



DDAVP®

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimido 0,1 mg

Comprimido 0,2 mg

Spray nasal 0,1 mg/mL

Solução nasal 0,1 mg/mL

Solução injetável 4mcg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DDAVP®
acetato de desmopressina

APRESENTAÇÕES

VIA ORAL

DDAVP® comprimido:

Comprimidos de 0,1 mg ou 0,2 mg de acetato de desmopressina, disponíveis em frascos com 30 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA INTRANASAL

DDAVP® spray nasal:

Solução nasal de 0,1 mg/mL de acetato de desmopressina, disponível em embalagens com um frasco com pulverizador, contendo 2,5 mL de solução correspondente a 25 doses de 10 mcg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

DDAVP® solução nasal:

Solução nasal de 0,1 mg/mL de acetato de desmopressina, disponível em embalagens com um frasco contendo 2,5 mL de solução correspondente a 25 doses de 10 mcg e duas cânulas (túbulos) graduadas para administração.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA

DDAVP® solução injetável:

Solução injetável de 4,0 mcg/mL de acetato de desmopressina disponível em embalagens contendo 10ampolas com 1 mL de solução estéril.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

DDAVP® 0,1 mg:

Cada comprimido contém:

acetato de desmopressina 0,1 mg
(equivalente a 0,089 mg de desmopressina)

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido e povidona.

DDAVP® 0,2 mg:

Cada comprimido contém

acetato de desmopressina 0,2 mg
(equivalente a 0,178 mg de desmopressina)

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido e povidona.

DDAVP® spray nasal:

Cada mL de spray nasal contém:

acetato de desmopressina 0,1 mg
(equivalente a 89 mcg de desmopressina)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico monoidratado, fosfato de sódio dibásico diidratado, cloreto de benzalcônio e água purificada.

DDAVP® solução nasal:

Cada mL de solução nasal contém:

acetato de desmopressina 0,1 mg
(equivalente a 89 mcg de desmopressina)

Excipientes: clorobutanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

DDAVP® solução injetável:

Cada mL de solução injetável contém:

acetato de desmopressina 4,0 mcg
(equivalente a 3,56 mcg de desmopressina)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DDAVP® comprimido é destinado ao tratamento de diabetes insipidus central¹, enurese noturna primária em pacientes com cinco anos ou mais com capacidade normal de concentrar a urina² e tratamento de noctúria em adultos.³

DDAVP® spray nasal é destinado ao tratamento de diabetes insipidus central¹ e para teste de capacidade de concentração renal⁴.

DDAVP® 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. DDAVP® 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

DDAVP® comprimido:

Estudos clínicos realizados para o tratamento de noctúria com comprimidos de acetato de desmopressina demonstraram:

- redução de pelo menos 50% no valor médio de diurese noturna em 39% dos pacientes tratados com desmopressina comparado a 5% em pacientes tratados com placebo ($p<0,0001$).
- o número de diurese noturna diminuiu em 44% em pacientes tratados com desmopressina comparado a 15% em pacientes tratados com placebo ($p<0,0001$).
- A duração média do primeiro sono sem interrupção aumentou em 64% em pacientes tratados com desmopressina comparado a 20% em pacientes tratados com placebo ($p<0,0001$).
- A duração média do primeiro sono sem interrupção aumentou em 2 horas em pacientes tratados com desmopressina comparado a 31 minutos em pacientes tratados com placebo ($p<0,0001$). Estudos comprovam que:
- A desmopressina tem sido utilizada para diagnosticar, por aproximadamente 10 anos, a capacidade 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 período de 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.¹

- De acordo com os resultados encontrados, após 2 semanas de tratamento, todas as dosagens de desmopressina por via oral, diminuem a quantidade de vezes em que ocorre a enurese noturna. A desmopressina induz rapidamente a queda de enurese noturna, com efeitos adversos mínimos.²
- A desmopressina reduz a diurese noturna sendo uma forma eficaz para a terapia de noctúria.³

Referências bibliográficas:

¹ 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.

² Schulman 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

³ 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.

DDAVP® spray nasal e DDAVP® solução nasal:

Estudos comprovam que:

- A eficácia e segurança de DDAVP® (acetato de desmopressina) no tratamento de diabetes insipidus central são satisfatórias devido a 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 DDAVP® 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;66(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.

DDAVP® solução injetável:

Estudos comprovam que:

- 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.¹

- DDAVP® tem sido utilizado por muitos anos e hoje a sua segurança é considerada comprovada tanto para o tratamento de episódios de hemorragias espontâneas e na prevenção do sangramento durante e após cirurgias, em pacientes portadores de hemofilia A leve a moderada e doença de Von Willebrand tipo I.

Após a administração de DDAVP® subcutânea, pode-se verificar uma resposta em 15 minutos, isto indica que DDAVP® é absorvido rapidamente e que a droga não interage com a vasculatura subcutânea, causando reações locais.

Com relação ao fator VIII é observado uma hora após a injeção que a atividade coagulante aumenta, esta resposta não é diferente com relação a administração S.C. e I.V..²

Referências bibliográficas

¹ 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.

² De 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.

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 EC₅₀ de 1,6 pg/mL, para o efeito antidiurético. Após a administração oral, um efeito de 6 a 14 horas ou mais pode ser esperado.

