



DDAVP[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimido 0,1 mg

Comprimido 0,2 mg

Spray nasal 0,1 mg/mL

Solução nasal 0,1 mg/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

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.

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 renal.

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 capacidade de concentração renal.

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

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;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 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.

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.

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%).

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 e solução nasal 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.
- Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH).

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 e solução nasal

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, convulsão).

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).

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.

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 fluidos/eletrolitos (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 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

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 e solução nasal:

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

DDAVP® comprimido, spray nasal e solução nasal:

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.

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.

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.

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® comprimido.

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:

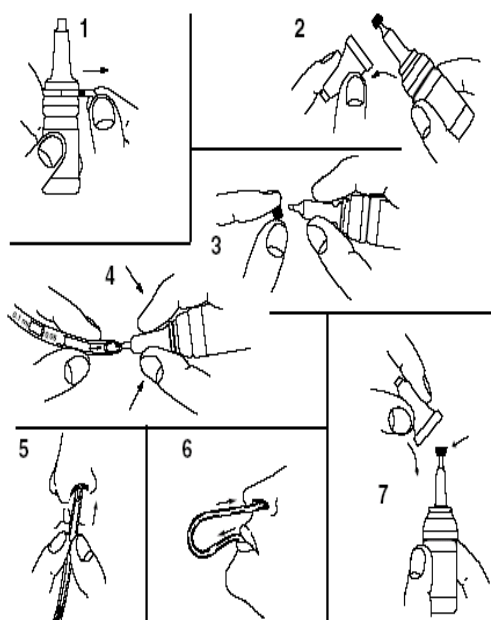
DDAVP® solução nasal deve ser utilizado por via intranasal.

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 túbulo 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 túbulo marcada com uma seta e comprima o gotejador até que a solução atinja a graduação desejada. Se houver dificuldade no enchimento do túbulo, pode-se usar seringa de diabetes ou tuberculina para retirar a dose e encher o túbulo.
5. Segure o túbulo 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 túbulo na boca. Prenda a respiração, incline a cabeça para trás e, em seguida, sopre fortemente pelo túbulo 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 túbulo com água e sacuda vigorosamente até retirar completamente a água contida no túbulo. O túbulo 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. Para estabelecer a capacidade de concentração renal recomenda-se 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.

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 antidiurético 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, dispepsia, 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, 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 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.2876.0015

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932

DDAVP® comprimido:

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

DDAVP® comprimido:

Importado, comercializado e registrado por:

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

DDAVP® spray nasal e solução nasal :

Fabricado por: Ferring GmbH
Kiel, Alemanha.

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

DDAVP® spray nasal e solução nasal:

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 02/02/2021.

CCDS 2010/07 v.05 (comprimidos)

CCDS 2012/08 v.04 (nasais)



BUL_DDA_COM_VPS_01
BUL_DDA_SOL_SPR_VPS_01





DDAVP[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Solução injetável 4mcg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DDAVP®
acetato de desmopressina

APRESENTAÇÕES

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

VIA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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® solução injetável é destinado ao tratamento de diabetes insipidus central¹, teste de capacidade da concentração renal, para o tratamento de hemofilia A (leve à moderada)², doença de Von Willebrand tipo I³ e outras desordens hemorrágicas⁴.

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

²CID: Deficiência hereditária do fator VIII

³CID: Outros defeitos da coagulação – Doença de Von Willebrand

⁴CID: Outros defeitos da coagulação – Defeito de coagulação não especificado

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comprovam que:

- A desmopressina tem sido utilizada há alguns anos para diagnosticar 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 um dos testes para avaliar a 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.

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:

A biodisponibilidade após injeção subcutânea em comparação com a administração intravenosa é de aproximadamente 85%. A concentração plasmática máxima após uma injeção subcutânea de 0,3 µg/kg é atingida após aproximadamente 60 minutos e atinge, em média, 600 pg/ml.

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 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 meia vida plasmática varia entre 3 e 4 horas. A duração do efeito hemostático depende da meia vida do VIII:C que é entre 8 - 12 horas.

Características em populações especiais:

Comprometimento renal:

Devem ser tomadas precauções em pacientes que apresentem insuficiência renal moderada ou severa.

Insuficiência hepática:

Não houve estudos realizados com esta população.

