

Octostim

MR F_f

Ferring

Injektionsvätska, lösning 15 mikrog/ml
(Klar, färglös vätska)

Faktor VIII-frisättare och vWF-frisättare

Aktiv substans:

Desmopressin

ATC-kod:

H01BA02

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-01-24.

Indikationer

Förkortning eller normalisering av en förlängd blödningstid vid uremi, levercirros, medfödd eller läkemedelsinducerad trombocyt dysfunktion samt hos patienter med förlängd blödningstid utan påvisbar etiologi, inför ett invasivt terapeutiskt eller diagnostiskt ingrepp där den förlängda blödningstiden kan leda till blödningskomplikation. Terapeutiskt för kontroll av blödning hos patienter med uremi.

Blödningsprofylax i samband med mindre kirurgiska ingrepp hos patienter med mild hemofili A och mild von Willebrands sjukdom dock ej typ 2B. I undantagsfall vid medelsvåra former av respektive sjukdom.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne .
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolum över 40 ml/kg).
- Instabil angina pectoris i anamnesen, känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika.
- Känd hyponatremi.
- Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH).
- Von Willebrands sjukdom typ 2B.

Dosering

Terapeutiskt vid blödning eller profylaktiskt omedelbart före ett invasivt ingrepp hos patienter med förlängd blödningstid:

0,3 µg/kg utspädd i fysiologisk koksaltlösning till 10 ml som intravenös injektion under 10 minuter eller 0,3 µg/kg som subkutan injektion.

Som ledning vid dosberäkning kan följande tabell användas:

Dos 0,3 µg/kg kroppsvikt

Vikt (kg)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Dos (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
<hr/>										
Vikt (kg)	65	70	75	80	85	90	95	100		
Dos (ml)	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		

Om positiv effekt erhållits kan den initiala dosen Octostim upprepas 1-2 gånger med 6-12 timmars mellanrum. Ytterligare upprepning av dosen kan vara förenlig med sämre effekt. Vid behandling av patienter med hemofili A bedömes eftersträvad ökning av FVIII:C enligt samma riktlinjer som vid behandling med faktor VIII-koncentrat.

Om infusionen av Octostim inte leder till önskad ökning av halten FVIII:C i plasma kan behandlingen kompletteras med tillförsel av faktor VIII-koncentrat. Behandling av hemofilipatienter bör ske i samråd med respektive patients koagulationsavdelning.

Bestämning av koagulationsfaktorer och blödningstid inför Octostim: Plasmanivåer av FVIII:C och vWF stiger kraftigt efter desmopressin, dock utan att man kunnat fastställa korrelation mellan plasmakoncentrationen av dessa faktorer och blödningstiden, varken före eller efter desmopressin. Desmopressinets effekt på blödningstiden bör därför om möjligt testas hos den individuella patienten. Fastställande av blödningstid och plasmanivåer av koagulationsfaktorerna bör ske i samarbete eller samråd med landets koagulationslaboratorier:

Skånes Universitetssjukhus, Malmö, Koagulationscentrum, tel 040-33 10 00;

Karolinska Universitetssjukhus, Solna, Koagulationsjour, tel 08-517 700 00;

Sahlgrenska Universitetssjukhus, Göteborg, Koagulationsjouren tel 031-342 10 00.

Behandlingskontroll

Halten av FVIII:C i plasma måste följas eftersom en minskad effekt vid upprepade doser iakttagits i en del fall.

I samband med injektionen av Octostim ska patientens blodtryck noga följas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet måste iaktas hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min), se Varningar och försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Dosen baseras på barnets vikt, se tabellen ovan. Det rekommenderas att desmopressin används med försiktighet till barn som väger under 15 kg. Data från kliniska studier är begränsade.

Administreringsätt

Injektionen ges som subkutan injektion eller intravenös infusion.

Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Behandling utan samtidig minskning av vätskeintaget kan leda till vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan åtföljande symtom, se Biverkningar.

Särskild uppmärksamhet måste ägnas risken för vätskeretention. Vätskeintaget bör begränsas till minsta möjliga och kroppsvikten kontrolleras kontinuerligt. Vid successiv ökning av kroppsvikten, serumnatrium under 130 mmol/l eller plasmaosmolalitet under 270 mOsm/kg måste vätskeintaget reduceras drastiskt och administreringen av Octostim avbrytas.

