



DDAVP[®]

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimido 0,1 mg

Comprimido 0,2 mg

APRESENTAÇÕES

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

DDAVP® 0,1 mg:

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:

acetato de desmopressina0,2 mg (equivalente a 0,178 mg de desmopressina)

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

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

¹CID 10- E23.2: Hipofunção e outros transtornos da hipófise – Diabetes insípido.

²CID 10 - F98.0: Outros transtornos comportamentais e emocionais com início habitualmente durante a infância ou a adolescência – Enurese de origem não orgânica.

³CID 10- R35: Poliúria.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 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 de capacidade de concentração renal superior aos outros 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 de terapia para a 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 Pt2):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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vasopressina e análogos.

Código ATC: H01B A02.

O acetato de desmopressina é um análogo sintético de um 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 em aumento do tempo de duração de ação e em ausência 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 osmolaridade sérica dentro da variação normal. A vasopressina aumenta a reabsorção de água pelos túbulos renais, acarretando um aumento da osmolaridade 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 osmolaridade urinária e diminuição da osmolaridade plasmática.

A solução de acetato de desmopressina é inativada pelo trato gastrointestinal quando administrada por via oral.

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%.

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

Características em grupos de paciente específicos: Dependendo do grau de dano renal, a área sob a curva (AUC) 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 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 requeiram tratamento com agentes diuréticos;
- Insuficiência renal moderada a severa (clearance de creatinina inferior a 50 mL/min);
- Hiponatremia;
- Hipersensibilidade à substância ativa (desmopressina) ou a qualquer componente da fórmula;
- Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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 (cefaleia, 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.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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

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/eletrólitos (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 a 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.

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.**

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.

O uso deste medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias conhecidas como indutoras da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), como por exemplo: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação 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 não tenha sido 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: 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 osmolaridade).

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

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

Interações com exames laboratoriais: Não há dados a respeito das interações de DDAVP® comprimido com exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DDAVP® comprimido deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 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.

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.

Características organolépticas:

- 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.

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 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 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 apropriado, 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 considerada poliúria noturna.

A dose inicial recomendada é de 0,1 mg ao deitar. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 relacionada a 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 no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

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, epistaxe, rash, dermatite alérgica, sudorese e urticária.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2876.0015

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.

Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, nº105, 12º andar

04571-900 - São Paulo - SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

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

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

Venda sob prescrição.

CCDS 2010/07 v.05

BUL_DDA_COM_VPS_05





DDAVP[®]

Laboratórios Ferring Ltda.
Solução injetável 4 mcg/mL

APRESENTAÇÃO:

Solução injetável de 4 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 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 a moderada)², doença de Von Willebrand tipo I³ e outras desordens hemorrágicas⁴.

¹CID E23.2: Hipofunção e outros transtornos da hipófise – Diabetes insípido

²CID D66: Deficiência hereditária do fator VIII

³CID D68.0: Outros defeitos da coagulação – Doença de Von Willebrand

⁴CID D68.9: 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 tratamento prolongado 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 quanto para a 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:

¹Harris AS. Clinical experience with desmopressin: efficacy and safety in central diabetes insipidus and other conditions. J Pediatr. 1989 Apr;114(4 Pt 2):711-8.

²De 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 em aumento do tempo de duração de ação e em ausência 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 osmolaridade sérica dentro da variação normal. A vasopressina aumenta a reabsorção de água pelos túbulos renais, acarretando um aumento da osmolaridade urinária e diminuição do fluxo urinário. Em pacientes com diabetes *insipidus* neuro-hipofisária, 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 osmolaridade urinária e diminuição da osmolaridade 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 mcg/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 a não inibição do citocromo P450, sistema de metabolização de medicamentos.

Excreção: O clearance total de desmopressina foi calculado como 7,6 L/h. A meia vida terminal é estimada em 2,8 h. 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 h.

Características em populações especiais

Comprometimento renal: Devem ser tomadas precauções em pacientes que apresentam insuficiência renal moderada ou severa.

Insuficiência hepática: Não houve estudos realizados com esta população. É improvável que desmopressina interaja com medicamentos que afetem o metabolismo hepático, pois a desmopressina demonstrou não sofrer metabolismo hepático significativo nos estudos *in vitro* realizados com microssomas 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

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

- Polidipsia habitual ou 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).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando DDAVP® solução injetável é prescrito, recomenda-se a manutenção do balanço hidroeletrólítico. 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 recaptação de serotonina, clorpromazina, carbamazepina e em caso de tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais.

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 diagnóstico, 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 em que a hemostasia prolongada é necessária, incluindo sangramento ativo no pós-operatório e varizes hemorrágicas em pacientes com cirrose.