É improvável que desmopressina interaja com medicamentos que afetam o metabolismo hepático, pois a desmopressina demonstrou não sofrer metabolismo hepático significativo nos estudos *in vitro* realizados com microsomas de fígado humano.

Segurança pré-clínica:

Dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos, com base nos estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicologia de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade em reprodução ou desenvolvimento. Não foram realizados estudos para verificar o potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DDAVP® solução injetável 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.
- Doença de Von Willebrand tipo IIB
- Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) (SIADH).

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

Quando DDAVP solução injetável é prescrito, recomenda-se a manutenção do balanço hidroeletrolítico. O tratamento sem uma concomitante redução da ingestão de fluidos pode levar à retenção de fluidos e/ou hiponatremia, com ou sem o aparecimento de sinais e sintomas.

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.

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.

Quando usado para teste de capacidade de concentração renal:

Quando utilizado com a finalidade de diagnósticos, 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.

Para uso hemostático:

Os benefícios do uso de desmopressina em comparação com outras terapias hemostáticas devem ser cuidadosamente avaliados em situações onde a hemóstase prolongada é necessária, incluindo sangramento ativo no pós-operatório e varizes hemorrágicas em pacientes com cirrose.

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.

Precauções:

Disfunção severa da bexiga e obstrução na saída urinária devem ser consideradas antes de se iniciar o tratamento para diabetes *insipidus* central.

Precauções especiais devem ser tomadas em pacientes em risco de elevação da pressão intracraniana.

Crianças, idosos e pessoas com níveis séricos de sódio abaixo do normal apresentam um risco elevado de hiponatremia. O tratamento com DDAVP solução injetável deve ser interrompido ou cuidadosamente ajustado em caso de doenças intercorrentes agudas, caracterizadas por desbalanço de fluidos ou eletrolítico (por exemplo infecções sistêmicas, febre, gastroenterite) assim como em sangramento excessivo, e o balanço de fluidos e eletrolítico devem ser cuidadosamente monitorados.

Deve-se ter uma atenção especial na administração de desmopressina em conjunto com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos ou de sódio. Em pacientes que realizem terapia crônica com estes medicamentos, DDAVP solução injetável deve ser administrado apenas após a confirmação de que os níveis séricos de sódio estão normais.

Precauções devem ser tomadas em pacientes com insuficiência renal de moderada a severa (*clearance de creatinina abaixo de 50 ml/min*)

DDAVP solução injetável não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade à desmopressina ou à qualquer excipiente do produto.

Após o início da comercialização do produto houve relatos de trombose venosa profunda, derrame e acidente vascular cerebral, trombose cerebral, infarto do miocárdio, angina *pectoris* e dor no peito e devido a este fato, devem ser tomadas precauções antes de utilizar DDAVP solução injetável em pacientes idosos e em pacientes que apresentem fatores de risco e histórico familiar de trombose, trombofilia e doença cardiovascular conhecida.

Advertências e precauções para populações especiais

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[®] solução injetável 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

DDAVP[®] solução injetável não possui efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e lactação**Gravidez:**

Dados limitados (n = 53) de mulheres grávidas com diabetes *insipidus* (n=53), e com mulheres grávidas com complicações de sangramento (n=216), 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.

Lactação:

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. Portanto, não se considera necessário que a amamentação seja interrompida.

Fertilidade:

Estudos com desmopressina em animais não demonstraram comprometimento da fertilidade em ratos machos e fêmeas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter atenção especial quando desmopressina é coadministrada com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos e/ou de sódio (por exemplo opióides, inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), clorpromazina, carbamazepina e alguns antidiabéticos de grupo das sulfoniluréias), pois o uso contínuo pode levar à um risco aumentado de retenção de fluidos/hiponatremia.

Não é provável que DDAVP injetável interaja com medicamentos que afetem o metabolismo hepático, pois estudos *in vitro*, realizados com microssomas humanos, demonstraram que DDAVP injetável não sofre metabolismo hepático significativo. Porém, não foram realizados estudos *in vivo* para verificar essa interação.

Interações com alimento e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de DDAVP® solução injetável com alimentos.

O álcool pode diminuir a resposta antidiurética de DDAVP® solução injetável.