DDAVP® é um hormônio antidiurético sintético. Um mililitro (0,1 mg) da solução de DDAVP® 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 oral:

A biodisponibilidade absoluta de DDAVP® comprimido é 0,16% com desvio padrão de 0,17%. A concentração plasmática máxima média é alcançada em 2 horas. O uso concomitante com alimento diminui a taxa e a extensão da absorção em cerca de 40%.

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.

Injetável:

A duração do efeito antidiurético é de 8 a 12 horas.

A concentração plasmática máxima após uma dose de 0,3 mcg/kg de peso corpóreo é alcançada após aproximadamente 60 minutos e alcança uma média de 600 pg/mL. O tempo de meia vida varia entre 3

a 4 horas. A duração do efeito hemostático é dependente da meia vida do fator VIII:C, que é de 8 a 12 horas.

A dosagem intravenosa de 2 a 4 mcg produz um efeito antidiurético durante 5 a 20 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 significante 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%).

Linearidade/Não-linearidade (para DDAVP® comprimido):

Não há indicação de não linearidade em qualquer parâmetro farmacocinético da desmopressina.

Características em grupos de paciente específicos tratados com DDAVP® comprimido:

Dependendo do grau de dano renal, a ASC (área sob a curva) e meia vida podem aumentar de acordo com a severidade do comprometimento renal, a desmopressina é contraindicada em pacientes com dano renal moderado a severo (*clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min).

Não foram realizados estudos em casos de comprometimento hepático.

A farmacocinética de DDAVP® foi estudada em crianças com enurese noturna primária e não foram detectadas diferenças significativas com os adultos.

A desmopressina não ultrapassa a barreira hematoencefálica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DDAVP® comprimido, spray nasal, solução nasal e solução injetável não podem ser usados 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; e
- Hipersensibilidade à substância ativa (desmopressina) ou a qualquer componente da fórmula.

DDAVP® comprimido, spray nasal e solução nasal não podem ser usados nos casos de:

- Síndrome de secreção inapropriada de HAD (SSIHAD).

DDAVP® solução injetável também não pode ser usado nos casos de:

- Doença de Von Willebrand tipo IIB.

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

DDAVP® comprimido, spray nasal, solução nasal e solução injetável

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.

DDAVP® comprimido:

Quando utilizado para o tratamento de enurese noturna primária e noctúria, o consumo de líquidos deve ser limitado ao mínimo possível durante o período de uma hora antes da administração até a manhã seguinte (pelo menos 8 horas) após a administração. O tratamento sem a redução concomitante da ingestão de líquidos pode levar à retenção de água e/ou hiponatremia acompanhada ou não de sinais e sintomas (cefaléia, náusea, vômito, ganho de peso e, em casos mais severos, convulsões).

Todos os pacientes e, quando aplicável, seus cuidadores devem ser cuidadosamente instruídos de que o paciente deve aderir à restrição de fluidos.

A quantidade diária de DDAVP® utilizada e a quantidade de água ingerida (seja na forma pura ou na forma de refrigerantes, sucos ou mesmo alimentos que contenham grande quantidade de água) devem ser rigorosamente controladas. O controle inadequado poderá resultar em consequências danosas para o organismo decorrentes do excesso ou da carência de água. A falta ou excesso de urina são sinais de que o equilíbrio está inadequado.

Esse produto contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou absorção deficiente de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

DDAVP® comprimido: Este medicamento contém LACTOSE.

DDAVP® comprimido, DDAVP® spray nasal e solução nasal:

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

DDAVP® spray nasal e solução nasal:

DDAVP® spray e solução nasal só devem ser utilizados 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, DDAVP® 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.

DDAVP® spray nasal:

Os seguintes cuidados são recomendados quando DDAVP® spray e solução nasal forem prescritos:

- 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).

Todos 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, DDAVP® spray nasal pode causar broncoespasmo.

DDAVP® solução injetável:

Atenção especial deve ser dada ao risco de retenção de água. A ingestão de líquido deve ser restrita à menor quantidade possível e o peso corpóreo deve ser observado regularmente. Caso ocorra um aumento gradual do peso corpóreo, diminuição do sódio sanguíneo para menos de 130 mmol/L ou osmolalidade plasmática abaixo de 270 mOsm/kg do peso corpóreo, a ingestão de líquidos deve ser reduzida drasticamente e a administração de DDAVP® deve ser interrompida.

O uso de DDAVP® solução injetável em trombocitopenia não reduz o tempo de sangramento.

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.

Uso como hemostático (impedir sangramentos):

Medições para evitar a sobrecarga de fluidos devem ser tomadas em pacientes que necessitem de tratamento com diuréticos.

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 todas as apresentações de DDAVP®

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.

DDAVP® deve ser cuidadosamente ajustado durante doenças agudas intercorrentes caracterizadas por desequilíbrio dos fluídos/eletrolíticos (por exemplo, infecções sistêmicas, febre, gastroenterite).

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DDAVP® 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 microssomas humanos, não sofrer metabolismo hepático significativo. No entanto, estudos de interação *in vivo* não foram realizados.

Interações com alimento e álcool

DDAVP® comprimido:

A ingestão concomitante de DDAVP® comprimido e alimentos diminui a taxa e extensão de absorção do medicamento em 40%. Nenhum efeito significativo foi observado em relação à farmacodinâmica (produção de urina e osmolalidade).

A ingestão de alimentos pode reduzir a intensidade e duração do efeito antidiurético de baixas doses de desmopressina.

