

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. **Tıbbi farmasötik ürünün adı** : Octostim® Enjektabl 15 µg/ml

2. **Kalitatif ve kantitatif terkibi** :

1 ml ampul:

Desmopressin asetat 15 µg
(13.4 µg desmopressine eşdeğer)

Sodyum klorür 9 mg

HCl y.m.

Enjeksiyonluk su y.m. 1ml

3. **Farmasötik formu** : Enjeksiyonluk solüsyon

4. **Klinik bilgiler**

4.1. **Terapötik Endikasyonu**

- Tedaviye ya da teşhise yönelik ameliyatlardan önce, uzamış kanama süresinin kısaltılması ve normale döndürülmesi, ya da konjenital ya da ilaca bağlı trombosit disfonksiyonu, üremi, karaciğer sirozu bulunan hastaların ve etiyolojisi bilinmeyen uzamış kanama süreli hastaların kanamalarını kontrol altına almada endikedir.
- Test dozuna olumlu yanıt veren hafif hemofili A ve von Willebrand hastalığı olan hastaların küçük cerrahi müdahalelerinde kanamanın kontrolü ve profilaksisi. Ender durumlarda-hastalığın orta dereceli şekilleri dahi tedavi edilebilir. Octostim, von Willebrand hastalığı tip IIB'li hastalarda kullanılmamalıdır.

4.2. **Pozoloji ve Kullanım Sekli**

İnvazif bir ameliyattan önce kanamanın kontrolü ve profilaksisi:

Subkütan yoldan, 0.3 µg/kg dozda uygulanır ya da serum fizyolojikte 10 ml'ye seyreltilerek, 10 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde verilir.

Doz hesaplaması için aşağıdaki tablo kullanılabilir:

Doz 0,3 µg/kg vücut ağırlığı										
Ağırlık (kg)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Doz (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
Ağırlık(kg)	65	70	75	80	85	90	95	100		
Doz (ml)	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

Eğer olumlu sonuç alınırsa, OCTOSTIM başlangıç dozu 6-12 saat arayla 1-2 defa tekrarlanabilir. Dozun daha fazla tekrarı etkinin azalmasıyla sonuçlanır. Hemofilili hastalarda VIII:C'nin istenen şekilde yükselmesi, faktör VIII konsantrisiyle tedavideki kriterle saptanır. VII:C yoğunluğu düzenli olarak izlenmelidir zira, bazı vakalarda dozun tekrarına bağlı olarak etki azalması olabilir.

Eğer OCTOSTIM infüzyonu, plazmada VIII:C yoğunluğunu istenilen düzeye çıkarmazsa, tedavi, faktör VIII konsantrisi verilerek tamamlanabilir. Hemofilili hastaların tedavisi her hastanın koagülasyon laboratuvarı ile işbirliği yaparak yürütülmelidir.

Koagülasyon faktörünün ve kanama süresinin tayini OCTOSTIM tedavisinden önce yapılmalıdır. VIII:C ve vWF:Ag plazma düzeyleri, desmopressin uygulandıktan sonra belirgin bir şekilde artar. Bununla birlikte, desmopressinden önce ya da sonra bu faktörlerin plazma yoğunluğu ile kanama süresi arasında bir korelasyon kurmak mümkün olmamıştır. Dolayısıyla, desmopressinin kanama süresi üzerindeki etkisi mümkün olduğu takdirde her hastada ayrı ölçülmelidir. Kanama süresi testleri mümkün olduğu kadar örneğin Simplate II kullanımı ile standartlaştırılmalıdır. Kanama süresi zamanı tayini ve koagülasyon faktörleri plazma düzeyleri tayini bir koagülasyon laboratuvarı ile işbirliği yaparak belirlenmelidir.

Tedavinin Kontrolü:

Bazı vakalarda tekrarlanan dozlardan sonra etkide bir azalma gözleendiği için, plazmadaki VIII:C konsantrasyonu izlenmelidir.

Octostim enjeksiyonu ile ilişkili olarak, hastanın kan basıncı dikkatle izlenmelidir.

