

acetato de desmopressina**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 AO PACIENTE:

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O DDAVP® é destinado para:

- Tratamento de Diabetes *insipidus* central;
- Teste de capacidade da concentração renal; e
- Tratamento de Hemofilia A (leve a moderada), doença de von Willebrand tipo I e outras desordens hemorrágicas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

DDAVP® é uma medicação antidiurética, que reduz a eliminação de água do organismo.

DDAVP® atua sobre os rins suprindo a deficiência de vasopressina natural, substância produzida por uma glândula do organismo chamada hipófise. Altas doses de desmopressina através da solução injetável auxiliam nos processos de coagulação sanguínea.

A ação de DDAVP® solução injetável é iniciada em cerca de 60 minutos, após dose de 0,3 mcg/kg de peso corpóreo e a duração do efeito é de cerca de 8 a 12 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

DDAVP® solução injetável não deve ser utilizado caso a resposta para uma das perguntas a seguir for “SIM”:

- Você possui histórico de angina instável (dor no peito devido à diminuição do oxigênio no músculo do coração), insuficiência cardíaca (termo médico dado quando o coração não consegue manter as necessidades circulatórias do organismo) e outras condições que requeiram tratamento com agentes diuréticos (medicamentos que atuam no rim aumentando o volume e o grau de diluição da urina)?
- Você está com a quantidade de sódio no sangue abaixo do normal?
- Você possui hipersensibilidade (alergia) à desmopressina ou a qualquer componente da fórmula?
- Você possui doença de von Willebrand tipo IIB (distúrbio da coagulação do sangue)?
- Você possui polidipsia habitual ou psicogênica (sensação de muita sede, acompanhada por produção de grande quantidade de urina)?
- Você possui Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH)?

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Quando DDAVP® é prescrito, recomenda-se a manutenção do balanço hidroeletrólítico. O tratamento sem a concomitante redução da ingestão de líquidos pode levar a um aumento da retenção de líquidos ou à diminuição dos níveis de sódio no sangue, 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 a 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 (impedir sangramentos): Os benefícios do uso de desmopressina em conjunto com outras terapias hemostáticas devem ser cuidadosamente avaliados em situações nas quais a hemostasia é necessária, incluindo sangramento ativo no pós-operatório e sangramento de varizes em pacientes com cirrose.

Deve-se ter atenção especial ao risco de retenção hídrica/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 de sódio no sangue abaixo de 130 mmol/L ou osmolaridade plasmática (quantidade de uma substância que foi dissolvida) abaixo de 270 mOsm/kg de peso corpóreo, a ingestão de líquidos deve ser reduzida drasticamente e a administração de DDAVP® deve ser interrompida. DDAVP® não leva à redução do tempo de sangramento em caso de trombocitopenia (sinônimo de plaquetopenia, que é a redução do número de plaquetas no sangue). 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). Devem ser tomadas medidas para evitar a sobrecarga de fluidos nos pacientes que realizam tratamento com agentes 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 na micção devem ser considerados 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 de sódio no sangue no limite inferior da normalidade apresentam um risco elevado de hiponatremia. O tratamento com DDAVP® 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 os balanços 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 realizam terapia crônica com estes medicamentos, DDAVP® deve ser administrado apenas após a confirmação de que os níveis de sódio no sangue estão normais. Precauções devem ser tomadas em pacientes com insuficiência renal moderada a severa (clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min).

DDAVP® 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® 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 (redução da função dos rins) 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 recaptção de serotonina, clorpromazina, carbamazepina e em caso de tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas:

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez:

Estudos limitados com mulheres grávidas que possuem diabetes *insipidus*, e com mulheres grávidas com complicações de sangramento, 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 prejudiciais na gravidez, desenvolvimento fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. Deve-se ter cuidado 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* demonstraram que não há transporte de desmopressina pela placenta para o feto quando administrada em concentração terapêutica correspondente à dose recomendada.

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 considerada menor do que a necessária para influenciar na diurese. Portanto, não se considera necessário que a amamentação seja interrompida.

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.