Interações com exames laboratoriais

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

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

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

Modo de usar

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

Após a diluição de DDAVP® solução injetável em 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.

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 subcutaneamente):

A dose para adultos é de 4 mcg (1 mL).

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).

Diminuição, normalização ou controle terapêutico do sangramento (Hemofilia A leve a moderada e Von Willebrand tipo I) ou como profilaxia de sangramento antes de operação invasiva em pacientes com tempo de sangramento prolongado:

Pode-se administrar 0,3 mcg/Kg de peso corpóreo em injeção subcutânea ou 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 12 a 24 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 (antígeno do fator de Von Willebrand) 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.

Populações pediátricas:

Tratamento de diabetes insipidus central:

Crianças a cima de 1 ano de idade: 0,1 – 1 µg (0,025 – 0,25 ml) 1 a 2 vezes ao dia.

Crianças com menos de 1 ano de idade: a experiência no tratamento de crianças menores de 1 ano de idade é limitada. Relatos de caso indicam que 0,05 µg (0,0125 ml) é uma dose inicial adequada, e então a dose deve ser estipulada de acordo com a diurese e com o estado eletrolítico do paciente.

Teste de capacidade de concentração renal:

Para crianças a cima de 1 ano de idade: 1-2 µg (0,25 – 0,5 ml) em dose única.

Para crianças com menos de 1 ano de idade: 0,4 µg (0,1 ml) em dose única.

Para crianças é recomendado utilizar inicialmente a 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. A restrição de ingestão de fluidos deve ser observada.

Diminuição, normalização ou controle terapêutico do sangramento (Hemofilia A leve a moderada e Von Willebrand tipo I) ou como profilaxia de sangramento antes de operação invasiva em pacientes com tempo de sangramento prolongado:

Ver adultos

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança:

A reação adversa mais comumente reportada de DDAVP solução injetável no período de pós-comercialização é hiponatremia. A hiponatremia pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, face), e em casos sérios edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma.

Foram reportados casos raros de reações severas de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, com o uso de DDAVP solução injetável.

A tabela abaixo é baseada na frequência de reações adversas ao medicamento reportadas durante o estudo clínico com DDAVP injetável conduzido em adultos para o tratamento de diabetes *insipidus* central e para indicações hematológicas (n=53) e DDAVP Hemo (n=76), e reportadas durante a fase de pós-comercialização do produto.

As reações observadas apenas no período de pós comercialização ou em outras formulações contendo desmopressina foram adicionadas na coluna “frequência desconhecida”. Tabela abaixo mostra as reações adversas reportadas, classificadas de acordo com sua frequência e sistemas corporais.

As categorias de frequência foram definidas de acordo com a seguinte convenção: Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$), muito rara ($< 1/10,000$) e de frequência desconhecida (frequência não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis).

A tabela abaixo mostra a frequência das reações adversas reportadas do medicamento, incluindo a etapa de estudos clínicos, literatura e relatos espontâneos.

Sistemas de órgãos (MedDRA)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Rara (1/1000)	Muito rara ($< 1/10,000$)	Frequência desconhecida ⁴
Sistema imune				Reação de hipersensibilidade incluindo reação anafilática e outras condições alérgicas sérias
Desordens nutricionais ou do metabolismo			Hiponatremia	Intoxicação hídrica ¹ Aumento de peso ¹
Desordens psiquiátricas				Confusão mental ¹
Sistema Nervoso	Dor de cabeça ²	Tontura ²		Coma ¹ Perda de consciência ^{1,3} Encefalopatia hiponatrêmica ¹ Edema cerebral ^{1,3} Convulsões ¹
Desordens cardíacas	Taquicardia			Infarto do miocárdio ³ Angina pectoris ³ Dor no peito ³
Desordens vasculares	Rubor Hipotensão			Trombose venosa profunda ³ Desordem e acidente vascular cerebral (derrame) ³ Trombose cerebral ³ Hipertensão ³
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				Dispnéia Embolismo pulmonar ³
Sistema gastrointestinal	Náusea ² Dor abdominal ¹			Vômito ²
Desordens de pele ou tecido subcutâneo				Erupção cutânea maculo-papular Erupção cutânea eritematosa Erupção cutânea macular Urticária Eritema Prurido Erupção cutânea
Desordens gerais ou no local da administração	Fadiga			Edemas locais ou generalizados ² (periféricos ou faciais) Reações no local da aplicação, incluindo inchaço, dor, extravasamento, eritema, hematomas e nódulos Calafrios ³ Mal-estar ¹

