



octstim[®]
desmopresina

La pieza clave en la
Prevención y Control
del sangrado



**Monografía de
Producto**

FERRING

PHARMACEUTICALS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FÍSICO-QUÍMICAS	5
FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA	5
MECANISMO DE ACCIÓN	6
AUMENTO DE FACTORES EN EL PLASMA	6
OCTOSTIM [®] ACTÚA DIRECTAMENTE PARA LIBERAR FvW DESDE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES	7
INCREMENTO DE LA ADHESIÓN PLAQUETARIA	7
INDICACIONES	8
DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE OCTOSTIM [®]	9
PERFIL DE SEGURIDAD	10
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R)	13
REFERENCIAS	18

INTRODUCCIÓN

En 1772, William Hewson observó que la sangre recolectada bajo condiciones de estrés coagulaba rápidamente. Sus observaciones, descritas en detalle en una investigación sobre las propiedades sanguíneas¹, desencadenaron una serie de experimentos en animales llevados a cabo a comienzos del siglo pasado por el fisiólogo Cannon y sus asociados, quienes demostraron que el mejoramiento de la coagulación asociado con el estrés era ocasionado por la liberación plasmática de adrenalina. En 1957, Marciniak² observó una elevación transitoria del factor VIII de la coagulación tras inyectar adrenalina a conejos, ofreciendo un posible mecanismo para explicar la rapidez de la coagulación.

En los pacientes con hemofilia leve, la magnitud de la elevación del FVIII inducida por la adrenalina era similar a la obtenida en individuos sanos.^{3,4} En 1962, Ingram demostró la elevación transitoria del factor VIII (FVIII) y el factor von Willebrand (FvW) en respuesta a las inyecciones de adrenalina.⁵ Estos descubrimientos estimularon investigaciones adicionales con el objeto de identificar a un agente que elevara el factor VIII, careciera de los efectos secundarios de la adrenalina y pudiera administrarse como terapia autóloga sustitutiva a pacientes hemofílicos.

Tras su síntesis, desmopresina (deamino-8-D-arginina vasopresina o DDVAP) fue utilizada por primera vez en 1977 en el tratamiento de pacientes afectados por las coagulopatías congénitas más frecuentes, hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (EvW). Luego del estudio clínico original efectuado en Italia, desmopresina fue utilizada en muchos otros países e incluida por la Organización Mundial de la Salud en la lista de fármacos esenciales.

Un medicamento que pudiera elevar los niveles plasmáticos de FVIII y FvW sin necesidad de recurrir a hemoderivados resultaba particularmente atractivo a comienzos de los años 80, momento en cual el virus de la inmunodeficiencia humana comenzó a ser transmitido a pacientes con coagulopatías congénitas a través de los concentrados de factores de la coagulación infectados. Se dio un paso importante al observar que desmopresina elevaba el FVIII y el FvW en individuos sanos.^{5,6} Dado que a diferencia de la hormona antidiurética natural, desmopresina provoca escasa o nula vasoconstricción, no eleva la presión sanguínea y no produce contracciones uterinas o del tracto gastrointestinal, fue adecuadamente tolerada al ser administrada a seres humanos.^{6,7}

Desmopresina fue exitosamente utilizada en pacientes con hemofilia A leve o EvW para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos, inicialmente durante las extracciones dentales y posteriormente en procedimientos quirúrgicos mayores.⁸ Las intervenciones se realizaron sin hemoderivados, demostrando que la elevación plasmática de los factores VIII y vW autólogos inducida por la desmopresina podía sustituir eficazmente a los factores hemáticos. En México, la *guía para el uso clínico de la sangre* de la secretaría de salud indica que la desmopresina debe emplearse como primera línea antes del uso de hemoderivados en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1 y en aquellos pacientes con tiempos de coagulación alargados o con coagulopatía que pueda ser corregida con el uso de desmopresina²⁷.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FÍSICO-QUÍMICAS

La estructura química de desmopresina presenta dos diferencias esenciales respecto a la vasopresina, las cuales confieren propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares. La primera variación consiste en la deaminación de la cisteína en la porción N-terminal de la molécula. La segunda corresponde a la sustitución de L-arginina de la posición 8 por su enantiómero D-arginina (Figura 1). Como resultado de estas variaciones, se obtiene una molécula polarizada con un aminoácido básico en la posición 8 y una parte lipofílica en la porción N-terminal, carente de grupo amino primario.⁹ El nombre químico más apropiado para desmopresina es deamino-8-D-arginina vasopresina.

Figura 1
ESTRUCTURA QUÍMICA DE VASOPRESINA Y DESMOPRESINA



Las dos modificaciones producen varios cambios farmacológicos, entre ellos los siguientes:

- **Una mayor resistencia a la degradación enzimática**
- **Una vida media más prolongada en comparación con vasopresina**
- **Sin efecto vasoconstrictor.**

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Octostim® (desmopresina), es un análogo estructural de la hormona natural, a la cual le han sido efectuados los dos cambios químicos previamente mencionados (desaminación de 1-cisteína y sustitución de 8-D-arginina).

