después de la administración de desmopresina. Por consiguiente y si es posible, la acción de la desmopresina sobre el tiempo de hemorragia debe ser analizada individualmente en cada paciente.

El tiempo de hemorragia debe estar estandarizado al máximo, es decir, con el uso de Simplate II.

La determinación del tiempo de hemorragia y niveles plasmáticos de los factores de coagulación debe ser realizada por un hematólogo.

Forma de administración:

Vía nasal.

Antes de la aplicación sonar la nariz. Colocar la boquilla dentro de la ventana nasal y presionar una vez. Cada pulverización libera una dosis de 0,1 ml que corresponde a 150 microgramos de acetato de desmopresina. Si se prescriben dosis mayores se recomienda pulverizar la mitad de la dosis en cada orificio nasal. Mientras se pulveriza, respirar suavemente.

Cuando se utiliza el pulverizador es importante asegurarse que el final del tubo sumergido en el interior del frasco se encuentra dentro del líquido y que el aplicador nasal está insertado paralelo a la nariz a la vez que la cabeza se inclina ligeramente hacia atrás. Iniciar la nebulización tapando, simultáneamente, el otro orificio nasal. Inhalar suavemente el producto en cada dosificación. Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración ver sección 6.6

Si tiene alguna duda respecto a la correcta administración de la dosis, no deberá readministrarse la solución para pulverización nasal hasta la siguiente dosis programada. En niños, la administración deberá realizarse bajo la estricta supervisión de un adulto para asegurar la correcta dosificación.

4.3. Contraindicaciones

No se debe utilizar Octostim en casos de:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- polidipsia habitual o psicógena (que resulte en una producción de orina que exceda de 40 ml/kg/24 horas)
- una historia de insuficiencia cardíaca o sospecha y otras enfermedades que requieran tratamiento con agentes diuréticos
- hiponatremia conocida
- síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
- angina de pecho inestable e insuficiencia cardíaca descompensada
- enfermedad de von Willebrand tipo IIB, hemofilia A y enfermedad de von Willebrand tipo I cuya actividad coagulante de factor VIII sea inferior al 5%, hemofilia B y hemofílicos con anticuerpos antifactor VIII.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales:

Se recomienda asegurar el cumplimiento con las instrucciones de restricción de líquidos cuando se prescribe Octostim. El tratamiento sin restricción de líquidos concomitante puede conducir a retención de líquidos/hiponatremia con o sin los síntomas clínicos que la acompañan (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, disminución del sodio sérico, ganancia de peso y en casos graves convulsiones).

Deben tomarse medidas especiales para prevenir la hiperhidratación en pacientes bajo tratamiento con agentes diuréticos.

Se debe prestar especial atención al riesgo de retención de líquidos/hiponatremia (ver sección 4.8). Se debe restringir la ingesta de líquidos al máximo y se debe controlar regularmente el peso corporal. En caso de un aumento gradual del peso corporal, un descenso del sodio sérico por debajo de 130 mmol/L u osmolalidad plasmática por debajo de 270 mOsm/kg peso corporal, se debe reducir de manera drástica la ingesta de líquidos y se debe interrumpir la administración de Octostim.

Octostim no reduce el tiempo de hemorragia prolongado en la trombocitopenia.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede provocar broncoespasmo porque contiene cloruro de benzalconio.

Precauciones

Los niños, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles de sodio sérico en el límite inferior de la normalidad, pueden presentar un riesgo aumentado de hiponatremia. Se deberá interrumpir o ajustar cuidadosamente el tratamiento con desmopresina durante enfermedades agudas concomitantes que se caractericen por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos (tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis), y se deberá monitorizar detenidamente el equilibrio de líquidos y electrolitos, especialmente en situaciones de sangrado excesivo.

Se deben tomar precauciones en pacientes con riesgo de aumento de presión arterial.