4.3. *Kontrendikasyonlar*

OCTOSTIM® enjektabl,

- Habitual ve psikojenik polidipsi (24 saatte 40 ml/kg'ı aşan idrar üretimine yol açan)
- Stabil olmayan angina pectoris geçmişi ve/veya bilinen veya şüpheli kardiyak yetmezlik ve diüretiklerle tedaviyi gerektiren diğer durumlara ilişkin geçmiş
- Bilinen hiponatremi
- von Willebrand hastalığı Tip 2B durumlarında kontrendikedir.

4.4. *Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri*

OCTOSTIM® enjektabl aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Çok genç veya yaşlı hastalarda,

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

- Sıvı ve/veya elektrolit dengesizliği ile tanımlanan durumlarda,
- Kafa içi basıncın yükselmesi riski taşıyan hastalarda

Diüretik ajanlarla tedavinin gerektiği hastalarda aşırı sıvı yüklemesini önlemek için önlemler alınmalıdır.

Özel Uyarılar:

Su tutulması/hiponatremi riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Sıvı alımı mümkün olan en az düzeye indirilmeli ve vücut ağırlığı düzenli olarak ölçülmelidir. Eğer vücut ağırlığında kademeli bir artış varsa, serum sodyum miktarı 130 mmol/L'nin altına düşmüşse ya da plazma ozmolalitesi 270 mOsm/kg vücut ağırlığının altına düşmüşse, sıvı alımı derhal azaltılmalı ve OCTOSTIM® tedavisi durdurulmalıdır. OCTOSTIM®, trombositopenide uzamış kanama süresini kısaltmaz.

Önlemler:

Akut, başka rahatsızlıklar oluşursa, desmopressin ile tedavi yeniden değerlendirilmeli ve özellikle aşırı kanama durumlarında sıvı alımı ve elektrolit dengesi dikkatle gözlenmelidir.

4.5. Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

Uygunsuz ADH sendromunu indüklediği düşünülen trisiklik antidepressanlar, serotonin yükseltici seçici inhibitörler, klorpromazin ve karbamazepin gibi maddeler, su tutulması/hiponatremi riskinin artmasına yol açan ilave bir antidiüretik etkiye neden olabilirler. (Uyarılar/Önlemler Bölümüne bakınız.)

NSAID'ler sıvı tutulması/hiponatremiye neden olabilir. (Uyarılar/Önlemler Bölümüne bakınız.)

4.6. Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Gebelik:

Gebelikte kullanım kategorisi B'dir. İlaça maruz kalan sınırlı sayıdaki diabetes insipiduslu hamile kadın (n=53) üzerinde yayınlanmış verilere göre, desmopressinin hamileliğe veya fötüs/yeni doğan bebeğe hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır. Bu güne kadar, başka hiçbir epidemiyolojik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, hamilelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ve doğrudan olmayan zararlı etkiler görülmemiştir.

Hamile kadınlarda kullanılırken dikkat edilmelidir.

Emzirme:

Yüksek dozda desmopressin (300 µg intranasal olarak) alan emziren annelerin sütünün analizinden elde edilen sonuçlar, çocuğa geçebilecek yüksek miktarda desmopressinin, diüreti etkilemek için gerekli miktardan oldukça az olduğunu göstermektedir.

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

4.7. Araç ve Makina Kullanmaya Etkisi

Yoktur.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Tedavi gören hastaların pek az bir yüzdesinde yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve karın ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

Sık görülen yan etkiler (>1/100):

Genel: Baş ağrısı, yüksek dozlarda yorgunluk

Dolaşım: yüksek dozlarda: refleks taşikardi ile birlikte kan basıncında geçici düşüş ve uygulama sırasında yüzde kızarma

Gastrointestinal: Karın ağrısı, mide bulantısı

Ender görülen yan etkiler (<1/1000):

Genel: yüksek dozlarda: baş dönmesi

Çok ender görülen yan etkiler (<1/10000):

Metabolizma: Hiponatremi

Sıvı alımı kısıtlandırılmaksızın yapılan tedavi, eşlik eden işaret ve semptomlar (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, serum sodyum miktarında azalma, kilo artışı, ciddi vakalarda konvülsiyonlar) ile birlikte veya bunlar olmaksızın, su tutulması/hiponatremiye yol açabilir.