DDAVP® spray nasal, solução nasal e solução injetável:

Não há dados sobre a interação com alimentos para as apresentações de administração pela via intranasal e injetável.

DDAVP® comprimido, spray nasal, solução nasal e solução injetável:

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

Interações com exames laboratoriais

Não há dados a respeito das interações de DDAVP® com exames laboratoriais

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DDAVP® comprimido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e em local seco. Manter o frasco bem fechado para proteger o produto da umidade. Não remover o agente dessecante da tampa do frasco. Quando mantido nestas condições, permanece viável o uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem.

DDAVP® spray nasal deve ser conservado em temperatura ambiente (até 25°C). Quando mantido nestas condições, permanece viável ao uso por 24 meses a partir da sua data de fabricação, impressa na embalagem.

DDAVP® solução nasal deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Quando mantido nessas condições, permanece viável ao uso por 36 meses a partir da sua data de fabricação, impressa na embalagem.

DDAVP® solução injetável deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Quando mantido nestas condições, permanece viável ao uso por 48 meses a partir da sua data de fabricação impressa na embalagem.

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.

DDAVP® solução nasal e spray nasal: Após aberto, os frascos de DDAVP® solução nasal e DDAVP® spray nasal são válidos por 2 meses.

DDAVP® solução injetável: A solução injetável não deve ser armazenada após a abertura da ampola.

Aspecto físico**DDAVP® comprimido:**

DDAVP® comprimidos 0,1 mg: comprimidos brancos, ovais, convexos, com um único sulco, com a inscrição de “0,1” em uma das faces.

DDAVP® comprimidos 0,2 mg: comprimidos brancos, redondos, convexos, com um único sulco, com a inscrição de “0,2” em uma das faces.

DDAVP® spray nasal:

Frasco de vidro âmbar equipado com um conjunto de bomba de pré-compressão, incluindo-se bomba, aplicador nasal e tampa protetora.

Solução transparente incolor.

Volume nominal de 2,5 mL.

DDAVP® solução nasal:

Frasco de vidro âmbar com gotejador.

Duas cânulas (túbulos) de plástico graduado.

Solução clara e incolor.

Volume nominal de 2,5 mL.

DDAVP® solução injetável**Aspecto físico**

Ampola com líquido incolor com volume nominal de 1 mL.

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

DDAVP® comprimido:

DDAVP® comprimido deve ser administrado por via oral.

DDAVP® comprimido deve ser administrado diariamente, no mesmo horário, como por exemplo, 1 (uma) hora após o jantar, pois o consumo de alimentos causa uma diminuição na absorção e consequentemente reduz a intensidade e a duração do efeito antidiurético da desmopressina.

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.

Se o efeito clínico esperado não for alcançado em 4 semanas mesmo com o ajuste de dose apropriada, o medicamento deve ser descontinuado.

O sulco do comprimido existe apenas para facilitar a sua quebra para que o mesmo seja engolido mais facilmente. A quebra do comprimido no sulco não divide o comprimido em doses exatamente iguais.

Posologia:

Diabetes insipidus central: A dose para o tratamento de diabetes insipidus central deve ser individualizada, contudo a experiência clínica mostra que a dose total por dia, usualmente adotada, encontra-se na faixa de 0,2 a 1,2 mg. A dose inicial para crianças e adultos é de 0,1 mg três vezes ao dia. A dose pode ser ajustada pelo médico de acordo com a resposta do paciente.

Enurese noturna primária: A dose inicial recomendada é de 0,2 mg ao deitar-se, caso necessário, o médico pode aumentar a dose para 0,4 mg. A restrição de líquidos deve ser observada.

O uso de DDAVP® comprimido é recomendado para até 3 meses de tratamento. Portanto, a necessidade de continuidade do tratamento deve ser reavaliada após um período de pelo menos 1 semana sem tratamento com DDAVP® comprimidos.

Noctúria: Em pacientes com noctúria, deve ser utilizado um gráfico frequência/volume para diagnóstico da poliúria noturna por pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento. A produção de urina noturna excedendo a capacidade funcional da bexiga ou excedendo 1/3 da produção de urina em 24 horas é considerado poliúria noturna.

A dose inicial recomendada é de 0,1 mg ao deitar-se. Se esta não for suficientemente efetiva após uma semana, a dose pode ser aumentada para 0,2 mg, e subsequentemente para 0,4 mg em doses progressivas semanais. A restrição de líquidos deve ser observada.

O início do tratamento em pacientes com mais de 65 anos de idade não é recomendado. Caso o médico decida iniciar o tratamento nestes pacientes, o nível de sódio sérico deve ser mensurado antes do início do tratamento e 3 dias após o início ou acréscimo da dosagem e em outros momentos durante o tratamento quando o médico julgar necessário.

DDAVP® spray nasal:

DDAVP® spray nasal deve ser utilizado por via intranasal.

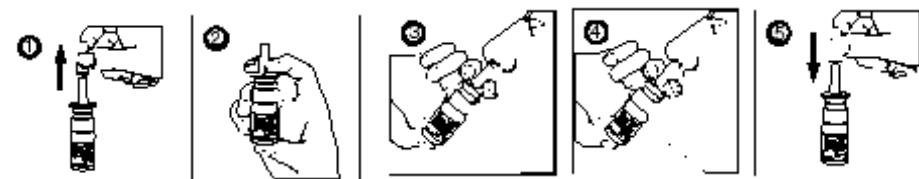
Antes de usar DDAVP® spray nasal pela primeira vez, a válvula deve ser pressionada 4 vezes, ou até que um jato homogêneo seja obtido. Caso DDAVP® spray nasal não tenha sido utilizado durante a última semana, é necessário pressionar a válvula uma vez, ou até que um jato homogêneo seja obtido.