I situationer där långvarig hemostas krävs (aktiv postoperativ blödning, blödningar från esofageala varicer och liknande) bör i första hand andra hemostatiska terapier än behandling med desmopressin användas, på grund av risk för avtagande effekt efter upprepad användning (takyfylaxi).

Vid uttalad trombocytopeni förkortar Octostim inte förlängd blödningstid.

Försiktighet

Särskilda åtgärder för att förhindra vattenintoxikation, såsom begränsning av vätskeintaget till att endast släcka törst och täta kontroller av serumnatrium, måste vidtas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck. Ökat intrakraniellt tryck kan inträffa som en komplikation av hjärnkirurgi, som en följd av infektion eller på grund av subaraknoidalblödning, eller i samband med hjärntumör.

Hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min) kan den antidiuretiska effekten av Octostim vara förlängd .

En ökad risk för hyponatremi föreligger hos spädbarn, äldre och patienter med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet. Behandling med Octostim ska avbrytas eller justeras under akuta samtidiga sjukdomar som kännetecknas av störning i vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systemiska infektioner, feber, gastroenterit) samt svår blödning, och vätske- och elektrolytbalansen ska övervakas noggrant.

Särskild försiktighet bör iaktas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas (se Interaktioner). Hos patienter med långtidsbehandling med läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, ska Octostim administreras först efter det att natrium kontrollerats och befunnits normalt.

Efter marknadsföring av Octostim injektion har både venösa och arteriella tromboemboliska händelser såsom djup ventrombos, cerebral trombos, och hjärtinfarkt rapporterats. Detta bör beaktas innan Octostim injektion ges till äldre patienter och till patienter med riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom.

Interaktioner

Särskild försiktighet bör iaktas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, t ex opioider, SSRI, tricykliska antidepressiva, NSAID-preparat, klorpromazin,

karbamazepin och vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen eftersom samtidig användning kan orsaka en ökad risk för vätskeretention/hyponatremi.

Graviditet

Kategori B:1.

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från gravida kvinnor med blödningsrubbningar (n=145, varav 37 fick behandling tidigt i graviditeten), visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Som en försiktighetsåtgärd bör behandling med Octostim helst undvikas under graviditet. När behandling med Octostim är nödvändig för moderns och det ofödda barnets hälsa, t ex för behandling av blödningsrubbningar, är dosjustering inte nödvändig men övervakning av modern rekommenderas och hon bör rådas att begränsa vätskeintaget. Övervakning av serumnatrium bör ökas för att undvika vattenintoxikation och hyponatremi.

Amning

Grupp II.

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar som fått höga doser desmopressin (300 µg intranasalt) visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Det anses därför inte nödvändigt att avsluta amning.

Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

Fertilitet

Djurstudier med desmopressin har inte visat någon försämring av fertiliteten hos han- eller honrättor.

Trafik

Octostim har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, se nedan under "Beskrivning av utvalda biverkningar".

Nedanstående tabell baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med Minirin injektion utförda hos vuxna för behandling av central diabetes insipidus och hematologiska indikationer (n=53) och Octostim injektion (n=76), kombinerat med rapporter efter marknadsföring av desmopressin injektioner.

MedDRA Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk reaktion

MedDRA Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			Hyponatremi inklusive fall av hyponatremisk encefalopati	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ²	Yrsel ²		
Hjärtat				Hjärtinfarkt ³ Angina pectoris ³
Blodkärl	Övergående blodtryckssänkning med reflektorisk takykardi och ansiktsrodnad vid administreringstillfället			Djup ventrombos ³ Cerebral trombos ³ Lungemboli ³ Hypertension ³
Magtarmkanalen	Magknip ¹ , illamående ²			
Hud och subkutan vävnad				Urtikaria Pruritus Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet			

¹Rapporterat med hyponatremi

²Rapporterat med eller utan hyponatremi

³Rapporterat framförallt för hematologiska indikationer (hög dos)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyponatremi

Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, illamående, kräkningar, viktökning, buksmärta, muskelkramper, yrsel, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, generella eller lokala ödem (perifera, ansikte) och i allvarliga fall hjärnödem, hyponatremisk encefalopati, konvulsioner och koma. Hyponatremi är ett resultat av ökad vattenreabsorption i njuren och osmotisk utspädning av plasma. Försiktighetsåtgärder angivna i Varningar och försiktighet bör iakttas.