Pazarlama sonrası deneyim:

İstisnai olarak bazı vakalarda alerjik deri reaksiyonları ve daha ciddi genel alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

4.9. Doz Aşımı

Octostim Enjektabl'm aşırı dozda kullanımı sıvı tutulmasına ve hiponatremiye yol açabilir.

Tedavi:

Hiponatremi tedavisi hastaya göre değiştiği halde, aşağıdaki genel öneriler uygulanabilir: Desmopressin tedavisi durdurulmalı, sıvı alımı kısıtlanmalı ve eğer gerekiyorsa semptomlar tedavi edilmelidir.

5. Farmakolojik Özellikler:

5.1. Farmakodinamik özellikler

OCTOSTIM® desmopressin içerir. Desmopressin-Arjinin vazopressinin yapısal analogudur. Sistein deaminasyona uğratılmış ve L- arjinin yerine D- arjinin yerleştirilmiştir. Böylece, etki süresi oldukça uzamakta ve düz

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

kaslarda çok az aktivitenin meydana gelmesi ile istenmeyen presör etkiler ortadan kaldırılmaktadır.

Kanama süresi uzun olan hastalarda örneğin; üremi, karaciğer sirozu, konjenital veya ilaca bağlı trombosit disfonksiyonu olanlarda ve etiyojisi bilinmeyen kanama süresi uzun olan hastalarda desmopressin uygulandıktan sonra kanama süresinin kısaldığı veya normalleştiği kanıtlanmıştır.

Faktör VIII konsantrasyonu olduğu gibi, HIV enfeksiyonu ve hepatit virüsü riski desmopressinde bulunmaz.

Desmopressin yüksek dozda, 0,3 µg/kg dozda intravenöz ya da subkütan yoldan uygulandığında faktör VIII koagülan aktivitenin (VIII:C) plazmada iki-dört kat artmasına yol açar. Daha az ölçüde von Willebrand faktör-antijen (vWF:Ag) miktarı da artar. Aynı zamanda plazminogen aktivatörü (t-PA) serbestleşmesi olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim ve Dağılım:

Plazma yarı ömrü 3-4 saat arasındadır. Hemostatik etki süresi VII:C plazma yarı ömrüne bağlıdır, bu da yaklaşık 8-12 saattir. İntravenöz uygulamaya nazaran subkütan enjeksiyonu takiben biyoyararlılık % 85' dir. Vücut ağırlığının her kilosu için 0.3 µg dozun uygulanmasından sonra en yüksek plazma yoğunluğu yaklaşık 60 dakika sonra elde edilir ve ortalama 600 pg/ml'lik bir miktara erişir. İntravenöz olarak uygulandığında desmopressin, iki faz için sırasıyla 8 ve 75 dakikalık yarı ömür ile bifazik farmakokinetik özellikler gösterir.

Metabolizma ve Atılım:

Yapılan klinik çalışmalar, desmopressinin tripsin tarafından bozunmaya uğramadığını ve yalnızca gastrointestinal yoldan kısmi olarak α-kimotripsin tarafından bozunmaya uğradığını ve doğal analogu vasopressinden daha stabil olduğunu göstermektedir. Peptid, karaciğer veya böbrekte oksidatif metabolizma ile metabolize olmamakta ve ilaç metabolize edici P450 enzimlerini inhibe etmemektedir.

Desmopressin, idrarda büyük oranda değişmeden atılır, kalan kısmı ise parçalanmış peptidler olarak idrarla (az miktarda) veya safra atılımı olarak feçesle uzaklaştırılır. Eliminasyon yarı ömrü IV enjeksiyonda 75.5 dakikadır. IV enjeksiyondan sonra, rapor edilen birinci eksponensiyel eğri için 7,8 dakikalık, ikinci eksponensiyel eğri için ise 75,5 – 78 dakikalık bi-eksponensiyel bir model gözlenmiştir.