1. Reportado com hiponatremia
2. Reportado com ou sem hiponatremia
3. Reação reportada principalmente quando a indicação foi hematológica (doses elevadas)
4. Reações adversas ao medicamento detectadas através de reporte espontâneo (frequência desconhecida). As reações adversas ao medicamento são derivadas de experiências no período pós-comercialização com DDAVP Hemo e DDAVP solução injetável via relatos espontâneos e casos de literatura. Como estas reações são reportadas voluntariamente, a partir de uma população com tamanho total desconhecido, não é possível se estimar de forma confiável a frequência, e portanto está categorizada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada uma das classes, as reações são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

No período de pós-comercialização, a reação adversa mais frequentemente reportada foi hiponatremia. A hiponatremia pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, face), e em casos sérios edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma. Náusea, vômito dores de cabeça e tontura foram relatados sem a ocorrência de hiponatremia. A hiponatremia é resultado do efeito antidiurético, decorrente do aumento

da reabsorção de água pelos túbulos renais e diluição osmótica do plasma. Deve-se ter atenção especial para as precauções mencionadas na presente bula.

A hiponatremia é reversível. O tratamento deve ser individualizado e uma rápida sobrecorreção deve ser evitada para reduzir o risco de maiores complicações.

Reações de hipersensibilidade foram relatadas com o uso de DDAVP hem na pós-comercialização incluindo reações alérgicas locais, como dispneia, eritema generalizado ou edemas locais (periféricos e faciais), prurido, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, placas na pele e urticária. Reações mais sérias de hipersensibilidade como reação e choque anafilático, e reação e choque anafilactoide também foram reportadas com o uso de DDAVP Hemo/solução injetável. Reações alérgicas normalmente ocorrem rapidamente após a administração do medicamento, e podem ocorrer após o primeiro uso ou após repetidas exposições à DDAVP Hemo/solução injetável.

Foram relatados casos raros de trombose venosa profunda, desordem/acidente vascular cerebral (derrame), trombose cerebral, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, angina *pectoris* e dor no peito em pacientes tratados com desmopressina. Devido à fatores confusos e à informações faltantes, a relação de causalidade destas reações com DDAVP Hemo/solução injetável não pode ser estabelecida/confirmada.

População pediátrica

Dados de reações adversas a partir de estudos clínicos em crianças são muito limitados.

Populações especiais

Pacientes idosos ou com níveis séricos de sódio abaixo do normal podem apresentar um risco elevado de desenvolver hiponatremia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma quantidade excessiva de DDAVP® pode levar uma duração prolongada dos efeitos do medicamento com um maior risco de 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: 1.2876.0015

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932

Fabricado por: Rechon Life Science AB

Limhamn, Suécia

Ou

Ferring GmbH

Kiel - Alemanha

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 02/02/2021.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CCDS July 2017 Ver. 2.0

BUL_DDA_INJ_VPS_04-0





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 10 ampolas 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 complicação (uremia, cirrose hepática, disfunção trombótica induzida pelo medicamento, bem como para pacientes com tempo de hemorragia prolongada de etiologia desconhecida).
- Tratamento ou profilaxia de hemorragias, inclusive em pequenas cirurgias, em pacientes com hemofilia A² leve e doença de Von Willebrand³, não sendo dos tipos 2B e 3, responsivos à administração de dose-teste da desmopressina. Em casos específicos, pacientes com hemofilia A moderada também podem apresentar resposta ao tratamento".

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.

- DDAVP® Hemo 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 (pacientes com hemofilia A grave e doença de Von Willebrand tipo 3 não respondem ao tratamento com desmopressina).

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 cisteína 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade seguida da injeção subcutânea quando comparada à administração intravenosa é aproximadamente 85%. A concentração plasmática máxima após administração subcutânea de 0,3 mcg/kg é alcançada em aproximadamente 60 minutos em um quantitativo médio de 600 pg/mL.