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. Cada borrifada do spray corresponde a uma dose do medicamento;
5. Se for prescrita mais de uma dose, realize a aplicação de forma alternada em cada narina;

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



Caso houver qualquer dúvida relacionada 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 DDAVP®, 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 DDAVP® 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.

DDAVP® solução nasal:

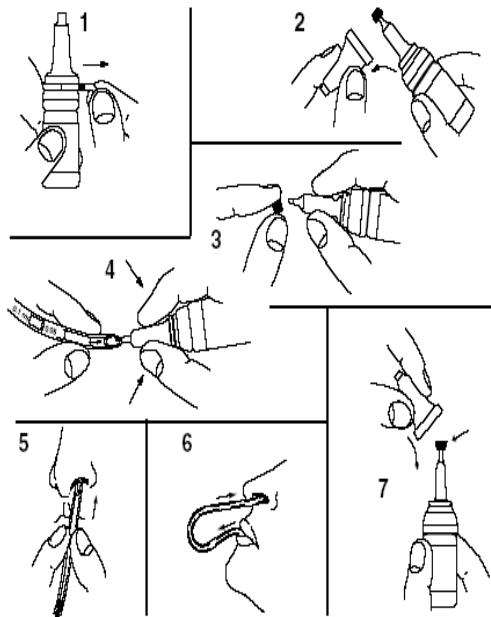
DDAVP® solução nasal deve ser utilizado por via intranasal.

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. Puxe a etiqueta plástica no gargalo do frasco.
2. Quebre o lacre e retire a tampa plástica.
3. Desenrosque a tampa pequena do gotejador. Use a mesma tampa no sentido inverso para evitar vazamento, especialmente se o frasco não for guardado em pé.
4. Segure a parte graduada no tubulo plástico com uma mão e coloque os dedos da outra mão em torno da parte cilíndrica do gotejador. Coloque a ponta do gotejador para baixo contra a extremidade do tubulo marcada com uma seta e comprima o gotejador até que a solução atinja a graduação desejada. Se houver dificuldade no enchimento do tubulo, pode-se usar seringa de diabetes ou tuberculina para retirar a dose e encher o tubulo.
5. Segure o tubulo com os dedos a aproximadamente 2,0 cm da extremidade e introduza-o em uma narina até que as pontas dos dedos atinjam a narina.
6. Coloque a outra extremidade do tubulo na boca. Prenda a respiração, incline a cabeça para trás e, em seguida, sopre fortemente pelo tubulo de modo que a solução atinja o local exato na cavidade nasal. Este procedimento permite que a medicação fique limitada à cavidade nasal e não passe para a garganta.
7. Após o uso feche a tampa plástica. Lave o tubulo com água e sacuda vigorosamente até retirar completamente a água contida no tubulo. O tubulo pode então ser usado para a aplicação seguinte.
8. Verificar com o médico se o procedimento correto de administração está sendo empregado antes de tratamento continuado com DDAVP®.



Posologia:

Uma marca no túbulo plástico (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) diariamente, 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 DDAVP®, 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 de DDAVP® intranasal de 40 mcg para adultos e 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 DDAVP® 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 DDAVP® deve ser descartada; após 8 horas da administração, devem-se coletar duas porções da urina para teste de osmolaridade.

DDAVP® solução injetável:

Modo de usar

DDAVP® deve ser administrado por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

Após a diluição de DDAVP® solução injetável com soro fisiológico, a administração deve ser feita entre 15 a 30 minutos.

Posologia

Diabetes insipidus central:

A injeção pode ser usada quando a administração oral ou intranasal é considerada inadequada. A dose é determinada pelo médico para cada paciente e ajustada de acordo com o efeito sobre a diurese e a osmolaridade da urina em diferentes níveis de dosagens.

Dose habitual:

- Adultos: 0,25 a 1 mL (1 a 4 mcg) 1 a 2 vezes ao dia.
- Crianças acima de 1 ano de idade: 0,1 a 0,25 mL (0,4 a 1 mcg) 1 a 2 vezes ao dia.
- Crianças abaixo de 1 ano de idade: 0,05 a 0,1 mL (0,2 a 0,4 mcg) 1 a 2 vezes ao dia.

Normalmente a administração é feita pela via intravenosa, no entanto pode ser feita pela via intramuscular ou subcutânea se necessário.

Teste de capacidade de concentração renal:

Para estabelecer a capacidade de concentração renal as seguintes doses únicas são recomendadas (doses normais administradas intramuscularmente e subcutâneamente):

A dose para adulto é de 4 mcg (1 mL). Para crianças acima de 1 ano de idade a dose é de 1 a 2 mcg (0,25 a 0,5 mL). Para crianças abaixo de 1 ano de idade a dose é de 0,4 mcg (0,1 mL). Para crianças é recomendável primeiro o uso da solução intranasal para o teste de capacidade de concentração renal.

Após a administração de DDAVP® solução injetável, qualquer urina excretada dentro de uma hora deve ser descartada; durante as próximas 8 horas, duas porções de urina devem ser coletadas para o teste de osmolalidade.

Um consumo reduzido de água deve ser observado (vide seção 5. Advertências e Precauções).