Desmopresina a dosis de 0.3 mcg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea o intravenosa, incrementa 3 a 5 veces la concentración de FVIII y FvW, al tiempo que ocasiona la liberación del activador del plasminógeno tisular (tPA).

La biodisponibilidad posterior a una inyección subcutánea comparada con la administración intravenosa es de 85% aproximadamente.

La concentración plasmática máxima (tras una dosis de 0.3 mcg/kg de peso corporal) se obtiene al cabo de 60 minutos con concentraciones cercanas a 600 pcg/ml. La vida plasmática media fluctúa entre 3 y 4 horas y la duración del efecto hemostático depende de la vida plasmática media del factor VIII:C, la cual es de 8 a 12 horas aproximadamente.

En voluntarios sanos el perfil farmacocinético y farmacodinámico de **Octostim**[®] tras la administración subcutánea o intravenosa es equivalente. Se ha demostrado que **Octostim**[®] conduce a una disminución o normalización del tiempo de sangría prolongado en pacientes con uremia, cirrosis hepática, disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos, o de etiología desconocida.

MECANISMO DE ACCIÓN

Desmopresina a diferencia de arginina vasopresina (AVP) solo tiene acción sobre los receptores V₂, los cuales se presentan primordialmente en el riñón y en el tejido endotelial. La aplicación de desmopresina a dosis de 0.3 mcg/kg estimula mediante la unión con el receptor V₂ la liberación de FvW del tejido endotelial y FVIII.¹⁰

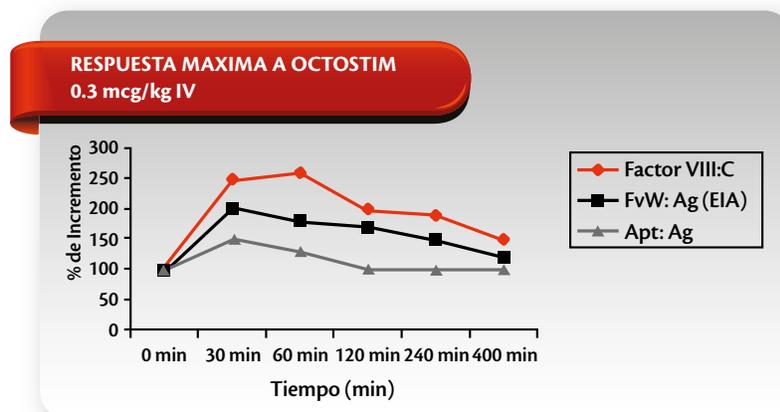
Desmopresina carece de efecto sobre el recuento y la agregación plaquetarios, si bien aumenta la adhesión de las plaquetas a las paredes vasculares.^{11,12}

Otro efecto de breve duración de desmopresina consiste en la liberación plasmática de grandes cantidades del activador de plasminógeno tisular.^{6,7} Por consiguiente, cuando se usa desmopresina para propósitos clínicos generalmente no es preciso inhibir la fibrinólisis.

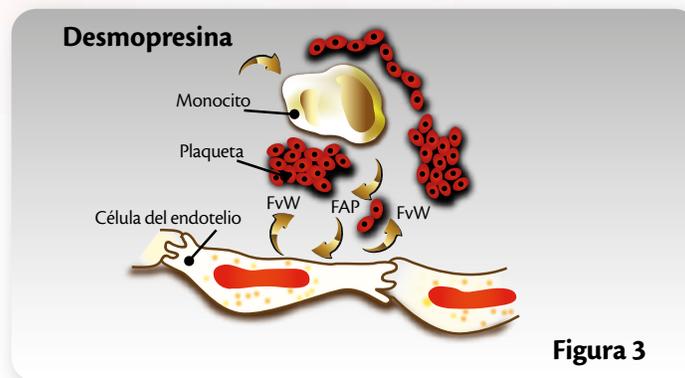
AUMENTO DE FACTORES EN EL PLASMA

El incremento de FVIII, FvW y tPA es muy rápido pues resulta de su liberación a partir de los depósitos endógenos y no de la estimulación de su síntesis. Se piensa que los sitios para la liberación de FVIII son las células sinuosas del hígado mientras que el FvW surge de las células endoteliales. Sin embargo, **Octostim**[®] no parece actuar directamente. El concepto actual es que lo hace a través de un segundo mensajero o requiere un cofactor para iniciar la liberación de los factores de la coagulación. Un estudio sugiere que el factor activador de las plaquetas liberado desde los monocitos es responsable de su efecto liberador de FvW.¹³

Octostim[®] aumenta 3 a 5 veces los niveles basales de FVIII y FvW 30 a 60 minutos después de la inyección intravenosa.¹⁴ (Figura 2)

