

FURP-DESMOPRESSINA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Solução Nasal

0,1 mg/mL



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-DESMOPRESSINA 0,1 mg/mL Solução Nasal

acetato de desmopressina

APRESENTAÇÃO

Solução Nasal

- ✓ Cartucho contendo um frasco com 5 mL de solução nasal na concentração de 0,1 mg/mL, acompanhado de cânula graduada para aplicação nasal.

USO NASAL (VIA INTRANASAL)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução nasal contém 0,1 mg de acetato de desmopressina, equivalente a 89 mcg de desmopressina.

Excipientes: cloreto de sódio, clorobutanol e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FURP-DESMOPRESSINA solução nasal é destinada ao tratamento de *diabetes insipidus* central¹, tratamento de poliúria/polidipsia pós-hipofisectomia³, para o diagnóstico de *diabetes insipidus* central¹ e teste de função renal¹¹.

¹CID: Hipofunção e outros transtornos da hipófise – Diabetes insípido

³CID: Poliúria

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que:

- A eficácia e segurança de acetato de desmopressina no tratamento de *diabetes insipidus* central são satisfatórias devido à lenta absorção pela mucosa nasal o que proporciona persistência da droga no plasma, somado ao fato da molécula de desmopressina demorar para ser destruída, o que leva a um aumento de AMP cíclico na medula renal. São estas propriedades somadas ao fato da presença de poucos ou nenhum efeito colateral que conferem ao acetato de desmopressina o tratamento mais efetivo, seguro e satisfatório para reposição hormonal que é onde se enquadra a *diabetes insipidus* central, uma vez que é uma desordem poliúrica ocasionada pela deficiência de arginina-vasopressina.^{1,2,3}

- A desmopressina tem sido utilizada há alguns anos para diagnosticar a habilidade dos rins em concentrar a urina. Após a administração da desmopressina avalia-se o pico da osmolalidade que é utilizado como teste em diagnóstico diferencial de infecção do trato urinário em crianças e como teste de função renal em adultos, após longo tratamento com lítio.

É um teste superior aos outros de capacidade de concentração renal, pois é o mais sensível dos testes funcionais da parte distal dos néfrons, e pelo fato de apresentar menos efeitos colaterais do que o teste com a pitressina por exemplo.⁴

- A desmopressina reduz a diurese noturna sendo uma forma eficaz para a terapia de noctúria.⁵

Referências bibliográficas:

¹ Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. N Engl J Med. 1976 Mar 4;294(10):507-11.

² Edwards CR, Kitau MJ, Chard T, Besser GM. Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: clinical and laboratory studies. Br Med J. 1973 Aug 18;3 (5876): 375-8.

³ Seif SM, Zenser TV, Ciarochi FF, Davis BB, Robinson AG. DDAVP (1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) treatment of central diabetes insipidus--mechanism of prolonged antidiuresis. J Clin Endocrinol Metab. 1978 Mar; 46(3): 381-8.

⁴ Harris AS. Clinical experience with desmopressin: efficacy and safety in central diabetes insipidus and other conditions. J Pediatr. 1989 Apr;114 (4 Pt 2):711-8.

⁵ Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. BJU Int. 2002 Jun; 89(9):855-62.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vasopressina e análogos.

Código ATC: H01B A02

O acetato de desmopressina é um análogo sintético do hormônio natural, a arginina vasopressina (hormônio antidiurético). A diferença entre as duas moléculas está na desaminação da cisteína e na substituição da L-arginina por D-arginina, resultando num aumento do tempo de duração de ação e uma falta de efeito vasopressor nas doses utilizadas clinicamente. O acetato de desmopressina é quimicamente designado como monoacetato tri-hidratado de 1-(ácido 3-mercaptopropiônico)-8-D-arginina vasopressina.