Devido ao risco de desenvolver taquifilaxia após doses repetidas de desmopressina, terapias hemostáticas alternativas ao uso de desmopressina devem ser consideradas para situações em que é requerido prolongar a hemostasia (sangramento ativo por mais de 2-4 dias).

Atenção especial deve ser dada ao risco de retenção de água/hiponatremia. A ingestão de líquido deve ser restrita a 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 osmolaridade 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.

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

Após o início da comercialização do produto houve relatos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico em relação às injeções de DDAVP® solução injetável usadas para as indicações hematológicas, por isso devem ser tomadas considerações antes de usar a injeção de DDAVP® solução injetável em pacientes com fatores de risco ou histórico de trombose, doença cardiovascular aterosclerótica, doença cerebrovascular aterosclerótica ou angioplastia.

Precauções:

Disfunção severa da bexiga e sinais e sintomas de obstrução do trato urinário devem ser considerados antes de 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 no limite inferior da normalidade 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 os balanços de fluidos e eletrolítico devem ser cuidadosamente monitorados.

Deve-se ter atenção especial na administração de desmopressina em conjunto com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos ou de sódio. Em pacientes que realizam terapia crônica com estes medicamentos, DDAVP® solução injetável deve ser administrado após a confirmação do sódio basal normal.

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 a qualquer excipiente do produto.

Advertências e precauções para populações especiais

Pacientes idosos, pediátricos e pacientes com níveis de sódio sanguíneo no limite inferior da normalidade 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).

Devem-se tomar precauções quando o produto for utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada ou severa.

Devem ser tomadas precauções para evitar a redução de sódio no sangue, incluindo atenção cuidadosa à retenção de fluidos e monitoramento mais frequente do sódio sanguíneo, em caso de tratamento concomitante com medicamentos que são conhecidos por induzir a secreção inadequada de hormônio antidiurético, como antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, clorpromazina, carbamazepina e em caso de tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais.

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 publicados com número limitado de mulheres grávidas com diabetes *insipidus* (n=53), mulheres grávidas com complicações de sangramento (n=216) e mulheres grávidas com doença de von Willebrand (n=54) 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 às 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.

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.**

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 interromper a amamentação.

O uso deste medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

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

Este medicamento pode causar doping.

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, opioides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antidepressivos

tricíclicos, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), clorpromazina, carbamazepina e alguns antidiabéticos do grupo das sulfonilureias), pois o uso contínuo pode levar a um risco aumentado de retenção de fluidos/hiponatremia.

Não é provável que DDAVP® solução injetável interaja com medicamentos que afetem o metabolismo hepático, pois estudos *in vitro*, realizados com microssomas humanos, demonstraram que DDAVP® solução 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

O DDAVP® solução injetável deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C). Quando mantido nestas condições, permanece viável ao uso por 48 meses a partir da 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.

Características organolépticas/Aspecto físico: Ampola com líquido incolor com volume nominal de 1 mL.

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.

Necessário adquirir 10 agulhas, conforme via de administração:

- para administração intravenosa: 20 G - 24 G.
- para administração intramuscular: 22 G – 25 G.
- para administração subcutânea: 23 G – 27 G.

Necessário adquirir 10 agulhas de 18 G - 22 G para aspiração e preparo da solução para administração.

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 para 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 por via intramuscular e subcutânea):

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 osmolaridade.

Um consumo reduzido de água deve ser observado (vide item 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 procedimento invasivo 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 da dose 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 o 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, 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.

Posologia para populações especiais:

Insuficiência renal:

DDAVP® 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 hepática.

Populações pediátricas:

Tratamento de diabetes *insipidus* central:

Crianças acima de 1 ano de idade: 0,025 – 0,25mL (0,1 – 1 mcg) 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 mcg (0,0125 ml) é uma dose inicial adequada, e então a dose deve ser titulada de acordo com a diurese e com o estado eletrolítico do paciente.

Teste de capacidade de concentração renal:

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

Para crianças com menos de 1 ano de idade: 0,4 mcg (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 osmolaridade. 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 procedimento invasivo em pacientes com tempo de sangramento prolongado:

Ver posologia para adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo 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 cefaleia, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, rebaixamento de consciência, edema generalizado e, em casos graves, edema cerebral, 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® solução injetável conduzido em adultos para o tratamento de diabetes *insipidus* central e para indicações hematológicas (n=53), 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”. A 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 ($\geq 1/100$ e $< 1/10$),

rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e frequência desconhecida (frequência não pôde ser estabelecida com base nos dados disponíveis). A tabela a seguir 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	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
Desordens do sistema nervoso	Cefaleia ²	Tontura ²		Coma ¹ Perda de consciência ^{1,3} Encefalopatia hiponatremica ¹ Edema cerebral ^{1,3} Convulsões ¹
Desordens cardíacas	Taquicardia			Infarto do miocárdio ³ Angina <i>pectoris</i> ³ Dor no peito ³
Desordens vasculares	Rubor Hipotensão			Trombose venosa profunda ³ Acidente vascular cerebral ³ Trombose cerebral ³ Hipertensão ³
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais				Dispnéia Embolia pulmonar ³
Sistema gastrointestinal	Náusea ² Dor abdominal ¹			Vômito ²
Desordens de pele ou tecido subcutâneo				Erupção cutânea maculopapular 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

¹Reportado com hiponatremia.