Controle terapêutico do sangramento (Hemofilia A leve a moderada e Von Willebrand tipo I) ou como profilaxia de sangramento antes de operação invasiva:

Pode-se administrar 0,3 mcg/Kg de peso corpóreo diluída em solução fisiológica como infusão intravenosa durante 15 a 30 minutos. Para pacientes com peso superior a 10 Kg, pode-se utilizar 50 mL de solução fisiológica; no caso de pacientes com peso igual ou inferior a 10 Kg, pode-se utilizar 10 mL de solução fisiológica. Se um efeito positivo é obtido, a dose inicial de DDAVP® pode ser repetida 1 a 2 vezes com intervalos de 6 a 12 horas. Repetições adicionais às indicadas podem resultar em um efeito reduzido.

No caso de uso pré-operatório, deve-se administrar DDAVP® 30 minutos antes da cirurgia.

Em pacientes com hemofilia A, o aumento desejado do fator VIII:C é avaliado pelos mesmos critérios que o tratamento com fator VIII concentrado. Se a infusão de DDAVP® não alcançar ao aumento desejado do fator VIII:C no plasma, o tratamento pode ser complementado com o uso do fator VIII concentrado. O tratamento de pacientes com hemofilia deve ser conduzido de acordo com os resultados laboratoriais de coagulação sanguínea de cada paciente.

A concentração de VIII:C deve ser monitorada regularmente, uma vez que em alguns casos tem se observado que com doses repetidas, o efeito se reduz. Além disso, deve-se monitorar a pressão sanguínea.

Determinação dos fatores de coagulação e tempo de sangramento antes do tratamento com DDAVP: níveis plasmáticos de VIII:C e vWF:Ag aumentam consideravelmente após a administração de desmopressina. No entanto, não foi possível estabelecer nenhuma correlação entre as concentrações plasmáticas desses fatores e o tempo de sangramento, tanto antes quanto após a desmopressina. O efeito da desmopressina no tempo de sangramento deve, portanto, se possível, ser testado no paciente individualmente.

O teste de tempo de sangramento deve ser o mais padronizado possível, por exemplo, com o uso de Simplate II.

9. REAÇÕES ADVERSAS

DDAVP® comprimido

A reação adversa mais severa que pode surgir com o uso de desmopressina é hiponatremia, a qual pode causar cefaleia, dor abdominal, náusea, vômito, ganho de peso, tontura, confusão, vertigem, mal-estar, problemas de memória, quedas e em casos mais severos convulsão e coma. A causa da hiponatremia potencial é o efeito antiidiurético antecipado. A hiponatremia é reversível e em crianças é comumente relacionado à alterações nas rotinas diárias afetando a ingestão de líquidos e/ou perspiração.

A maioria dos adultos tratados para noctúria que apresentaram hiponatremia desenvolveram baixos níveis de sódio sérico após os primeiros dias de tratamento. Em adultos, o risco de hiponatremia aumenta com o aumento da dose de desmopressina e o risco parece ser maior em mulheres.

Tanto para o tratamento de adultos quanto de crianças devem-se observar as precauções estabelecidas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

As reações adversas que podem surgir em adultos são:

Reação muito comum (> 1/10): cefaleia

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hiponatremia, tontura, hipertensão, náusea, dor abdominal, diarreia, constipação e vômito, sintomas na bexiga e uretra (problemas de micção), edema e fadiga.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): insônia, sonolência, parestesia, alterações visuais, vertigem, palpitações, hipotensão ortostática, dispneia, dispespia, flatulência, inchaço e distensão, sudorese, prurido, rash, urticária, espasmos musculares, mialgia, mal-estar, dor no peito, sintomas iguais aos de gripe, ganho de peso, aumento dos níveis de enzimas hepáticas, hipocalemia.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): confusão, dermatite alérgica.

Reação com incidência desconhecida: reação anafilática, desidratação, hipernatremia, convulsões, astenia e coma.

As reações adversas que podem surgir em crianças e adolescentes são:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): instabilidade emocional, agressividade, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, sintomas na bexiga e uretra, edema periférico e fadiga.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): ansiedade, pesadelos, alterações no humor, sonolência, hipertensão e irritabilidade.

Reação com incidência desconhecida: reação anafilática, hiponatremia, comportamento anormal, desordem emocional, depressão, alucinação, insônia, distúrbios de atenção, hiperatividade psicomotora, convulsões, epistaxia, rash, dermatite alérgica, sudorese e urticária.

DDAVP® spray nasal e solução nasal

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, cãimbras 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 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 DDAVP® solução e 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.

DDAVP® solução injetável

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia, fadiga (quando em altas doses), queda da pressão sanguínea com aumento dos batimentos cardíacos (quando em altas doses), rubor na face no momento da administração (quando em altas doses), dor abdominal e náusea.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): tontura (em doses altas).

Reação muito rara ($< 1/10.000$): hiponatremia.

Tratamentos sem a restrição da ingestão de líquidos pode levar à retenção de fluidos e hiponatremia, acompanhada ou não de sinais e sintomas como, cefaleia, náusea/vômito, diminuição do sódio no sangue, ganho de peso e, em casos mais graves, convulsões.

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 DDAVP® 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DDAVP® solução injetável: USO RESTRITO A HOSPITAIS

DIZERES LEGAIS

MS: 1.2876.0015

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

DDAVP® comprimido:

Fabricado por: Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça.