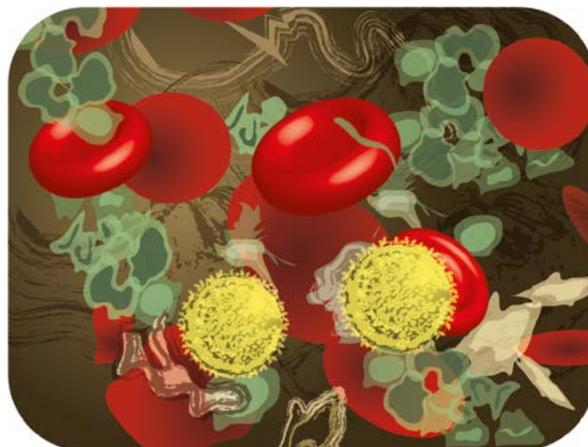


OCTOSTIM® ACTÚA DIRECTAMENTE PARA LIBERAR FvW DESDE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES



INCREMENTO DE LA ADHESIÓN PLAQUETARIA

La adhesión mejorada de las plaquetas posterior al tratamiento con **Octostim**® depende de la interacción entre estas con el FvW y no solo del aumento de los niveles de dicho factor en el plasma. La glicoproteína GP IIb/IIIa, es un receptor en las plaquetas, el cual es esencial para que exista la adhesión entre estas y el FvW, quien es a su vez es el responsable de unirse con las fibras de colágeno expuestas, iniciando así el proceso de agregación plaquetaria.¹⁵(Figura 4).



Los efectos favorables del compuesto pueden ser mediados a través del incremento de la adhesión plaquetaria a la pared vascular^{11,12} debido no solamente a la elevación plasmática del FvW sino también a la secreción de la proteína hacia el subendotelio¹⁶ por la coagulabilidad acrecentada dados los niveles supranormales de FVIII, un factor acelerador en el proceso de formación de fibrina¹⁷ y por la aparición fresca en el plasma de multímeros pesados del FvW²⁰, los cuales son hemostáticamente muy eficaces pues apoyan en mayor grado la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular e inducen su agregación.¹⁹

INDICACIONES

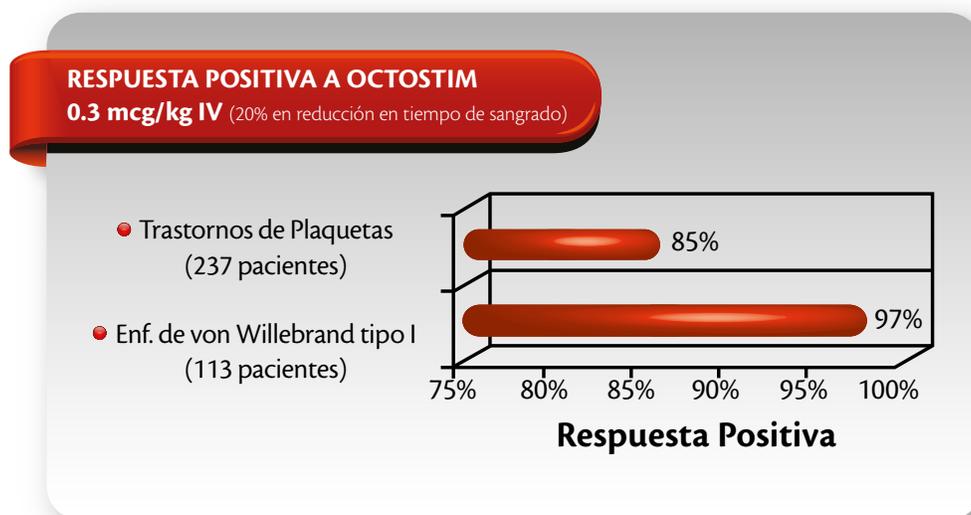
USO HEMOSTÁTICO

Octostim® Inyectable está indicado en el control terapéutico y la profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores en pacientes con hemofilia A leve o moderada y enfermedad de von Willebrand tipos I y IIA. **Octostim**® se emplea además en pacientes con disfunción plaquetaria inducida por medicamentos.

Las indicaciones clínicas de desmopresina se ampliaron rápidamente más allá de la hemofilia A y la EvW. El compuesto demostró ser eficaz incluso en trastornos de la coagulación que no implican una deficiencia o malfuncionamiento del FVIII o FvW, incluyendo defectos congénitos y adquiridos de la función plaquetaria y alteraciones frecuentes de la hemostasia tales como las asociadas a uremia y cirrosis hepática. La desmopresina también se ha utilizado profilácticamente en pacientes que deben ser sometidos a intervenciones quirúrgicas caracterizadas por grandes pérdidas sanguíneas. Veinte años de experiencia clínica han permitido establecer firmemente las indicaciones clínicas de desmopresina.²⁰

USO PROFILÁCTICO EN HEMOFILIA A LEVE A MODERADA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Según Mannucci, se dio un paso adelante al utilizar desmopresina para la prevención y el tratamiento de las hemorragias inicialmente en extracciones dentales y posteriormente durante procedimientos de cirugía mayor en pacientes con hemofilia A moderada y EvW.²³ Schulman²² evaluó la respuesta a **Octostim**® en 370 pacientes con alteraciones de la hemostasia, la mayoría de ellos afectada por EvW tipo I o algún trastorno plaquetario (Figura 5).