Um papel fisiológico importante da vasopressina é a manutenção da osmolalidade sérica dentro da variação normal. A vasopressina aumenta a reabsorção de água pelos túbulos renais, acarretando um aumento da osmolalidade urinária e diminuição do fluxo urinário. Em pacientes com *diabetes insipidus* neuro-hipofisário, a desmopressina possui o mesmo efeito na reabsorção de água que a vasopressina, mas exerce um efeito antidiurético maior. Doses terapêuticas de desmopressina não afetam diretamente as concentrações séricas de sódio, potássio ou creatinina e a excreção urinária de sódio ou potássio.

A desmopressina é um composto potente, com EC₅₀ de 1,6 pg/mL, para o efeito antidiurético. Após a administração oral, forma farmacêutica disponível no mercado, um efeito de 6 a 14 horas ou mais pode ser esperado.

Acetato de desmopressina é um hormônio antidiurético sintético. Um mililitro (0,1 mg) da solução de acetato de desmopressina possui uma atividade antidiurética de cerca de 400 UI.

Não há relatos de que a desmopressina estimule contrações uterinas.

A desmopressina, ao contrário da vasopressina, não estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico, nem aumenta as concentrações plasmáticas de cortisol.

A administração de desmopressina em pacientes com *diabetes insipidus* ocasiona redução da excreção urinária com aumento da osmolalidade urinária e diminuição da osmolalidade plasmática.

A solução de acetato de desmopressina é inativada pelo trato gastrointestinal quando administrada por via oral. Após administração intranasal, aproximadamente 10 a 20% da dose é absorvida pela mucosa nasal; pacientes que apresentam congestão nasal podem necessitar de doses mais elevadas.

Doses intranasais de 20 mcg de acetato de desmopressina não têm efeito na pressão sanguínea ou frequência cardíaca, mas a pressão arterial média pode elevar-se até 15 mmHg com doses iguais ou superiores a 40 mcg.

Altas doses de desmopressina, 0,3 mcg/kg de peso corpóreo, administrada por via intravenosa, levam a um aumento de duas a quatro vezes da atividade de coagulação do fator VIII. Também aumenta o conteúdo de fator Von Willebrand-antígeno, porém em menor extensão. Ao mesmo tempo, há a liberação de fator de ativação do plasminogênio.

Foi demonstrado que a administração de altas doses de desmopressina leva a uma redução ou normalização do tempo de sangramento em pacientes com tempo de sangramento prolongado como em casos de uremia, cirrose hepática, disfunção trombocítica congênita ou induzida por drogas e em pacientes com tempo de sangramento prolongado de etiologia desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção nasal:

A biodisponibilidade após a administração intranasal é de aproximadamente 3 a 5%. A concentração plasmática máxima é alcançada após 1 hora.

Uma dose intranasal de 10 a 20 mcg apresenta efeito antidiurético durante 8 a 12 horas.

Distribuição:

A distribuição da desmopressina é melhor descrita por um modelo de dois compartimentos com um volume de distribuição durante a fase de eliminação de 0,3-0,5 L/kg.

Metabolismo:

O metabolismo *in vivo* da desmopressina não foi estudado. Estudos utilizando microssomas hepáticos de humanos *in vitro* demonstraram que não é metabolizada quantidade significativa de desmopressina pelo citocromo P450. Portanto, é improvável que ocorra metabolismo hepático *in vivo* pelo citocromo P450. O efeito da desmopressina na farmacocinética de outras drogas provavelmente é baixo devido a não inibição do citocromo P450, sistema de metabolização de medicamentos.

Excreção:

O *clearance* total de desmopressina foi calculado como 7,6 L/hr. A meia vida terminal é estimada em 2,8 horas. Em pacientes saudáveis, a fração excretada inalterada foi 52% (44% - 60%).

A desmopressina não ultrapassa a barreira hematoencefálica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FURP-DESMOPRESSINA solução nasal não pode ser usado nos casos de:

- Polidipsia habitual e psicogênica (resultando em produção de urina superior a 40 mL/kg/24 horas);
- Insuficiência cardíaca, angina instável e outras condições que requerem tratamento com agentes diuréticos;
- Insuficiência renal moderada a severa (*clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min);
- Hiponatremia;
- Hipersensibilidade à substância ativa (desmopressina) ou a qualquer componente da fórmula.
- Síndrome de secreção inapropriada de HAD (SSIHAD).

