

ACETATO DE DESMOPRESSINA
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Spray nasal
0,1 mg/mL

acetato de desmopressina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

SPRAY NASAL

Embalagens contendo 1 frasco-spray com 2,5 e 5 mL, correspondente a 25 e 50 doses de 10 mcg, respectivamente.

VIA INTRANASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução spray nasal contém:

	0,1 mg
acetato de desmopressina.....	0,1 mg
Veículo: cloreto de sódio, ácido cítrico anidro, fosfato de sódio dibásico anidro, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água purificada q.s.p.	1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O acetato de desmopressina spray nasal é destinado ao tratamento de *diabetes insipidus* central¹ e para teste de capacidade de concentração renal⁴.

O acetato de desmopressina solução nasal é destinado ao tratamento de *diabetes insipidus* central¹, tratamento de poliúria/polidipsia pós-hipofisectomia³, para o diagnóstico de *diabetes insipidus* central¹ e teste de função renal¹¹. O acetato de desmopressina solução injetável é destinado ao tratamento de *diabetes insipidus* central¹, teste de capacidade da concentração renal¹ e para o tratamento de hemofilia A (leve à moderada)⁴, doença de Von Willebrand tipo I⁵ e outras desordens hemorrágicas⁶.

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

²CID: Outros transtornos comportamentais e emocionais com início habitualmente durante a infância ou a adolescência – Enurese de origem não orgânica

³CID: Poliúria

⁴CID: Deficiência hereditária do fator VIII

⁵CID: Outros defeitos da coagulação – Doença de *Von Willebrand*

⁶CID: Outros defeitos da coagulação – Defeito de coagulação não especificado

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 pouco 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^{4,5,6}.

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 exemplo¹.

A desmopressina reduz a diurese noturna sendo uma forma eficaz para a terapia de noctúria⁷.

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 triidratado 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 EC_{50} de 1,6 pg/mL (metade da concentração máxima eficaz), para o efeito antidiurético. Após a administração oral, um efeito de 6 a 14 horas ou mais pode ser esperado.

O 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.

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 microsomas 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 à 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

O acetato de desmopressina spray 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 acetato de 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.

O acetato de desmopressina spray só deve ser utilizado 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, o acetato de 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 acetato de desmopressina spray 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.

Devido à presença de cloreto de benzalcônio na fórmula, o acetato de desmopressina spray nasal pode causar broncoespasmo.

Advertências e precauções para populações especiais para todas as apresentações de acetato de 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. O acetato de 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

O acetato de 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 diminuam 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 administração pela via 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

O acetato de desmopressina spray nasal deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

Frasco ampola de vidro âmbar com válvula spray *snap-on* contendo não menos que 2,5 mL ou 5,0 mL de solução aquosa límpida, incolor e isenta de material estranho.

Solução aquosa límpida, incolor e isenta de material estranho.

Características organolépticas

Vide “Aspecto físico”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O acetato de desmopressina spray nasal deve ser utilizado por via intranasal.

Antes de usar o produto pela primeira vez, a válvula deve ser pressionada 4 vezes, ou até que um jato homogêneo seja obtido. Caso o produto não tenha sido utilizado durante a última semana, é necessário pressionar a válvula uma vez, ou até que um jato homogêneo seja obtido.

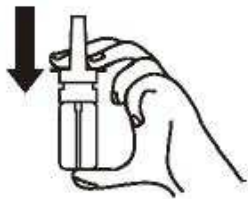
Modo de usar

O paciente deve assoar o nariz antes de utilizar o spray.

- 1) Remova a tampa protetora do aplicador;



- 2) Verifique se o final do tubo que está dentro do frasco está mergulhado no líquido;
- 3) Segure o frasco de modo que o dedo polegar fique apoiado na sua base e o aplicador fique entre os dedos indicador e médio;



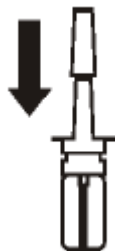
- 4) Incline a cabeça para trás levemente. Insira o aplicador nasal em uma das narinas. Prenda a respiração quando administrar a dose;



- 5) Se for prescrita mais de uma dose, repita a aplicação na outra narina. Use as narinas alternadamente para cada dose adicional;



6) Recoloque a tampa protetora. Sempre armazene o frasco em pé.



Se houver qualquer dúvida com relação à dose administrada, o medicamento não deve ser reaplicado, deve-se aguardar até o próximo horário de administração.

Posologia

Uma dose (borrifada) do spray equivale a 0,1 mL que corresponde a 10 mcg de acetato de desmopressina.

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 (1 a 2 borrifadas), 1 a 2 vezes ao dia. Pode ser administrada como uma dose única ou dividida em duas ou três doses. Para crianças a dose usualmente administrada diariamente é de 10 mcg 1 a 2 vezes ao dia.

Teste de capacidade de concentração renal - A dose recomendada para adultos é de 40 mcg. Para crianças acima de 1 ano, recomenda-se a dose de 10 a 20 mcg. Para crianças abaixo de 1 ano, a dose é 10 mcg. Após a administração de acetato de desmopressina, qualquer urina expelida dentro de uma hora deve ser descartada. Durante as próximas 8 horas, duas porções de urina são coletadas para o teste de osmolalidade. Uma ingestão restrita de água deve ser observada. O nível de referência para osmolalidade normal da urina após a administração de acetato de desmopressina é de 800 mOsm/Kg para a maioria dos pacientes. Com valores abaixo deste nível, o teste deve ser repetido. Um novo resultado baixo indica uma capacidade prejudicada em concentrar a urina e o paciente deve ser encaminhado para outros exames, a fim de se descobrir a causa do mau funcionamento.

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 à alterações na rotina diária afetando a ingestão de líquidos e/ou perspiração.

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

Relatos no pós-comercialização mostram casos isolados de reações alérgicas.

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 acetato de desmopressina pode levar a 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0646.0172

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavallari - CRF-SP Nº 33.509

Produzido por:

Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua da Lua, 147 – Jd. Ruyce

Diadema - SP

Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2014.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/06/2014.



DMP_SPR NAS_VPS_01-2

Referências bibliográficas

¹Harris 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.

²Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. J Urol. 2001 Dec;166(6):2427-31.

³Mattiasson 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.

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

⁵Edwards 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.

⁶Seif 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.

⁷Mattiasson 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.

⁸De Sio L, Mariani G, Muzzucconi MG, Chistolini A, Tirindelli MC, Mandelli F. Comparison between subcutaneous and intravenous DDAVP in mild and moderate hemophilia A. *Thromb Haemost.* 1985 Aug 30;54(2):387-9.

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
04/11/2014	Versão Atual	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação ao template da empresa	VP	Embalagens contendo 1 frasco-spray com 2,5 e 5 mL, correspondente a 25 e 50 doses de 10 mcg, respectivamente.
11/09/2014	0750801/14-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Harmonização e adequação de todos os itens das bulas do paciente e profissional de saúde.	VP	Embalagens contendo 1 frasco-spray com 2,5 e 5 mL, correspondente a 25 e 50 doses de 10 mcg, respectivamente.
11/09/2014	0750789/14-5	10459 – GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	17/10/2012	0842760/12-7	1418 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/10/2012	Alteração do Farmacêutico Responsável e atualização do número do Serviço de Atendimento ao Consumidor.	VP	Embalagens contendo 1 frasco-spray com 2,5 e 5 mL, correspondente a 25 e 50 doses de 10 mcg, respectivamente.