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

5.3. Klinik öncesi emniyet verileri

Yok.

6. Farmasötik bilgiler:

6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı

Sodyum klorür	9 mg
HCl	y.m.
Enjeksiyonluk su	y.m. 1ml

6.2. Üretimdeki temel proseslerin tanımı

Kap ve primer ambalaj malzemesinin hazırlanması

D ile A sınıfı bölgeler

- Filtrasyon ve dolunda kullanılan malzemeler en az 20 dakika $\geq 121^{\circ}\text{C}$ 'de otoklavlanır.
- Ampuller Enjeksiyonluk su ile yıkanır, sürekli sıcak Laminar akışlı hava kabiniinde sıcak su ile sterilize ve depirojenize edilir.

Octostim bulk solüsyonunun hazırlanması

C sınıfı bölge

- Desmopressin asetat (etken madde) ve sodyum klorür ayrı ayrı cam beherlerde analitik tartı üzerinde tartılır.
- Madde, seri no. ve ağırlıkları çifte kontrol edilir.
- Enjeksiyonluk su ve Sodyum klorür bileşik kabına konular ve sodyum klorür tamamen çözülünceye kadar karıştırılır.
- Hidrklorik asit ve enjeksiyonluk su bileşik kabına konular.
- Etken madde, desmopressin asetat cam bir beherde enjeksiyonluk su ile tamamen çözündürülür. Ve desmopressin çözeltisi ajitasyon sırasında bulk çözeltiye eklenir. enjeksiyonluk sıvı içerisinde çözülür. Dissolüsyon kontrol edildikten sonra bu desmopressin solüsyon sodyum klorür içeren solüsyona ilave edilir.
- Gerekirse, HCl (1M) kullanarak pH 4'e (3.8 – 4.2) ayarlanır.
- Bulk solüsyon son hacmine getirmek için enjeksiyonluk sıvı ilave edilir. Dissolüsyonu kontrol edilir.
- pH kontrol edilir (limitler 3.8 – 4.2) ve gerekirse düzeltici bir ayarlama yapılır (1M HCl yardımıyla).
- Biyolojik yük kontrolü için filtrasyon öncesi numune alınır.

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

Steril Filtrasyon

C sınıfı bölge

- İki seri olarak bağlanmış otoklavlanmış membran filtresi 20 litre enjeksiyonluk su ile çalkalanır.
- Filtrasyon öncesi ve sonrası kabarcıklı integrite teste (bubble point integrity test) tabi tutulur.
- İlaç çözeltisi steril olarak filtre edilmiş nitrojen gaz kullanılarak otoklavlanmış tutma boruları üzerinden filtre edilir. Filtre edilmiş ilk bölüm atılır.
- İn-proses kontroller için numuneler alınır (steril kaplara).

Bulk saklama

- Doldurma işlemi gerçekleşene kadar 2 - 8°C'de bu bulk solüsyon saklanır.

Dolum ve mühürleme

A sınıfı bölge

- Octostim® çözeltisi cam ampullere doldurulur. Yıkama, sterilizasyon, depirojenizasyon, dolum ve kapatma işlemleri bu amaçla dizayn edilen bant üzerinde yapılır. Yıkama işlemi sırasında sadece enjeksiyonluk sıvı ve bastırılmış ve filtre edilmiş hava kullanılır. Ampuller 280°C'deki sıcak havanın laminer akımı altında bir tünelde sterilize edilir. Dolum ve kapatma işlemleri yine laminer akımı koruma altında bu amaçla üretilen bir makine tarafından yapılmaktadır.
- 1 ml'lik bir ampul için hedef hacim 1.11 ml'dir. İn proses limitleri ise 1.05 – 1.15 ml'dir.
Bu hacim kontrolü her 4000 ampullük seriden 4 ampul alınarak yapılır.
- Dolum ve kapatma sonrası, kimyasal ve mikrobiyolojik kontrol için numune alınır.
- Doldurulan tüm ampuller delik açısından kontrol edilir. Delinmiş veya boş ampuller bertaraf edilir.
- Yığın hesaplaması gözle yapılacak kontrol ve etiketlemeden önce yapılır.