Distribuição

A distribuição de desmopressina é melhor descrita como um modelo de distribuição de dois compartimentos com um volume de distribuição durante a fase de eliminação de 0,3 – 0,5 L/Kg.

Biotransformação

O metabolismo in vivo da desmopressina não foi estudado. Estudos de metabolismo in vitro com microsoma hepático humano demonstraram que nenhuma quantidade significativa de desmopressina é metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450 e, portanto, o metabolismo hepático in vivo em humanos pelo citocromo P450 é improvável de acontecer. O efeito da desmopressina na farmacocinética de outros medicamentos é considerado mínimo pelo fato da desmopressina não inibir o sistema de metabolização de medicamento citocromo P450.

Eliminação

O clearance total da desmopressina foi calculado em 7,6 L/hr. Em sujeitos saudáveis a fração excretada inalterada foi de 52% (44-60%). 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.

Características em populações especiais:

Comprometimento renal:

Devem ser tomadas precauções em pacientes que apresentem insuficiência renal moderada ou severa.

Insuficiência hepática:

Não houve estudos realizados com esta população.

É improvável que desmopressina interaja com medicamentos que afetam o metabolismo hepático, pois a desmopressina demonstrou não sofrer metabolismo hepático significativo nos estudos *in vitro* realizados com microsomas de fígado humano.

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 e III.
- Pacientes com histórico de convulsões e
- Hemofilia A grave.

Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando DDAVP Hemo é prescrito, recomenda-se a manutenção do balanço hidroeletrólítico. O tratamento sem a concomitante redução da ingestão de líquidos pode levar à um aumento da retenção de fluidos ou à hiponatremia, com ou sem a manifestação dos sinais e sintomas descritos nos eventos adversos.

Quando utilizado para teste de capacidade de concentração renal:

Quando utilizado com a finalidade de diagnóstico, a ingestão de líquidos deve ser limitada à no máximo 0,5 L para saciar a sede, entre 1 hora antes e até 8 horas após a administração do medicamento. O teste de capacidade de concentração renal em crianças menores de 1 ano de idade deve ser realizado apenas em hospitais e sob supervisão.

Para uso hemostático:

Os benefícios do uso de desmopressina em conjunto com outras terapias hemostáticas deve ser cuidadosamente avaliado em situações nas quais a hemostasia prolongada é necessária, incluindo sangramento ativo no pós-operatório e sangramento de varizes em pacientes com cirrose.

Devem ser tomadas medidas para evitar a sobrecarga de fluidos em pacientes que realizem tratamento com agentes diuréticos. Deve-se ter atenção especial ao risco de retenção hídrica e hiponatremia. A ingestão de líquidos deve ser restrita ao mínimo possível, e o peso corpóreo deve ser verificado regularmente. Se houver um aumento gradual do peso corpóreo, diminuição da concentração sérica de sódio abaixo de 130 mmol/L ou osmolaridade plasmática abaixo de 270 mOsm/kg de peso corpóreo, a ingestão de líquidos deve ser reduzida drasticamente e a administração de DDAVP Hemo deve ser interrompida.

DDAVP Hemo não leva à redução do tempo de sangramento em caso de trombocitopenia.

Precauções:

Disfunção severa da bexiga e obstrução na saída urinária devem ser consideradas antes de se iniciar o tratamento para diabetes *insipidus* central.

Precauções especiais devem ser tomadas em pacientes em risco de elevação da pressão intracraniana.

Crianças, idosos e pessoas com níveis séricos de sódio abaixo do normal apresentam um risco elevado de hiponatremia. O tratamento com DDAVP Hemo deve ser interrompido ou cuidadosamente ajustado em caso de doenças intercorrentes agudas, caracterizadas por desbalanço hidroeletrólítico (por exemplo infecções sistêmicas, febre, gastroenterite) assim como em sangramento excessivo, e o balanço de fluidos e eletrólítico devem ser cuidadosamente monitorados.

Deve-se ter uma atenção especial na administração de desmopressina em conjunto com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos ou de sódio. Em pacientes que realizem terapia crônica com estes medicamentos, DDAVP Hemo deve ser administrado apenas após a confirmação de que os níveis séricos de sódio estão normais.