DDAVP® spray nasal e solução nasal :

Fabricado por: Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça.

DDAVP® solução injetável:

Fabricado por: Rechon Life Science AB
Limhamn, Suécia.

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça.

DDAVP® comprimido, spray nasal, solução nasal e solução injetável:

Importado, comercializado e registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo - SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano)

CCDS 2010/07 v.05 (comprimidos)

CCDS 2012/08 v.04 (nasais)

CDS October 2003 Ver. 2 (solução injetável)





DDAVP[®] Hemo

**Laboratórios Ferring Ltda.
Solução injetável 15mcg/mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DDAVP® Hemo
acetato de desmopressina

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável de 15 mcg/mL de acetato de desmopressina disponível em embalagens com 10ampolas com 1 mL de solução estéril.

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:
acetato de desmopressina 15 mcg/mL
(equivalente a 13,4 mcg de desmopressina base livre)
Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DDAVP® Hemo solução injetável está destinado para:

- Redução ou normalização do tempo de hemorragia prolongada¹ antes de um procedimento terapêutico ou intervenção de diagnóstico¹, na qual o tempo de hemorragia pode levar a uma complicaçāo (uremia, cirrose hepática, disfunção trombóticaa induzida pelo medicamento, bem como para pacientes com tempo de hemorragia prolongada de etiologia desconhecida).
- Para o tratamento ou profilaxia de hemorragia em intervenções cirúrgicas de pequeno porte em pacientes que sofrem de hemofilia A² leve e doença de von Willebrand³, não sendo do tipo 2B. Em casos excepcionais, mesmo formas moderadas da doença podem ser tratadas.

¹CID:D68.4 Deficiência adquirida de fator de coagulação

²CID:D66 Deficiência Hereditária do Fator VIII

³CID:D68.0 Doença de von Willebrand

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos sobre o complexo de Fator VIII após a administração intravenosa de desmopressina incluem um aumento de 2 a 4 vezes nos níveis de F VIII:C e vWF, atingindo níveis máximos dentro de uma hora após a administração^{1,2}. A desmopressina intravenosa administrada a voluntários saudáveis e pacientes produz sua resposta máxima em uma dose de 0,3 mcg/kg de peso corporal. Em uma dose de 0,4 mcg/kg, um aumento adicional, porém não significativo, dos níveis de F VIII pode ser obtido, portanto a dosagem recomendada para a administração intravenosa clínica corresponde a 0,3 mcg/kg³.

Os efeitos sobre o complexo de F VIII após a administração subcutânea de desmopressina são iguais aos obtidos após a administração intravenosa⁴. Em comparação aos níveis basais, os níveis de F VIII aumentaram 2 a 4 vezes após a administração subcutânea, de modo semelhante à intravenosa, atingindo níveis máximos após 60 a 90 min⁵.

Referências Bibliográficas

¹ Nilsson IM, Vilhardt H, Holmberg L, Astedt B. Association between factor VIII related antigen and plasminogen activator. Acta Med Scand. 1982;211(1-2):105-12.

² Hashemi S, Tackaberry ES, Palmer DS, Rock G, Ganz PR. DDAVP-induced release of von Willebrand factor from endothelial cells in vitro: the effect of plasma and blood cells. Biochim Biophys Acta. 1990 Apr 9;1052(1):63-70.

³ Mariana G, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Antoncecchi S, Solinas S, Ranieri P, Pettini P, Agrestini F, Mandelli F. Evaluation of the effectiveness of DDAVP in surgery and in bleeding episodes in haemophilia and von Willebrand's disease. A study on 43 patients. Clin Lab Haematol. 1984;6(3):229-38.

⁴ Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, Sacchi E, Longo G, Harris AS, Lindquist A. Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDAVP) to hemophiliacs: pharmacokinetics and factor VIII responses. Thromb Haemost. 1987 Dec 18;58(4):1037-9.

⁵ Köhler M, Hellstern P, Reiter B, von Blohn G, Wenzel E. The subcutaneous administration of the vasopressin analogue 1-desamino-8-D-arginine vasopressin in patients with von Willebrand's disease and hemophilia. Klin Wochenschr. 1984 Jun 1;62(11):543-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

DDAVP® Hemo solução injetável contém desmopressina, um análogo estrutural do hormônio arginina vasopressina de ocorrência natural na hipófise. A diferença entre a desmopressina e o hormônio natural está na desaminação da cistefina e substituição da L-arginina por D-arginina. Isto resulta em ação mais prolongada, e ausência do efeito pressórico em dosagens utilizadas clinicamente.

A desmopressina em maior concentração, 0,3 mcg/kg do peso corpóreo, administrada pela via intravenosa leva ao aumento da atividade coagulante do fator VIII no plasma (VIII:C) de duas a quatro vezes. Além disso, o fator antígeno de von Willebrand (vWF:Ag) aumenta, porém em menor extensão. Ao mesmo tempo ocorre a liberação do ativador de plasminogênio (t-PA).

A administração de desmopressina também mostrou levar a uma diminuição ou normalização do tempo de sangramento em pacientes com tempo de sangramento prolongado como em portadores de uremia, cirrose hepática, disfunção dos trombócitos congênita ou induzida por drogas e em pacientes com tempo de sangramento prolongado de etiologia desconhecida.