La desmopresina se debe utilizar con precaución en pacientes con condiciones caracterizadas por desequilibrio de líquidos y/o electrolitos.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min).

Se debe tener especial cuidado para evitar hiponatremia prestando especial atención a la restricción de líquidos y monitorización más frecuente del sodio sérico en casos de tratamiento concomitante con fármacos conocidos de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina, carbamacepina, y algunos antidiabéticos del grupo de la sulfonilurea en particular la clorpropamida, y en caso de tratamiento concomitante con AINEs.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aquellas sustancias conocidas de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de la sulfonilurea en particular la clorpropamida, pueden potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica/hiponatremia (ver sección 4.4.).

Los AINEs pueden inducir la retención hídrica/hiponatremia (ver sección 4.4.).

Es improbable que la desmopresina interactúe con otros fármacos que afectan al metabolismo hepático, puesto que se conoce a través de estudios *in vitro* con microsomas humanos que la desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios convencionales de interacción *in vivo*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de mujeres embarazadas con diabetes insípida expuestas, así como los datos de mujeres embarazadas con complicaciones hemorrágicas expuestas (n = 216) no indican efectos adversos de desmopresina sobre el embarazo o en la salud del feto/ neonato. Hasta la fecha, no existen otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no han evidenciado directa o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado efectos clínicamente significativos en los padres y en la descendencia. Los análisis *in vitro* en modelos de cotiledones humanos han mostrado que no existe un transporte de desmopresina transplacentaria cuando se administra a una concentración terapéutica correspondiente a la dosis recomendada..

Lactancia

Los resultados de los análisis de la leche de madres lactantes que recibieron elevadas dosis de acetato de desmopresina (300 µg por vía intranasal), mostraron que las cantidades de desmopresina que se pueden transferir al niño son considerablemente menores que las cantidades que se requieren para ejercer una acción sobre la diuresis.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Octostim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

La reacción adversa más grave con desmopresina es hiponatremia, que puede causar signos y síntomas tales como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del sodio sérico, ganancia de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la consciencia y en casos graves convulsiones y coma.

La mayor parte del resto de reacciones han sido notificadas como no graves.

Se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones alérgicas generales graves y reacciones alérgicas cutáneas.

Tabla resumida de reacciones adversas:

No hay datos sistemáticos de seguridad disponibles procedentes de programas de desarrollo clínico con Octostim en indicaciones hematológicas. Se han añadido en la columna de frecuencia “desconocida” las reacciones adversas observadas post-comercialización o en otras formulaciones de desmopresina.

Clasificación MedDRA por órganos	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Poco Frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Muy raras < 1/10.000	Desconocida
Trastornos del sistema inmune				Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiponatremia	Ganancia de peso*
Trastornos psiquiátricos				Estado confusional*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*			Convulsiones*, Coma*, Mareos*
Trastornos oculares	Ojo rojo			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares	Rubor			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, Epistaxis, Rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas*, Dolor abdominal*			Vómitos*
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo				Prurito, Exantema, Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Espasmos musculares*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Edema periférico*, Fatiga*

*Notificados en conexión con hiponatremia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

La reacción adversa más grave con desmopresina es hiponatremia, que ha sido notificada con frecuencia muy rara.

Población pediátrica:

En niños se deberá prestar especial atención a las precauciones descritas en la sección 4.4.

Otras poblaciones especiales:

Los niños, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles de sodio sérico en el límite inferior de la normalidad, pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar hiponatremia (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de Octostim conduce a una duración de acción más prolongada con un aumento del riesgo de retención acuosa e hiponatremia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos. Código ATC: H01B A02.

Octostim contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona natural arginina-vasopresina.

Se han realizado dos cambios en la hormona natural, que son fundamentalmente la desaminación de L-cisteína y la sustitución de 8-L-arginina por 8-D-arginina. Esto resulta en una duración de acción más prolongada y en una completa falta de efecto vasopresor a las dosis que se utilizan clínicamente.