Precauções devem ser tomadas em pacientes com insuficiência renal de moderada a severa (*clearance* de creatinina abaixo de 50 mL/min).

DDAVP Hemo não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade à desmopressina ou à qualquer excipiente do produto.

Após o início da comercialização do produto houve relatos de trombose venosa profunda, derrame e acidente vascular cerebral, trombose cerebral, infarto do miocárdio, angina *pectoris* e dor no peito e devido a este fato, devem ser tomadas precauções antes de utilizar DDAVP Hemo em pacientes idosos e em pacientes que apresentem fatores de risco e histórico familiar de trombose, trombofilia e doença cardiovascular conhecida.

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.

Fertilidade, Gravidez e lactação

Gravidez:

Estudos limitados com mulheres grávidas que possuem diabetes *insípida* (n=53), e com mulheres grávidas com complicações de sangramento (n=216), 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.

Estudos envolvendo reprodução em animais não demonstraram efeitos clinicamente relevantes nos pais ou na prole. Estudos *in vitro* utilizando modelo de cotilédone humano demonstraram que não há transporte transplacentário de desmopressina quando administrada em concentração terapêutica correspondente à dose recomendada.

Lactação:

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. Portanto, não se considera necessário que a amamentação seja interrompida.

Fertilidade:

Estudos com desmopressina em animais não demonstraram comprometimento da fertilidade em ratos machos e fêmeas.

Categoria A para gravidez - Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter atenção especial quando desmopressina é coadministrada com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos e/ou de sódio (por exemplo opióides, inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), clorpromazina, carbamazepina e alguns antidiabéticos de grupo das sulfonilurêias), pois o uso contínuo pode levar a um risco aumentado de retenção de fluidos/hiponatremia.

Não é provável que DDAVP Hemo interaja com medicamentos que afetem o metabolismo hepático, pois estudos *in vitro*, realizados com microssomas humanos, demonstraram que DDAVP Hemo não sofre metabolismo hepático significativo. Porém, não foram realizados estudos *in vivo* para verificar essa interação.

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.

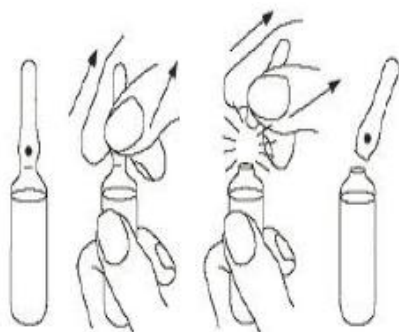
A via de administração a ser utilizada assim como a dose a ser administrada devem ser estabelecidas pelo médico.

DDAVP Hemo possui alta concentração de desmopressina e, portanto, o volume a ser injetado tende a ser pequeno. Respeitando a posologia do produto, não há nenhuma contraindicação relacionada ao volume de DDAVP Hemo a ser administrado pela via subcutânea, contudo fica a critério do profissional de saúde recomendar a divisão da dose em mais de uma injeção.

A via intravenosa é exclusiva para aplicação por profissional da saúde em ambiente hospitalar.

A auto aplicação deve ser realizada apenas pela via subcutânea e apenas após ter recebido o devido treinamento por parte de um profissional de saúde devidamente capacitado. Siga cuidadosamente as instruções abaixo.

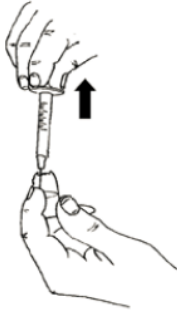
- 1) Use a seringa e agulha indicadas pelo profissional de saúde para administração subcutânea;



- 2) Assegurar que não há líquido na parte superior da ampola, caso contrário, dar suaves batidas com o dedo médio sobre a parte superior da ampola, até todo o líquido descer;

- 3) A ampola consiste de vidro transparente com dois anéis vermelhos e um ponto azul. Segurar a ampola com o ponto azul voltado para você;

- 4) Colocar o polegar na direção do ponto azul e pressionar a parte superior da ampola no sentido contrário a você (pode-se utilizar uma gaze ao redor da parte superior da ampola para evitar se cortar);



5) Retire a tampa protetora da agulha e aspire o conteúdo (volume) prescrito inserindo a agulha no líquido da ampola;

6) Caso seja necessário o uso de mais de uma ampola, a tampa protetora deve ser recolocada de volta na agulha durante a abertura de uma nova ampola.