Com a administração de desmopressina ao invés do concentrado de fator VIII, o risco de transmissão de vírus HIV e de vírus de hepatite é evitado.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática varia entre 3 e 4 horas. A duração do efeito hemostático depende da meia-vida para VIII:C que é de cerca de 8 a 12 horas. A biodisponibilidade após a injeção subcutânea comparada à administração intravenosa é de aproximadamente 85%. A concentração plasmática máxima após 0,3 mcg/kg é atingida após 60 minutos e a sua quantidade é de cerca de 600 pg/mL.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a desmopressina ou aos componentes da fórmula.
- Insuficiência renal moderada a severa (*clearance* de creatinina menor que 50 mL/min).
- Polidipsia habitual ou psicogênica (resultando em produção de urina excedendo 40 mL/kg/24 horas).
- Histórico de *angina pectoris* e/ou insuficiência cardíaca conhecida ou suspeita e outras condições que necessitam de tratamento com diuréticos.
- Hiponatremia conhecida.
- Doença de von Willebrand tipo II B.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: **Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DDAVP® Hemo solução injetável deve ser utilizado com cautela nos seguintes casos:

- pacientes muito jovens e idosos;
- condições caracterizadas por desequilíbrio do balanço eletrolítico e/ou fluídico;
- pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana;
- pacientes com predisposição ou com doença tromboembólica pré-existente; e
- pacientes com doença arterial coronariana e/ou com doença cardiovascular (hipertensos).

Devido às possíveis alterações na pressão arterial (aumento ou diminuição) e na frequência cardíaca deve-se avaliar o risco e benefício do uso em pacientes com doença arterial coronária e/ou com doença cardiovascular (hipertensos).

Recomenda-se que durante a noite da administração de desmopressina, não mais que 240 mL de líquidos devem ser ingeridos.

Devem ser tomadas medidas para prevenir a sobrecarga de fluidos em pacientes que necessitam de tratamento com antidiuréticos.

Eventos trombóticos foram raramente observados com o uso de desmopressina injetável; deve ser avaliado o risco e benefício em pacientes com predisposição a formação de trombos ou com histórico de doença tromboembólica pré-existente.

Deve-se ter atenção especial quanto ao risco de retenção de fluídos / hiponatremia. A ingestão de líquidos deve ser restrita ao menor possível e o peso corpóreo deve ser verificado regularmente. Se houver um aumento gradual no peso corpóreo, a diminuição do sódio sérico inferior a 130 mmol/L ou osmolalidade plasmática abaixo de 270 mOsm/kg do peso corpóreo, a ingestão de líquidos deve ser reduzida drasticamente e a administração de DDAVP® Hemo deve ser interrompida.

DDAVP® Hemo não reduz o tempo de sangramento aumentado em casos pronunciados de trombocitopenia.

O tratamento com a desmopressina deve ser reavaliado durante a fase aguda de doenças e o balanço eletrolítico deve ser monitorado com cautela, especialmente em situações de sangramento excessivo.

A ação antidiurética de desmopressina pode levar à intoxicação hídrica e hiponatremia, que ocasionalmente pode levar à convulsões.

As precauções observadas com desmopressina são similares daquelas com vasopressina. Não deve ser administrado para pacientes com doença de von Willebrand tipo II B, uma vez que a liberação de fatores de coagulação pode levar a agregação plaquetária e trombocitopenia.

Efeitos no sistema cardiovascular:

Após a administração intravenosa de desmopressina rubor facial e sensação de calor podem ocorrer devido à ação vasodilatadora do produto ou pode ser devido a um mecanismo opioide no sistema nervoso central (SNC). Uma queda da pressão diastólica de cerca de 14 mmHg e um aumento nos batimentos cardíacos de 20 batimentos/minuto é a regra após a administração intravenosa de desmopressina em doses de 400 nanogramas/kg ou mais.

A trombose (incluindo infarto do miocárdio) e o infarto cerebral foram raramente associados com o uso de desmopressina intravenosa. Uma análise dos eventos em pacientes submetidos à grandes cirurgias sugerem, entretanto que condições pré-existentes em pacientes idosos e os procedimentos cirúrgicos por si só estão associados com elevado risco de trombose e que a desmopressina não aumenta a incidência de eventos trombóticos.

Efeitos no metabolismo:

Houve um número de relatos de convulsões devido à hiponatremia e intoxicação hídrica após a administração intranasal ou intravenosa de desmopressina.

Advertências e precauções para populações especiais

Cuidados especiais devem ser realizados em pacientes idosos, principalmente os cardíacos que façam uso de diuréticos.

DDAVP® Hemo deve ser usado com cautela no tratamento de idosos, devido ao risco de intoxicação hídrica.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DDAVP® Hemo Solução Injetável não possui efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos limitados com mulheres grávidas que possuem diabetes insípidus que utilizaram desmopressina indicam não haver efeitos adversos da desmopressina na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Não há dados epidemiológicos relevantes. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos na gravidez, desenvolvimento fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. Deve-se ter cautela quando a desmopressina for prescrita para mulheres grávidas.

Os estudos para reprodução em animais não demonstraram um risco fetal, mas, não há estudos controlados em mulheres grávidas ou estudos em reprodução animal que demonstrem eventos adversos (que diminuam a fertilidade) que não foi confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre de gravidez (não há evidência de um risco nos trimestres posteriores).

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 considerada menor do que a necessária para influenciar na diurese.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias suspeitas de induzir a SIADH (Síndrome da secreção inapropriada de ADH), por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptura de serotonina, clorpropamida, clorpromazina, carbamazepina, clofibrato, fludrocortisona e uréia. podem causar um efeito antidiurético adicional levando ao risco aumentado de retenção de fluido / hiponatremia.