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento com desmopressina deve ser interrompido ou cuidadosamente ajustado durante doenças agudas intercorrentes caracterizadas por desequilíbrio de fluidos e/ou eletrólitos (como febre, gastroenterite, infecções sistêmicas), especialmente em situações com sangramento excessivo.

Devem ser tomadas precauções para evitar hiponatremia, incluindo atenção cuidadosa à retenção de fluidos e monitoramento do sódio sanguíneo mais frequente, em caso de tratamento concomitante com medicamentos que são conhecidos por induzir a secreção inadequada de hormônio antidiurético, como antidepressivos, inibidores seletivos de recaptura de serotonina, clorpromazina e carbamazepina e em caso de tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais.

Deve-se avaliar a presença de disfunção severa ou obstrução na bexiga antes de se iniciar o tratamento.

FURP-DESMOPRESSINA solução nasal só deve ser utilizada em pacientes para os quais a administração oral não é possível.

Mudanças na mucosa nasal, como edema, ou outras doenças podem causar erro, absorção insuficiente e, nestes casos, FURP-DESMOPRESSINA por via intranasal não deverá ser usado.

O teste de capacidade de concentração renal realizado em crianças abaixo de 1 ano de idade deve ser realizado sob supervisão cuidadosa em hospital. Quando usado com propósitos de diagnóstico, a ingestão de fluidos não deve exceder meio litro a partir de uma hora antes e até oito horas após a administração.

Os seguintes cuidados são recomendados quando FURP-DESMOPRESSINA solução nasal for prescrito:

- Iniciar sempre com a menor dose;
- Seguir rigorosamente as instruções de restrição de líquidos;
- Caso necessário, o médico irá aumentar a dose progressivamente e com cuidado.
- Assegurar que a administração em crianças está sob a supervisão de um adulto para controlar o uso da dose.

O tratamento sem a concomitante redução de ingestão de líquidos pode levar à retenção de água e/ou hiponatremia acompanhada ou não de sintomas (dor de cabeça, náusea/vômito, ganho de peso e, em casos mais graves, convulsões).

Os pacientes e, quando aplicável, seus cuidadores devem ser cuidadosamente instruídos a aderir à restrição de fluidos.

Há certa evidência, de dados pós-comercialização, da ocorrência de hiponatremia severa associada à desmopressina em formulação nasal quando esta é utilizada para o tratamento de *diabetes insipidus* central.

Uso em teste de capacidade renal:

A ingestão de líquidos deve ser limitada a um máximo de 0,5 litro de 1 hora antes até 8 horas após a administração do medicamento. O teste de capacidade de concentração renal em crianças abaixo de 1 ano de idade deve ser realizado sob supervisão cuidadosa em hospital.

Deve-se tomar precauções quando o produto for utilizado em pacientes com insuficiência renal (redução da função dos rins) moderada ou severa.

Advertências e precauções para populações especiais para FURP-DESMOPRESSINA

Pacientes idosos, pediátricos e pacientes com níveis de sódio sanguíneo abaixo do normal apresentam maior risco de desenvolver hiponatremia.

Devem-se tomar precauções em pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana.

FURP-DESMOPRESSINA deve ser cuidadosamente ajustado durante doenças agudas intercorrentes caracterizadas por desequilíbrio dos fluidos/eletrolitos (por exemplo, infecções sistêmicas, febre, gastroenterite).

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

FURP-DESMOPRESSINA não possui efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Dados limitados (n = 53) de mulheres grávidas com *diabetes insipidus* e dados de mulheres grávidas (n = 54) com doença de Von Willebrand que utilizaram desmopressina indicam não haver efeitos adversos da desmopressina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Até o presente momento, não há dados epidemiológicos adicionais relevantes. Estudos em animais não indicam efeitos negativos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento fetal/embrionário, parto e desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter cautela na prescrição deste medicamento à mulheres grávidas.