7) Virar a seringa com a agulha para cima e agitar suavemente para eliminar todas as bolhas de ar. Cuidadosamente, pressione o êmbolo até que a primeira gota de fluido saia da agulha;

8) O seu médico ou enfermeira irá indicar o local correto para administração (por exemplo: parte superior da coxa, abdômen, etc.);

9) Antes de administrar o medicamento, faça assepsia do local da injeção com um algodão ou gaze embebida em álcool;



10) Para injetar DDAVP Hemo, usar o polegar e o dedo indicador para formar uma dobra com a pele (no local recomendado pelo médico) e inserir a agulha com um movimento rápido a 90 graus em relação ao corpo. Puxe levemente o êmbolo para garantir que nenhum vaso sanguíneo foi atingido e se não sair sangue pressione o êmbolo suavemente para injetar a solução. Após a injeção retire a seringa de administração e libere a prega de pele abrindo os seus dedos;

11) Após a remoção da seringa de administração, aplique pressão no local da injeção para evitar sangramento.

12) Após a administração de DDAVP Hemo a seringa não deve ser reutilizada

13) Qualquer líquido remanescente dentro da ampola deve ser descartado.

Posologia

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

No caso de uso pré-operatório, DDAVP[®] Hemo deve ser administrado 30 minutos antes de uma intervenção cirúrgica.

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 em hospital, por um profissional de saúde devidamente capacitado em parceria com laboratórios de análises clínicas.

Considerando que o uso de DDAVP[®] pela via subcutânea não necessita de diluição, deve ser administrado somente o volume referente à dose desejada.

DDAVP[®] solução injetável é destinado ao tratamento de diabetes insipidus central, teste de capacidade da concentração renal, para o tratamento de hemofilia A leve, doença de Von Willebrand tipo I e outras desordens hemorrágicas, em pacientes responsivos à administração de dose-teste da desmopressina. O teste deve ser realizado no momento do diagnóstico ou no planejamento de um tratamento eletivo, visando estabelecer o padrão de resposta do paciente e prever a eficácia clínica do tratamento.

- 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.

Posologia para populações especiais:

Insuficiência renal:

DDAVP Hemo deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada ou severa.

Insuficiência hepática:

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

População pediátrica:

Diminuição, normalização ou controle terapêutico de sangramento ou profilaxia do sangramento antes de uma operação invasiva.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança:

A reação adversa mais comumente reportada de DDAVP Hemo no período de pós-comercialização é hiponatremia. A hiponatremia pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, face), e em casos sérios edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma.

Foram reportados casos raros de reações severas de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, com o uso de DDAVP Hemo.

A tabela abaixo é baseada na frequência de reações adversas ao medicamento reportadas durante o estudo clínico com DDAVP injetável conduzido em adultos para o tratamento de diabetes *insipidus* central e para indicações hematológicas (n=53) e DDAVP Hemo (n=76), e reportadas durante a fase de pós-comercialização do produto.

As reações observadas apenas no período de pós-comercialização ou em outras formulações contendo desmopressina foram adicionadas na coluna “frequência desconhecida”. Tabela abaixo mostra as reações adversas reportadas, classificadas de acordo com sua frequência e sistemas corporais.

As categorias de frequência foram definidas de acordo com a seguinte convenção: Reação comum (> 1/100

e < 1/10), incomum ($\geq 1/1,000$ e < 1/100), rara ($\geq 1/10,000$ e < 1/1,000), muito rara (<1/10,000) e de frequência desconhecida (frequência não pode ser estabelecida com base nos dados disponíveis).

A tabela abaixo mostra a frequência das reações adversas reportadas do medicamento, incluindo a etapa de estudos clínicos, literatura e relatos espontâneos.