Os AINEs podem induzir a retenção de fluidos / hiponatremia.

Lítio, heparina, demeclociclina, noradrenalina podem diminuir o efeito antidiurético. Medicamentos bloqueadores ganglionares podem aumentar a sensibilidade dos efeitos pressores da desmopressina.

Devido ao mecanismo de ação da desmopressina e ação esperada deste medicamento não é recomendado o uso concomitante com os agentes antifibrinolíticos como a aprotinina.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de DDAVP® Hemo solução injetável com alimentos. O álcool pode diminuir o efeito antidiurético da desmopressina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DDAVP® Hemo solução injetável deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Quando mantido nessas condições, permanece viável para uso por 24 meses a partir de sua data de fabricação impressa no cartucho.

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.

A solução injetável não deve ser armazenada após a abertura da ampola.

Após a diluição de DDAVP® Hemo, a administração deve ser feita imediatamente.

Aspecto físico

Ampolas com solução injetável incolor livre de partículas com volume nominal de 1mL.

Características organolépticas

Veja 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

Modo de usar

DDAVP® Hemo deve ser utilizado por via subcutânea ou intravenosa.

Posologia

- Para redução, normalização ou controle terapêutico do sangramento e profilaxia do sangramento antes de uma intervenção invasiva:

DDAVP® Hemo deve ser administrado de 30 a 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando administrado pela via intravenosa e 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando administrado pela via subcutânea.

Dilui-se 0,3 mcg/kg do peso corpóreo em solução fisiológica estéril até 50-100 mL e administra-se como infusão intravenosa durante 15-30 minutos ou 0,3 mcg/kg em injeção subcutânea.

Pode-se utilizar a tabela abaixo para o cálculo da dose:

Dose de 0,3 mcg/kg do peso corpóreo													
Peso (Kg)	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Dose (mL)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0

Se for obtido um efeito positivo, a dose inicial de DDAVP® Hemo pode ser repetida 1 a 2 vezes em intervalos de 6 a 12 horas. Repetições adicionais da dose podem resultar em efeito reduzido.

- Para o tratamento de pacientes com hemofilia A o aumento desejado do fator VIII:C é avaliado pelo mesmo critério que o tratamento com o fator VIII concentrado. Caso a infusão de DDAVP® Hemo não leve ao aumento desejado da concentração do VIII:C no plasma, o tratamento pode ser complementado com a administração do fator VIII concentrado. O tratamento de pacientes hemofílicos deve ser realizado baseado na análise dos exames laboratoriais de coagulação do paciente.

Determinação dos fatores de coagulação e tempo de sangramento antes do tratamento com DDAVP® Hemo: os níveis plasmáticos de VIII:C e vWF:Ag aumentam substancialmente após a administração de desmopressina. No entanto, não foi possível estabelecer qualquer correlação entre a concentração plasmática destes fatores e o tempo de sangramento, tanto antes, quanto após a desmopressina. O efeito da desmopressina sobre o tempo de sangramento deve ser, se possível, testado individualmente no paciente.

O teste de tempo de sangramento deve ser padronizado como, por exemplo, o uso do Simplate II. A determinação do tempo de sangramento e dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação deve ser realizada.

- Tratamento de controle:

A concentração do VIII:C no plasma deve ser monitorada regularmente, pois em alguns casos foi observada uma diminuição do efeito após doses repetidas.

Durante a administração de DDAVP® Hemo, a pressão sanguínea do paciente deve ser cuidadosamente monitorada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas que podem ocorrer são:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaleia e fadiga (em altas doses); queda transitória da pressão sanguínea, com taquicardia reflexa e rubor facial no momento da aplicação (em doses altas); dor abdominal e náusea.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): tontura (em altas doses).

Reação muito rara (< 1/10.000): hiponatremia.

O tratamento sem a redução de ingestão de líquidos pode levar a retenção de fluidos/hiponatremia com ou sem sinais e sintomas (dores de cabeça, enjoo/vômito, queda da concentração do sódio sérico, ganho de peso e em casos severos, convulsão).

Podem ocorrer dor e inchaço no local da injeção.

Pode ocorrer em alguns pacientes o aumento de pressão arterial. Ocassionalmente pode ocorrer trombose cerebral e coronariana.

Foram reportados casos isolados de reações cutâneas e reação de hipersensibilidade severa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

A superdose de DDAVP® Hemo pode levar a retenção de fluido e a hiponatremia. Os sintomas são os mesmos da intoxicação hídrica, sendo cefaleia, náusea, retenção de líquidos, hiponatremia, hiposmolalidade, oligúria, depressão do sistema nervoso central, convulsões e edema pulmonar.

Embora o tratamento de hiponatremia seja individualizado, as seguintes recomendações podem ser dadas: descontinuar o uso de desmopressina, restrição da ingestão de líquidos e, caso necessário, tratar os sintomas. Monitorar o estado eletrolítico, quando necessário administrar furosemida e sódio adicional. Em casos de convulsão, administrar diazepam.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS: 1.2876.0015

Farm. Resp.: Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

Fabricado por: Rechon Life Science AB
Limhamn, Suécia

Embalado por: Ferring International Center SA – FICSA
St. Prex, Suíça

Importado, comercializado e registrado por: Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 - São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)

CDS 2003/10_v02