Estudos de reprodução em animais não demonstraram efeitos clinicamente relevantes nos pais e na prole. A análise *in vitro* de modelos de cotilédone humano demonstrou que a desmopressina não sofre transporte placentário quando administrada em concentrações terapêuticas. Resultados da análise do leite de mulheres lactantes recebendo altas doses de desmopressina (300 mcg intranasal) indicam que a quantidade de desmopressina que pode ser transferida para a criança é menor do que a quantidade necessária para influenciar na diurese.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias conhecidas como indutoras da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), como por exemplo: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptura de serotonina, clorpromazina e carbamazepina, assim como alguns medicamentos antidiabéticos do grupo das sulfonilureias (particularmente a clorpropamida) podem causar um efeito antidiurético aditivo com um aumento do risco de retenção de fluidos.

Anti-inflamatórios não esteroidais podem induzir a retenção de água/hiponatremia.

O uso concomitante com cloridrato de loperamida pode resultar em um aumento em até três vezes na concentração plasmática de desmopressina, podendo levar a um aumento do risco de retenção de água ou hiponatremia. Embora ainda não estudado, outras drogas que diminuem o ritmo intestinal podem ter o mesmo efeito.

É improvável que a desmopressina interaja com outras drogas afetando o metabolismo hepático, uma vez que a desmopressina demonstrou, em estudos *in vitro* com microsomas humanos, não sofrer metabolismo hepático significativo. No entanto, estudos de interação *in vivo* não foram realizados.

Interações com alimento e álcool

Não há dados sobre a interação com alimentos para a via de administração intranasal.

A ingestão de álcool pode diminuir a resposta diurética da desmopressina.

Interações com exames laboratoriais

Não há dados a respeito das interações de acetato de desmopressina com exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve este medicamento em temperatura entre 2°C e 8°C, sob refrigeração. Após aberto, conserve o frasco bem fechado na mesma condição.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/ Características organolépticas

Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FURP-DESMOPRESSINA solução nasal deve ser utilizado por via intranasal.

Deve-se observar a restrição de líquidos.

Em caso de sinais e sintomas que indiquem retenção de fluidos e hiponatremia, como cefaleia, náusea/vômito, ganho de peso e, em casos mais severos, convulsões, o tratamento deve ser interrompido até recuperação completa do paciente. Ao retornar o tratamento, deve-se reforçar a restrição de líquidos.

Modo de usar:

1. Retire a tampa plástica do frasco.
2. Encaixe a extremidade da cânula marcada com a seta na parte superior do frasco. Inverta o frasco e deixe a cânula encher até a graduação a ser administrada. Vede a extremidade livre da cânula com o dedo e separe rapidamente do frasco (ver figura 1). Em caso de dificuldade, pode-se usar uma seringa de insulina para retirar a dose e encher a cânula.
3. Coloque a outra extremidade da cânula em uma narina.
4. Prenda a respiração, incline a cabeça para trás e, em seguida sopre pela cânula, de forma que a solução atinja o lugar exato, limitado a cavidade nasal, sem passar pela faringe (ver figura 2).
5. Após o uso feche o frasco com a tampa plástica, lave a cânula e sacuda fortemente até não restar água. A cânula fica então preparada para a próxima aplicação.



Figura 1



Figura 2

Observação: Em caso de dificuldade pode-se usar uma seringa de insulina ou tuberculina para retirar a dose e encher a cânula.

Posologia:

Uma marca na cânula (0,05 mL) corresponde a 5 mcg de acetato de desmopressina.

- **Tratamento do *diabetes insipidus* central:** A dose é individualizada, mas a experiência clínica tem mostrado que a dose usualmente administrada diariamente em adultos é de 10 a 20 mcg (0,1 a 0,2 mL), em dose única ou em duas doses diárias. Em crianças (3 meses a 12 anos) a dose usualmente administrada diariamente é de 5 a 10 mcg (0,05 a 0,1 mL), em dose única ou em duas doses.