Para este investigador, por los resultados presentados es obvio que desmopresina normaliza o reduce significativamente el tiempo de sangría en la gran mayoría de pacientes con un trastorno de la hemostasia.²² Además de los pacientes con un trastorno establecido que preoperatoriamente requieren **Octostim**[®] profiláctico, se encuentran aquellos pacientes quirúrgicos que experimentan diátesis hemorrágica previamente no diagnosticada. Estas condiciones pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- **Enfermedad de von Willebrand leve o moderada**
- **Disfunción plaquetaria inducida por ASA, AINEs, Dextrán**
- **Trastornos de la coagulación inducidos por uremia o cirrosis**
- **Manejo quirúrgico (circulación extracorpórea, heparina)**

EN ANESTESIOLOGÍA

Cuando en la valoración preoperatoria se descubren antecedentes que hacen sospechar cierto riesgo de sangrado durante el procedimiento quirúrgico. Igualmente, cuando durante la cirugía el sangrado representa un riesgo para la vida del paciente o la ejecución del procedimiento.

EN ORTOPEDIA

Uno de los mayores problemas que debe enfrentar el ortopedista durante la cirugía de fusión espinal, es la pérdida sanguínea.²⁴ Por tal razón, se realizan continuamente grandes esfuerzos intentando disminuir el uso de hemoderivados. Una de las estrategias consiste en procurar la reducción de la pérdida sanguínea durante el acto quirúrgico y el periodo postoperatorio inmediato. El uso de **Octostim**[®] en pacientes sometidos a cirugías de escoliosis (así como a cirugías cardíacas mayores) con sangrados apreciables (mayores de 1000cc), ha demostrado ser eficaz logrando reducir hasta 30% la pérdida sanguínea.

EN CIRUGÍA PLÁSTICA

Dado que la cara es una de las áreas corporales más irrigadas, en las intervenciones quirúrgicas faciales se precisa un menor sangrado y un campo más accesible para trabajar con mayor seguridad. **Octostim**[®] favorece una recuperación más rápida y un menor tiempo de hospitalización.

“Se trata de un medicamento económico, seguro y eficaz que puede utilizarse para ayudar a reducir la incidencia de microhematomas luego de una cirugía estética”.²⁵

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE OCTOSTIM[®]

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: **Octostim**[®] es una solución inyectable que puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

DOSIS:

USO HEMOSTÁTICO: Para el control terapéutico o la profilaxis del sangrado quirúrgico, administrar 0.3 mcg/kg de peso corporal por vía subcutánea o intravenosa (directamente en un tiempo no menor de 60 segundos o diluido en 50 a 100 ml de solución salina normal para administrar en 15 a 30 minutos); esta dosis puede repetirse 1 ó 2 veces con intervalos de 6 a 12 horas. La repetición excesiva de la dosis puede dar lugar a la reducción del efecto.

Se recomienda manejar individualmente el tratamiento de los pacientes hemofílicos mediante pruebas de laboratorio a fin de determinar el factor de coagulación y el tiempo de sangría antes del tratamiento con **Octostim®**. (Tabla 1)

Dosis / Vía de administración	0.3 mcg/kg IV	0.3 mcg/kg SC
Aumento promedio de factor sobre nivel basal	3 a 5 veces	3 a 5 veces
Tiempo para alcanzar niveles pico	30 a 60 minutos	60 a 120 minutos
Vida plasmática media	5 a 8 horas (FVIII) 8 a 10 horas (FvW)	

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL: Administrar directamente por vía intravenosa. La dosis de **Octostim®** debe determinarse individualmente y ajustarse según la respuesta obtenida, la cual debe estimarse por dos parámetros: adecuada duración del sueño y reposición de líquido. Adultos: 1-4 mcg (0.1 – 0.25 ml) 1 a 2 veces por día. Niños mayores de 1 año: 0.4 – 1mcg (0.05–0.1ml.) 1 a 2 veces por día. Niños menores de 1 año: 0.2–0.4 mcg (0.03–0.05 ml.) 1 a 2 veces por día.

PERFIL DE SEGURIDAD

Los tratamientos deben realizarse con fármacos que presenten índices terapéuticos elevados, es decir, cuyos efectos benéficos superen los efectos indeseables.