Hyponatremi är reversibel. Behandlingen ska individualiseras och snabb korrigerig bör undvikas för att minska risken för ytterligare komplikationer (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive lokala allergiska reaktioner som dyspné, erytem, generella eller lokala ödem (perifera, ansikte), klåda, utslag, och urtikaria har rapporterats i samband med desmopressin-injektion. Mer allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk/anafylaktoid chock

och reaktion har också rapporterats. Allergiska reaktioner uppträder vanligen snabbt efter administrering av läkemedel och kan uppstå efter första administreringen eller efter upprepad exponering av desmopressin-injektion.

Pediatrik population

Biverkningsdata från kliniska prövningar hos barn är mycket begränsade.

Särskilda populationer

Äldre och patienter med serumnatriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk att utveckla hyponatremi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: Redan normaldoserna kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 µg/kg i.v. och 2,4 µg/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 µg intranasalt till 5 mån barn och 80 µg intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 µg parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom: Symtom som vid vattenintoxikation. Huvudvärk, illamående. Vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även i preparattexten beskrivna biverkningar.

Behandling: Kol. Vätskerestriktion viktigast, observation. Kontroll av elektrolytstatus, vid behov tillägg av furosemid och extra natrium. Vid kramper diazepam. Symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

OCTOSTIM innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin (ADH). Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en ökad antidiuretisk effekt, mycket liten aktivitet i glatt muskulatur och därmed frånvaro av oönskade pressor-effekter. Administrering av desmopressin har visat sig kunna leda till förkortning eller normalisering av blödningstiden hos patienter med förlängd blödningstid som vid uremi, levercirrhos, medfödd eller läkemedelsinducerad trombocytdysfunktion samt hos patienter med förlängd blödningstid utan påvisbar etiologi.

Vid administrering av desmopressin undviks samtidigt den risk för överföring av HIV-smitta och hepatitvirus som kan föreligga vid användning av faktor VIII-koncentrat.

Desmopressin i hög dosering 0,3 µg/kg kroppsvikt intravenöst eller subkutant leder till att halten av faktor VIII-koagulationsaktivitet (FVIII:C) i plasma blir 2-4 gånger så hög. Även halten av von Willebrand faktor-antigen (vWF:Ag) ökar men i mindre utsträckning. Samtidigt sker en frigörelse av plasminogenaktivator (PA).

Farmakokinetik

Absorption

Biotillgängligheten efter subkutan injektion jämfört med intravenös administrering är ca 85%. Maximal plasmakoncentration efter 0,3 µg/kg uppnås efter ungefär 60 minuter och uppgår i genomsnitt till 600 pg/ml.

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst av en två-compartmenters distributionsmodell med en distributionsvolym på 0,3-0,5 l/kg.

Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. I *in vitro*-försök var desmopressin inte någon hämmare av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Eliminering

Total clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad i urin ca 50%. Halveringstiden i plasma varierar mellan 3-4 timmar. Durationen av den hemostatiska effekten är beroende av halveringstiden för FVIII:C som är ca 8-12 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Efter intravenös administrering av desmopressin ökade den geometriska genomsnittliga terminala halveringstiden från 2,8 timmar hos individer med normal njurfunktion till 4, 6,6 respektive 8,7 timmar hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet av desmopressin under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) 1,5 gånger, 2,4 gånger respektive 3,7 gånger högre jämfört med den hos patienter med normal njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Carcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

Innehåll

1 ml injektionsvätska innehåller: Desmopressinacetat 15 mikrogram motsvarande desmopressin 13,4 µg, natriumklorid, utspädd saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos dvs är näst intill "natriumfritt".

Miljöpåverkan

Desmopressin

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i kylskåp (2-8 °C)

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 15 mikrog/ml Klar, färglös vätska

10 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF

5 x 1 milliliter ampull, *tillhandahålls för närvarande ej*

10 x 1 milliliter ampull (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

5 x 2 milliliter ampull, *tillhandahålls för närvarande ej*