Sistemas de órgãos (MedDRA)	Comum ($\geq 1/100$ a < 1/10)	Rara (1/1000)	Muito rara (< 1/10,000)	Frequência desconhecida ⁴
Sistema imune				Reação de hipersensibilidade incluindo reação anafilática e outras condições alérgicas sérias
Desordens nutricionais ou do metabolismo			Hiponatremia	Intoxicação hídrica ¹ Aumento de peso ¹
Desordens psiquiátricas				Confusão mental ¹
Sistema Nervoso	Dor de cabeça ²	Tontura ²		Coma ¹ Perda de consciência ^{1,3} Encefalopatia hiponatrêmica ¹ Edema cerebral ^{1,3} Convulsões ¹
Desordens cardíacas	Taquicardia			Infarto do miocárdio ³ Angina pectoris ³ Dor no peito ³
Desordens vasculares	Rubor Hipotensão			Trombose venosa profunda ³ Desordem e acidente vascular cerebral (derrame) ³ Trombose cerebral ³ Hipertensão ³
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				Dispnéia Embolismo pulmonar ³
Sistema gastrointestinal	Náusea ² Dor abdominal ¹			Vômito ²
Desordens de pele ou tecido subcutâneo				Erupção cutânea maculo-papular Erupção cutânea eritematosa Erupção cutânea macular Urticaria Eritema Prurido Erupção cutânea
Desordens gerais ou no local da administração	Fadiga			Edemas locais ou generalizados ² (periféricos ou faciais) Reações no local da aplicação, incluindo inchaço, dor, extravasamento, eritema, hematomas e nódulos Calafrios ³ Mal-estar ¹

1. Reportado com hiponatremia
2. Reportado com ou sem hiponatremia
3. Reação reportada principalmente quando a indicação foi hematológica (doses elevadas)
4. Reações adversas ao medicamento detectadas através de reporte espontâneo (frequência desconhecida). As reações adversas ao medicamento são derivadas de experiências no período pós-comercialização com DDAVP Hemo via relatos espontâneos e casos de literatura. Como estas reações são reportadas voluntariamente, a partir de uma população com tamanho total desconhecido, não é possível se estimar de forma confiável a frequência, e portanto está categorizada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com as classes de

sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada uma das classes, as reações são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

No período de pós-comercialização, a reação adversa mais frequentemente reportada foi hiponatremia. A hiponatremia pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, face), e em casos sérios edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma. Náusea, vômito, dores de cabeça e tontura foram relatados sem a ocorrência de hiponatremia. A hiponatremia é resultado do efeito antidiurético, decorrente do aumento da reabsorção de água pelos túbulos renais e diluição osmótica do plasma. Deve-se ter atenção especial para as precauções mencionadas na presente bula.

A hiponatremia é reversível. O tratamento deve ser individualizado e uma rápida sobrecorreção deve ser evitada para reduzir o risco de maiores complicações.

Reações de hipersensibilidade foram relatadas com o uso de DDAVP hem na pós-comercialização incluindo reações alérgicas locais, como dispneia, eritema generalizado ou edemas locais (periféricos e faciais), prurido, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, placas na pele e urticária. Reações mais sérias de hipersensibilidade como reação e choque anafilático, e reação e choque anafilatoide também foram reportadas com o uso de DDAVP Hemo. Reações alérgicas normalmente ocorrem rapidamente após a administração do medicamento, e podem ocorrer após o primeiro uso ou após repetidas exposições à DDAVP Hemo.

Foram relatados casos raros de trombose venosa profunda, desordem/acidente vascular cerebral (derrame), trombose cerebral, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, angina *pectoris* e dor no peito em pacientes tratados com desmopressina. Devido à fatores confusos e à informações faltantes, a relação de causalidade destas reações com DDAVP Hemo não pode ser estabelecida/confirmada.

População pediátrica

Dados de reações adversas a partir de estudos clínicos em crianças são muito limitados.

Populações especiais

Pacientes idosos ou com níveis séricos de sódio abaixo do normal podem apresentar um risco elevado de desenvolver hiponatremia.

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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A superdose de DDAVP[®] Hemo pode levar a uma duração prolongada dos efeitos do medicamento, com um risco elevado de retenção de fluído e 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.

O tratamento da hiponatremia deve ser individualizado, e 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

MS: 1.2876.0015

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana - CRF/SP 38.932

Fabricado por: Rechon Life Science AB
Limhamn, Suécia

Ou

Ferring GmbH
Kiel - Alemanha

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

Importado 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 02/02/2021.

CCDS July 2017 Ver. 2.0

BUL_DDO_SOL_VPS_03