Según lo manifestado por Lethagen, pese a su uso tan difundido la inyección de **Octostim®** ha demostrado estar significativamente libre de efectos secundarios graves.¹⁵ No se observaron complicaciones relacionadas con **Octostim®**, secuelas embólicas o trombogénicas ni desequilibrios hidroelectrolíticos. Estos resultados coinciden con informes previos que sugieren no solamente que el índice de complicaciones es bajo, sino que **Octostim®** podría ofrecer incluso un efecto protector contra la trombosis como resultado de la elevación de los niveles de plasminógeno tisular.²⁶

EFFECTOS SECUNDARIOS

Un escaso porcentaje de pacientes puede experimentar efectos tales como fatiga, cefalea, náuseas, dolor abdominal, ligera disminución de la presión sanguínea y rubor facial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **Octostim®** no debe utilizarse en los siguientes casos:

- **Polidipsia habitual o congénita**
- **Angina inestable**
- **Insuficiencia cardíaca descompensada**
- **Enfermedad de von Willebrand tipo IIB**

PRECAUCIONES GENERALES

Durante la administración de **Octostim**[®] es preciso controlar la presión sanguínea y el pulso.

Utilizado como profilaxis en caso de una intervención quirúrgica, **Octostim**[®] debe administrarse con 30 minutos de antelación. La necesidad de repetir la aplicación, así como el uso de cualquier producto para hemostasia debe basarse en las condiciones clínicas del paciente y establecerse mediante pruebas de laboratorio.

PRECAUCIONES PARTICULARES

Deben adoptarse medidas para impedir una sobrecarga de líquido e hiponatremia en:

- **Pacientes muy jóvenes y ancianos**
- **Condiciones caracterizadas por desequilibrio hidroelectrolítico**
- **Pacientes con riesgo de elevación de la presión intracraneal**
- **Prueba de capacidad de concentración renal - En menores de 1 año debe practicarse bajo estricta supervisión en el hospital**

Octostim[®] Inyectable debe utilizarse con precaución en pacientes con asma, epilepsia o fibrosis quística.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La indometacina puede aumentar la magnitud pero no la duración de la respuesta a la desmopresina.

ALTERACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO

No se conocen a la fecha.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Estudios en ratas, conejos, perros y cobayos no han demostrado que **Octostim**[®] cause efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos ni que afecte la fertilidad.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo: Estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis 125 veces más elevadas que la recomendada en humanos no han demostrado efectos perjudiciales de **Octostim**[®] sobre el feto. Un investigador reportó 3 casos de malformaciones en hijos de mujeres que padecen de diabetes insípida y recibieron desmopresina durante el embarazo. Sin embargo, informes publicados correspondientes a más de 120 casos confirman que mujeres tratadas con desmopresina durante el embarazo han dado a luz niños normales. Además, una revisión muy amplia identificó a 29 niños expuestos a desmopresina durante la vida intrauterina, los cuales no exhibieron defecto alguno de malformación.

Lactancia: Los resultados de los análisis de la leche materna en diversas mujeres que recibieron altas dosis de desmopresina (300 mcg intranasal), indican que las cantidades del medicamento transferidas al niño son tan escasas que no logran ocasionar un efecto sobre la diuresis o la hemostasia.

MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTIÓN ACCIDENTAL

En caso de sobredosificación, es preciso reducir la dosis y la frecuencia de administración. Conforme a la severidad de la condición deberá suspenderse el fármaco. No se conoce un antídoto específico para desmopresina. Si como consecuencia se produjera una considerable retención de líquido, un diurético como furosemida podría inducir la diuresis.

No se ha establecido una LD50 oral. Una dosis IV de 2 mg/kg en ratones no ha demostrado efecto alguno.

En conclusión, la vasta experiencia clínica con Octostim® a lo largo de más de 30 años, ha demostrado ser el tratamiento de elección en pacientes con Hemofilia tipo A, enfermedad de von Willebrand y coagulopatías secundarias una disfunción trombocítica congénita, inducida por un medicamento, uremia, cirrosis hepática o en pacientes con un tiempo de sangrado prolongado de etiología desconocida que respondan al uso de desmopresina. Es mencionado en la guías de práctica clínica como tratamiento de primera línea antes del uso de hemoderivados.²⁷

Presenta un buen perfil de seguridad, destacando que la presencia de efectos trombóticos es similar a placebo y los efectos secundarios más comunes son leves y transitorios.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA **OCTOSTIM®**

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA **Desmopresina**

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN **Solución Inyectable**

Fórmula: Cada ml contiene:

	A	B	C
Acetato de Desmopresina (Equivalente a 3.57 µg, 13.4 µg y 26.8 µg de Desmopresina)	4 µg	15 µg	30 µg
Vehículo cbp	1 mL	1 mL	2 mL

4. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Concentración 4µg

Tratamiento de diabetes insípida central

La inyección puede ser usada cuando la administración intranasal se considera inadecuada. Dosis individuales después de analizar el efecto en la osmolalidad de la orina y la diuresis en diferentes niveles de dosis.