Ambalajlama

Etiketleme ve ambalajlama öncesi ampuller polarize ışığı altında kontrol edilir.

Etiketlemeden önce çifte kontrol yapıp onay verilir.

Basılmış ambalaj malzemesi belli sayıda depodan gönderilir. Ambalajlama sonrası geri gönderilen malzemenin envanter listesi hazırlanır. Bu liste teorik olarak geri gönderilen malın miktarına uyumlu olmalıdır.

Ambalajlama başlamadan ve ayrıca serbest bırakma izni verilmeden seri no. ve son kullanma tarihi kontrolü yapılır.

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

Saklama

Bitmiş ürün 2 – 8 °C’de saklanır.

6.3. Bitmiş ürün spesifikasyonları

TEST	METOD	KABUL KRİTERİ
Görünüş Gözle kontrol	QE-060	Saf renksiz solüsyon, 1 ml’lik üzerinde iki kırmızı halka bulunan OPC ampul
Tanım Desmopressin	QE-090	Ana pik retansiyon zamanı referansa uygun
Miktar tayini Desmopressin miktarı serbest baz	QE-090	12,0 – 14,8 µg/ml
Kimyasal testler İmpüriteler	QE-190	
En büyük tek peptid ile ilgili impürite piki		≤ %3 (serbest bırakmada) ≤ %4 (raf ömrü)
Peptid ile ilgili impüritelerin toplamı		≤ %5
Sodyum klorür (Numune miktarı:2,5 ml)	QE-002	8,1 - 9,9 mg/ml
pH	Avrupa Farmakopesinin son baskısı	3,5 – 5,0 (serbest bırakmada) 3,5 – 6,0 (raf ömrü)
Hacim (çekilebilen)	Avrupa Farmakopesinin son baskısı	1,0 – 1,3 ml/amp
Mikrobiyolojik testler Sterilite kontrol	Avrupa ve ABD Farmakopesinin son baskısı	Steril
Bakteriyel endotoksinler	Avrupa ve ABD Farmakopesinin son baskısı	≤ 150 EU/ml

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

6.4. Geçimsizlik

Yok.

6.5. Raf ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Raf ömrü: 48 ay

Buzdolabında 2-8 °C arasında saklanmalıdır.

6.6. Özel muhafaza şartları

Yok.

6.7. Ambalajın türü ve yapısı

Octostim Enjektabl 15 µg/ml, 1 adet 1 ml ampul içeren kutularda ambalajlanmıştır.

6.8. Kullanma talimatı

Yok.

7. Reçeteli - Reçetesiz satış şekli : Reçete ile satılır.

8. Ruhsat sahibinin adı, adresi, tel-fax no.:

FERRING İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Büyükdere Cad., Nurol Plaza, No:71 A Blok Kat: 13
34398 Maslak / İstanbul

Tel : (0212) 335 62 00 Faks: (0212) 285 42 74

9. Ruhsat tarih-no. : 04.07.2007 – 122/73

10. Üretici adı-adresi, tel-fax no. :

1. Adı: Ferring AB

Adresi: Soldattorpsvagen 5
200 61 Limhamn, İsveç

Tel: +46 40- 36 10 00 Faks: +46 40- 15 47 95

Sorumluluk: Müstahzarın üretimi, ambalajlama, kalite kontrol testlerinin gerçekleştirilmesi, serilerin serbest bırakılması

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

2. Adı: Sangtec Molecular Diagnostics AB
Adresi: PO kutusu 20045, SE -161 02 Bromma, İsveç
Sorumluluk: Mikrobiyoloji testlerinin gerçekleştirilmesi
3. Adı: FERRING GmbH
Adresi: Wittland 11, PO kutusu 2145, 24109 Kiel, Almanya
Sorumluluk: Kimyasal kalite kontrol testlerinin gerçekleştirilmesi, sterilite testi, serilerin serbest bırakılması
4. Adı: FERRING International Center SA
Adresi: Chemin de la Vergognausaz 1162 St-Prex, İsviçre
Sorumluluk: İkincil ambalajlama