- **Diagnóstico do *diabetes insipidus* central:** Inicialmente, pacientes adultos devem receber 1 litro de água por via oral, e o fluxo urinário deve ser estabilizado pela administração oral de líquido, equivalente em volume à urina eliminada. Então, administra-se 10 a 20 mcg de solução nasal de FURP-DESMOPRESSINA, 1 a 2 vezes ao dia. Para crianças, 5 a 10 mcg, 1 a 2 vezes ao dia.

Se o paciente tiver *diabetes insipidus* sensível à vasopressina, observa-se intensa redução no fluxo urinário e aumento da osmolalidade urinária dentro de 2 horas.

- **Teste de capacidade de concentração renal:** Em adultos e crianças com a função renal normal, espera-se atingir concentrações urinárias acima de 700 mOsm/Kg em 5 a 9 horas após a administração. Para estabelecer a capacidade de concentração renal recomenda-se a administração de FURP-DESMOPRESSINA intranasal de 40 mcg para adultos, 20 mcg para crianças acima de 1 ano de idade e 10 mcg para crianças abaixo de 1 ano de idade.

Em recém-nascidos normais, concentração urinária de 600 mOsm/Kg deve ser obtida nas 5 horas seguintes à administração. Os recém-nascidos devem receber 10 mcg de FURP-DESMOPRESSINA intranasal e ter a ingestão de líquidos nas duas refeições seguintes à administração restrita a 50% da ingestão habitual, de modo a evitar sobrecarga hídrica.

Qualquer urina excretada na primeira hora após a administração de FURP-DESMOPRESSINA deve ser descartada; após 8 horas da administração, devem-se coletar duas porções da urina para teste de osmolaridade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais grave com a desmopressina é a hiponatremia, a qual pode causar dor de cabeça, náusea, vômito, redução do sódio no sangue, ganho de peso, mal estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura,

confusão, perda da consciência e em casos mais severos convulsão e coma. A causa da hiponatremia é o efeito antidiurético antecipado.

A hiponatremia é reversível e em crianças é comumente relacionada às alterações na rotina diária afetando a ingestão de líquidos e/ou perspiração.

A maior parte dos outros efeitos adversos é reportada como não sérios.

As reações adversas mais comumente relatadas durante o tratamento são congestão nasal, aumento da temperatura corpórea e rinite. Outras reações comuns são dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, gastroenterite, dor abdominal. Reações anafiláticas não foram observadas em estudos clínicos, porém, relatos espontâneos foram recebidos.

Frequência das reações adversas com base nos estudos clínicos realizados com acetato de desmopressina solução nasal:

Reação muito comum ($>1/10$): congestão nasal, rinite, aumento da temperatura corpórea.

Reação comum ($>1/100$ e $<1/10$): insônia, labilidade emocional, pesadelos, nervosismo, agressividade, cefaleia; sangramento nasal; infecções do trato respiratório superior; gastroenterite, dor abdominal, náusea.

Reação incomum ($>1/1.000$ e $<1/100$): hiponatremia, vômito.

Reações com frequência desconhecida: reações alérgicas, desidratação, confusão, convulsões, coma, tontura, sonolência, hipertensão, dispneia, diarreia, prurido, *rash*, urticária, espasmos musculares, fadiga, edema periférico, dor no peito, calafrios, ganho de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma quantidade excessiva de FURP-DESMOPRESSINA pode levar à retenção de água e hiponatremia.

Embora o tratamento para hiponatremia seja individualizado, as seguintes recomendações gerais podem ser fornecidas: descontinuar o tratamento com a desmopressina, restringir o volume de líquidos ingeridos e tratar os sintomas, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1039.0115

Farm. Responsável: Dr. Adivar Aparecido Cristina – CRF-SP nº 10.714

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP

Governo do Estado de São Paulo

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

SAC ☎ 0800 055 1530

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