Dosis normales: Adultos: 1-4 µg (0.25-1 ml) 1-2 veces al día. Niños mayores de un año: 0.1-1 µg (0.025-0.25) 1-2 veces al día. Niños menores de un año: La experiencia del tratamiento en niños menores de un año es limitada. Los reportes de casos indican que 0.05 µg (0.0125 ml) es una dosis inicial adecuada. La dosis es entonces individualizada de acuerdo a la situación de diuresis y electrolitos del paciente.

Las inyecciones son administradas normalmente por vía subcutánea o intravenosa pero también pueden administrarse por vía intramuscular.

Prueba de capacidad de concentración renal. Para establecer la capacidad de concentración renal, se recomiendan las siguientes dosis individuales (dosis normal por inyección intramuscular o subcutánea): Adultos 4 µg (1 ml). Los niños de un 1 año 1-2µg (0.25-0.5mL). Los niños menores de 1 año 0.4 µg (0.1mL) Dosis para niños, se recomienda usar primero la presentación intranasal para la prueba de capacidad de concentración renal. Después de la administración de **OCTOSTIM®** solución inyectable, cualquier orina que se colecta dentro de la siguiente hora se descarta. Durante las siguientes 8 horas, se recogieron 2 muestras de orina son colectadas para medir la osmolalidad. Se debe observar una restricción de líquido. **Concentración 15µg y 30 µg. Reducción, normalización o control terapéutico de la hemorragia o profilaxis del sangrado previa a una operación invasiva** 0.3 µg / kg de peso corporal subcutáneamente o diluido en solución fisiológica a 50 - 100 ml y administrado como infusión intravenosa durante 15 - 30 minutos. Si se obtiene un efecto positivo, a dosis inicial de **OCTOSTIM®** se puede repetir de 1 - 2 veces con intervalos de 6 - 12 horas. Además la repetición de la dosis puede resultar en una reducción del efecto.

En pacientes con hemofilia A, el incremento deseado de VIII: C es evaluado por el mismo criterio en el tratamiento con el factor VIII - concentrado. Si la infusión del **OCTOSTIM®** no lleva al incremento deseado de la concentración de VIII: C en plasma, el tratamiento se puede complementar con la administración del factor VIII concentrado. El tratamiento de los pacientes hemofílicos se debe llevar a cabo en consulta con el laboratorio de coagulación de cada paciente. La determinación de los factores de coagulación y del tiempo de hemorragia antes del tratamiento con **OCTOSTIM®**: Los niveles en plasma de VIII: C y vWF: Ag aumentan substancialmente después de la administración de desmopresina. Sin embargo, no ha sido posible establecer ninguna correlación entre la concentración del plasma de estos factores y del tiempo de hemorragia, ya sea antes o después de la desmopresina. El efecto de la desmopresina en el tiempo de hemorragia debe por lo tanto, si es posible, analizarse en el paciente individual. La prueba del tiempo de hemorragia debe estandarizarse como sea posible, por ejemplo con el uso de Simplate II. La determinación del tiempo de hemorragia y los niveles en plasma de los factores de coagulación se deben llevar a cabo en cooperación o consulta con los laboratorios de coagulación en el país. **Control del tratamiento.** La concentración de VIII: C debe ser monitoreada regularmente puesto que en algunos casos el efecto se ha visto disminuido con dosis repetidas. Con respecto a la administración de **OCTOSTIM®** la presión arterial del paciente se debe controlar cuidadosamente.

5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

OCTOSTIM® solución para inyección por vía s.c. o como infusión por vía i.v. se indica como sigue:

Solución inyectable 4 µg.

- Tratamiento de diabetes insípida
- Determinar la capacidad de la concentración renal

Solución inyectable 15µg y 30µg.

- La reducción o normalización del sangrado prolongado de tiempo antes de un terapéutico invasivo u operación de diagnóstico, o para control terapéutico de hemorragias en pacientes con sangrado prolongado de tiempo como consecuencia de disfunción congénita o inducida por fármacos trombocíticos, uremia, cirrosis hepática o en pacientes con el tiempo de sangrado prolongado de etiología desconocida
- Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis de sangrado en relación con los procedimientos de cirugía menor en los pacientes con hemofilia tipo A leve así como en la enfermedad de Von Willebrand, que respondan positivamente a una dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas

6. CONTRAINDICACIONES

OCTOSTIM®, solución inyectable, está contraindicado en los siguientes casos:

- Polidipsia psicogénica o habitual (Resultando una producción de orina de más de 40 ml/kg/24 horas)
- Historial de angina de pecho inestable y/o conocido o sospecha de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos
- Hiponatremia conocida
- Enfermedad Von Willebrand Tipo II B

7. PRECAUCIONES GENERALES

OCTOSTIM®, solución inyectable, debe emplearse con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes muy jóvenes y pacientes de edad avanzada
- Estados caracterizados por un desequilibrio de líquidos ó electrolítico
- Pacientes con un alto riesgo de tener una presión intracraneana elevada

En los pacientes cuyo estado requiere un tratamiento con diuréticos, deben tomarse medidas para evitar una sobrecarga de líquidos.