La administración de 300 microgramos de desmopresina intranasal conduce generalmente a un incremento doble en el plasma de la actividad coagulante del factor VIII (VIII:C). También aumenta el contenido de la capacidad antigénica del factor de von Willebrand (vWF:Ag) pero en menor medida.

Al mismo tiempo se produce una liberación del activador del plasminógeno (PA). El efecto sobre el perfil de coagulación es de la misma magnitud que 0,2 microgramos/kilogramo de desmopresina administrada por vía intravenosa.

Un tiempo de hemorragia prolongado se acorta en la misma magnitud con 300 microgramos de desmopresina intranasal que con una dosis intravenosa de 0,3 microgramos/kilogramo de peso corporal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La biodisponibilidad es alrededor del 3 - 5%. La concentración plasmática máxima tras una dosis de 300 microgramos de acetato de desmopresina, se alcanza tras aproximadamente 1 hora y como media es de 400 pg/ml.

Distribución:

La distribución de desmopresina se describe más adecuadamente por un modelo de distribución bicompartimental, con un volumen de distribución en el estado estacionario de 0,33l/kg.

Biotransformación:

No se ha estudiado el metabolismo de desmopresina *in vivo*. Los estudios *in vitro* de metabolización de desmopresina en microsomas hepáticos humanos han mostrado que no se metaboliza una cantidad significativa en hígado por el sistema del citocromo P450, y por tanto es poco probable que se produzca metabolización hepática *in vivo* en humanos por el sistema del citocromo P450. El efecto de la desmopresina sobre la inhibición del sistema metabólico del citocromo P450 de otros fármacos es probablemente mínimo debido a que carece de esta actividad *in vitro*.

Eliminación:

Se ha calculado el aclaramiento total de desmopresina en 7,6 l/hr. Se estima la semivida terminal de desmopresina en 2,8 horas. En sujetos sanos la fracción excretada no modificada en la orina fue 52% (44-60%).

Farmacocinética en situaciones especiales.

Insuficiencia renal

En un estudio que valoraba la farmacocinética de desmopresina tras una dosis única intravenosa de 2 microgramos de desmopresina se observó que el aclaramiento sistémico total disminuyó con el aumento del grado de insuficiencia renal. El AUC medio aumentó de 186 pg*h/ml en sujetos normales a 281, 453 y 682 pg*h/ml para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Los aumentos fueron estadísticamente significativos para insuficiencia renal moderada y grave, pero no para insuficiencia renal leve. La semivida terminal aumentó significativamente de 2,8 horas en sujetos normales a 4,0, 6,6 y 8,7 horas para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico porque la desmopresina está estrechamente relacionada con la hormona peptídica natural.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio,
Ácido cítrico monohidrato,
Cloruro sódico,
Fosfato disódico dihidrato,
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

El período de validez tras la primera apertura del envase es de 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I marrón (bomba de precompresión).

Octostim se suministra en frascos de vidrio de color marrón de 10 mililitros, que contienen 2,5 mililitros de solución y que están provistos de bombas aerosol de precompresión con un aplicador y un capuchón protector.

La bomba aerosol está diseñada para liberar 0,1 ml de solución (150 microgramos de desmopresina acetato) en cada pulsación. Cada envase permite la aplicación de 25 pulsaciones por frasco, que corresponden a 12 dosis.

Tamaño del envase: 1 x 2,5 mililitros.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de utilizar Octostim por primera vez, es preciso cebar la bomba presionándola 4 veces o hasta que se obtenga una pulverización. Cuando no se ha utilizado el pulverizador durante la semana pasada es preciso cebar de nuevo la bomba presionándola una vez, o hasta que aparezca una pulverización.

El frasco debe almacenarse siempre en posición vertical.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FERRING S.A.U.
C/ del Arquitecto Sánchez Arcas nº 3, 1º
28040 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.821

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 1999

Fecha de la última renovación: 26 de marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022