²Reportado com ou sem hiponatremia.

³Reação reportada principalmente quando a indicação foi hematológica (doses elevadas).

⁴Reações adversas ao medicamento detectadas através de relato espontâneo (frequência desconhecida). As reações adversas ao medicamento são derivadas de experiências no período pós-comercialização com 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 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, rebaixamento de consciência, edema generalizado e, em casos graves, edema cerebral,

convulsões e coma. Náusea, 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® solução injetável na pós-comercialização incluindo reações alérgicas locais, como dispneia, eritema, edema generalizado ou local (periférico, facial), prurido, erupção cutânea e urticária. Reações mais sérias de hipersensibilidade como reação e choque anafilático, e reação e choque anafilático também foram reportadas com o uso de DDAVP® solução injetável. Reações alérgicas normalmente ocorrem rapidamente após a administração do medicamento e podem ocorrer após o primeiro uso ou após repetidas exposições ao DDAVP® solução injetável.

Foram relatados casos raros de trombose venosa profunda, desordem/acidente vascular cerebral, trombose cerebral, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, angina *pectoris* e dor no peito em pacientes tratados com desmopressina. Devido a fatores de confusão e a informações faltantes, a relação de causalidade destas reações com DDAVP® solução injetável não pôde 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 no limite inferior da normalidade 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

Registro: 1.2876.0015

Produzido por:

Rechon Life Science AB.

Limhamn, Suécia.

Ou

Ferring GmbH.

Kiel-Alemanha.

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.

Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, nº105, 12º andar

04571-900 - São Paulo - SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com

Venda sob prescrição.

CCDS 42657Ver. 3.0

BUL_DDA_INJ_VPS_08



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0504161149	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Harmonização do texto de bula segundo RDC 47/09 e RDC 60/12.)	NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg Spray nasal 0,1mg/ml Solução nasal 0,1 mg/ml Solução injetável 4mcg/ml Solução injetável 15mcg/ml
27/05/2015	0469779151	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VPS	Solução injetável 4mcg/ml
09/09/2015	0800697151	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg
11/03/2016	1351745167	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2011	295488/11-5	1472 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração nos cuidados de conservação	03/11/2015	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Spray nasal 0,1mg/ml
10/05/2016	1719827165	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2011	295488/11-5	1472 - MEDICAMENTO NOVO –Alteração nos cuidados de conservação	03/11/2015	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Spray nasal 0,1mg/ml

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/02/2017	0264225175	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg Spray nasal 0,1mg/ml Solução nasal 0,1 mg/ml Solução injetável 4mcg/ml Solução injetável 15mcg/ml
22/12/2017	2313233177	10451 - MEDICAMENTONOV O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4.Contraindicações 6.Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml Solução injetável 15mcg/ml
							9. Reações adversas	VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg Spray nasal 0,1mg/ml Solução nasal 0,1 mg/ml Solução injetável 4mcg/ml Solução injetável 15mcg/ml
							Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml
02/02/2021	0428509213	10451 - MEDICAMENTONOV O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg Spray nasal 0,1mg/ml Solução nasal 0,1 mg/ml Solução injetável 4mcg/ml Solução injetável 15mcg/ml

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml
26/09/2022	4745388225	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml
			NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg
			NA	NA	NA	NA	Todos os itens	VP/VPS	Solução injetável 15mcg/ml
			10/07/2020	2230005/20-8	10528 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação	10/07/2020	Todos os itens	VP/VPS	Spray nasal 0,1mg/ml
			15/07/2022	4433849/22-7	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	22/08/2022	Todos os itens	VP/VPS	Solução nasal 0,1 mg/ml
29/02/2024	0248106244	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-Apresentações - Composição 4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções 7.Cuidados de conservação do medicamento - Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			NA	NA	NA	NA	- Apresentações 3.Características Farmacológicas 4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções 7.Cuidados de conservação do medicamento 9.Reações adversas - Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml
27/08/2024	1177726246	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg
			NA	NA	NA	NA	5.Advertências e Precauções 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e Modo de usar 9.Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml
12/2025	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5.Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimidos 0,1mg e 0,2mg
							8.Posologia e Modo de usar	VP/VPS	Solução injetável 4mcg/ml

NA = Não Aplicável