Adicionales para el análisis de capacidad de concentración renal: El consumo de líquidos debe estar limitado a máximo 0.5 L para saciar la sed desde una hora hasta 8 horas después de la administración. El análisis de capacidad de concentración renal en niños menores de un año debe ser desarrollado solo en el hospital y bajo supervisión cuidadosa.

Adicionales para uso homeostático: Las mediciones para prevenir una sobrecarga de fluidos deben ser tomadas en pacientes que requieran tratamiento con agentes diuréticos. Atención especial debe ponerse en el riesgo de retención de líquidos/hiponatremia. La ingesta de líquidos debe ser restringida a la menor posible y el peso corporal debe ser revisado regularmente. Debe haber un incremento gradual del peso corporal, decremento del sodio sérico a menos de 130 mol/L o, osmolalidad plasmática a menos de 270mOsm/kg de peso corporal, la ingesta de líquidos debe ser reducida drásticamente y la administración de **OCTOSTIM®** interrumpida.

OCTOSTIM® no reduce el tiempo de sangrado prolongado debido a la trombocitopenia.

Precauciones: Insuficiencia renal moderada y severa (depuración de creatinina por debajo de 50 ml/min). Se deben tomar precauciones para evitar hiponatremia, incluyendo la atención cuidadosa a la restricción de fluidos y se debe hacer más frecuente el monitoreo de sodio sérico en el caso de tratamientos concomitantes, que son suspendidos para introducir SIADH (Síndrome de mala Absorción de la Hormona Antidiuretica), por ejemplo antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la reutilización de serotonina, clorpromazina y carbamazepina; y en el caso de tratamientos concomitantes con NSAID (Antiinflamatorios no Esteroides). El tratamiento con desmopresina debe ser reevaluado durante la enfermedad (Intercurrente) aguda y el balance de fluidos y electrolitos debe ser cuidadosamente monitoreado, en especial cuando se presenta sangrado excesivo.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo:

Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida no indican efectos adversos de desmopresina en embarazo o en la salud del feto / del niño recién nacido. Hasta la fecha, no hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo post - natal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Los Resultados de los análisis de la leche de madres lactantes que recibieron una alta dosis de desmopresina (300 µg por vía intranasal), indican que las cantidades de desmopresina que pueden ser transferidas al niño son considerablemente menores que las cantidades necesarias para influir en la diuresis.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

En un pequeño porcentaje de los pacientes tratados se puede esperar experimentar efectos secundarios tales como fatiga, dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal. Frecuentes (> 1 / 100)

General: Dolor de cabeza, fatiga a dosis altas.

Circulación: a dosis altas: caída transitoria de la presión arterial con taquicardia y un reflejo de enrojecimiento facial en el momento de la administración.

Gastro intestinal: Dolor abdominal, náuseas.

Raros (< 1 / 1000)

General: a dosis altas: vértigo.

Muy raros (<1 / 10, 000)

Metabolismo: Hiponatremia.

El tratamiento sin reducción concomitante de la ingesta de líquido puede conducir a la retención de líquidos / hiponatremia con o sin acompañamiento de signos y síntomas (dolor de cabeza, náuseas / vómitos, disminución del sodio sérico, aumento de peso, y, en casos graves, convulsiones).

Experiencia posterior a la comercialización: Casos aislados de reacciones alérgicas de la piel y en general han sido reportadas reacciones alérgicas más severas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las sustancias, que son sospechosas de inducir SIADH, por ejemplo antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos del recaptación de serotonina, clorpromacina y carbamazepina, pueden causar un efecto aditivo antidiurético que lleva a un incremento en el riesgo de retención de líquidos / hiponatremia. NSAIDs puede inducir la retención de líquidos / hiponatremia.

11. PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

No se ha demostrado que **OCTOSTIM**[®] tenga algún efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico o sobre la fertilidad.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

La sobredosis de **OCTOSTIM**® solución para inyección puede llevar a la retención de líquidos e hiponatremia. Tratamiento. Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado, las siguientes recomendaciones generales se pueden dar: suspender el tratamiento de la desmopresina, restringir la ingesta de líquidos y tratar los síntomas si es necesario.

13. PRESENTACIONES.

Ampolletas de vidrio incoloro tipo I.

Un frasco-ampula de solución inyectable contiene 1 ml (volumen nominal).

Solución inyectable 4µg.

Caja con 10 ampolletas de x 1ml (4µg/ml).

Solución inyectable 15µg.

Caja con 2, 5 y 10 ampolletas x 1 ml (15 µg/ml).

Solución inyectable 30µg.

Caja con 2, 5 y 10 ampolletas x 2 ml (30 µg/ml).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento es de empleo delicado.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en Suecia por: RECHON Life Science AB Soldattotpsvägen 5, 200 61 Limhamn, Suecia. Para: Ferring GmbH. Wittland 11, D-24109 Kiel, Alemania. Acondicionado y Distribuido por: FERRING S.A. DE C.V. Av. Nemesio Diez Riega, Mz 2, Lote 15 No.15, Parque Industrial Cerrillo II C.P. 52000, Lerma, Edo. de México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro No. 489M99 SSA IV

Clave IPP: 093300423B0108

REFERENCIAS

1. Hewson W: Experimental inquiries. Part 1. An Inquiry into the properties of the blood with remarks on some of its morbid appearances, in Gulliver G (ed): The Works of William Hewson, FRS. London, UK, The Sydenham Society, 1846.
2. Marciniak E: The influence of adrenaline in blood coagulation. *Acta Physiol Pol* 8:224, 1957.
3. Ingram GIC: Increase in antihemophilic globulin activity following infusion of adrenaline. *J Physiol* 156:217, 1961.
4. Ingram GIC, Vaughan Jones R, Hershgold EJ, Denson KWE, Perkins JR: Factor VIII activity and antigen, platelet count and biochemical changes after adrenoreceptor stimulation, *Br J Haematol* 35:81,1977.
5. Mannucci PM, Gagnatelli G, D'Alonzo R: Stress and blood coagulation, in Brinkhous KM, Hinnom S (eds): *Thrombosis: Risk factors and diagnostic approaches*, Stuttgart, Germany, Schattauer Verlag, 1972, p105.
6. Cash JD, Gader AMA, de Costa J: The release of plasminogen activator and factor VIII by LVP, AVP, DDAVP, AT III, and OT in man. *Br J Haematol* 27:363, 1974.
7. Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM, Robertson B: Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 30:81, 1975.
8. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FL, Capitanio A: DDAVP: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1:869, 1977.
9. Zaoral M, Kolc J, Sorm S. Amino acids and peptides LXXI. Synthesis of 1-desamino-8-D-y-amino-uterine vasopressin and 1-desamino-8-D Arginina vasopressin. *Collect Czech. Chem, Common.* 1967; 32:1250-7.
10. Mannucci PM, Pareti FL, Holmberg L, and Ruggeri ZM, Nilsson IM: Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand disease. *J Lab Clin Med* 88:62, 1976.
11. Barnhart MI, Chen S, Lusher JM: DDAVP: Does the drug have a direct effect on the vessel wall, *Thromb Res* 31:239, 1983.
12. GE Jacobs, EGJ Hulskotte, JMA van Gerven, et al. Desmopressin as a pharmacological tool in vasopressinergic hypothalamus-pituitary-adrenal axis modulation: neuroendocrine, cardiovascular and coagulatory effects. *Journal of Psychopharmacology.* 2010; 25(3): 353-60
13. Hashemi S et al. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1052:63-70
14. Armando Cortés. M.D. Alternativas farmacológicas a las transfusiones de sangre y componentes. *Colombia Médica.* 1994; 25:73-82.
15. Lethagen S and Nilsson IM *Eur J Haematol* 1992; 49: 7-13.
16. Takeuchi M, Naguza H, Kanedu T: DDAVP and epinephrine induce changes in the localization of von Willebrand factor antigen in endothelial cells of human oral mucosa. *Blood* 72:850, 1981.
17. Ibbotson SH, Davies JA, Grant PJ: The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDA VP) in vivo on thrombin generation in vitro. *Thromb Haemost* 68:37, 1992.
18. Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS: Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: Implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 58:1272, 1982.
19. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellum JD: Involvement of large plasma von Willebrand factor (VEF) multimeres and unusually large VWF forms derived from endothelial cells in shear-stress induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 78:1456, 1986.
20. Manucci PM, Ghirardini A: Desmopressin twenty years later. *Thromb Haemost* 78:958, 2000.

21. Mannucci PM. *J Am Soc Haematol* 1997; 90(7) 2515-2521
22. Shulman S Eds Maniani G et al In: *Desmopressin in Bleeding Disorders* NATO Plenum Press 1992; 161-167.
23. Blombäck M et al *Koagulationsnytt*, 1997. Stockholm: Universitetsforlaget, 1996.
24. Forero CF, Ramírez JH, Rojas G, Sierra JC: Efectos del la desmopresina sobre el sangrado en pacientes sometidos a cirugía para corregir escoliosis. *Centro Médico Imbanaco*. 2003.
25. David A Palaia, MD, Michael H. Rosenberg, MD, Phillip C. Bonanno, MD. Institute of Aesthetic Surgery and Medicine at Northern Westchester Hospital Center. Mt. Kisco, NY. The use of DDAVP desmopressin reduces the incidence of microhematomas after fascioplasty. *Jan* 2001.
26. Lethagen S *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(Suppl14):1-9.
27. Guía para el uso clínico de la sangre. Secretaría de Salud, México. Enero 2007

octostim[®]

desmopresina

Consérvase en
refrigeración
entre 2 °C a 8 °C.
No se congele.



Clave:
5169



La presentación de 2 ampollitas solo se encuentra disponible a nivel privado.

FERRING

PHARMACEUTICALS