Interações com exames laboratoriais: Não há dados a respeito das interações de DDAVP® com exames laboratoriais. **Este medicamento pode causar doping.**

Interações medicamentosas:

Deve-se ter atenção especial quando desmopressina é administrada junto com outros medicamentos que afetem a homeostase de fluidos e/ou de sódio, por exemplo, opioides, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (tais como citalopram, escitalopram e fluoxetina), antidepressivos tricíclicos (tais como amitriptilina, nortriptilina e clomipramina), anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) (tais como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol e diclofenaco), clorpromazina, carbamazepina e alguns antidiabéticos de grupo das sulfonilureias, pois o uso contínuo pode levar a um risco aumentado de retenção de fluidos/hiponatremia. Não é provável que DDAVP® interaja com medicamentos que afetem o metabolismo hepático, pois estudos in vitro, realizados com microsomas humanos, demonstraram que DDAVP® não sofre metabolização significativa pelo fígado. 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® solução injetável com alimentos. O álcool pode diminuir a resposta antidiurética de DDAVP® solução injetável.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O DDAVP® solução injetável deve ser armazenado em geladeira (entre 2°C e 8°C).

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**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.

Posologia adultos: 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 os volumes de urina e sódio sérico.

Dose habitual para adultos: 0,25 a 1 mL (1 a 4 mcg) 1 a 2 vezes ao dia.

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 medida de osmolaridade. Um consumo

reduzido de líquidos deve ser observado.

Controle terapêutico do sangramento (Hemofilia A leve a moderada e von Willebrand tipo I) ou como profilaxia de sangramento antes de um procedimento invasivo:

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 for 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 deve ser complementado com o uso do fator VIII concentrado. O tratamento de pacientes com hemofilia deve ser conduzido de acordo com os resultados laboratoriais de coagulação sanguínea de cada paciente. A concentração de VIII:C deve ser monitorada regularmente, uma vez que em alguns casos tem se observado que com doses repetidas, o efeito se reduz. Além disso, deve-se monitorar a pressão sanguínea. Determinação dos fatores de coagulação e tempo de sangramento antes do tratamento com DDAVP®: níveis plasmáticos de VIII:C e vWF:Ag aumentam consideravelmente após a administração de desmopressina. No entanto, não foi possível estabelecer nenhuma correlação entre as concentrações plasmáticas desses fatores e o tempo de sangramento, tanto antes quanto após a desmopressina. O efeito da desmopressina no tempo de sangramento deve, 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.

População pediátrica:

Tratamento de diabetes insipidus central:

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

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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Casa ocorra esquecimento de administração, entrar em contato com o médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Resumo do perfil de segurança:

A reação adversa mais comumente reportada de DDAVP® no período de pós-comercialização é hiponatremia (diminuição da quantidade de sódio no sangue). A hiponatremia pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação hídrica (por alta absorção de fluidos/ líquidos), 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®.

A lista 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, 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 lista abaixo mostra as reações adversas reportadas, classificadas de acordo com sua frequência e sistemas corporais.

A lista a seguir mostra a frequência das reações adversas reportadas do medicamento, incluindo a etapa de estudos clínicos, literatura e relatos espontâneos, organizadas por frequência e organizadas pelo sistema de classificação de órgãos do MedDRA.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

- Desordens do sistema nervoso: dor de cabeça²
- Desordens cardíacas: taquicardia
- Desordens vasculares: rubor, hipotensão (pressão baixa)
- Sistema gastrointestinal: náusea², dor abdominal¹
- Desordens gerais ou no local da administração: fadiga

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

- Desordens do sistema nervoso: tontura²

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Desordens nutricionais ou do metabolismo: hiponatremia

Frequência desconhecida⁴ (frequência não pôde ser estabelecida com base nos dados disponíveis)

- Desordens do sistema imune: reação de hipersensibilidade incluindo reação anafilática e outras condições alérgicas sérias
- Desordens nutricionais ou do metabolismo: intoxicação hídrica¹, aumento de peso¹
- Desordens psiquiátricas: confusão mental¹
- Desordens do sistema nervoso: coma¹, perda de consciência^{1,3}, encefalopatia hiponatrêmica¹, edema cerebral^{1,3}, convulsões¹
- Desordens cardíacas: infarto do miocárdio³, angina *pectoris*³, dor no peito³
- Desordens vasculares: trombose venosa profunda³, acidente vascular cerebral (derrame)³, trombose cerebral³, hipertensão (pressão alta)³
- Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: dispneia, embolia pulmonar³
- Sistema gastrointestinal: vômito²
- Desordens de pele ou tecido subcutâneo: erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, urticária, eritema, prurido e erupção cutânea
- Desordens gerais ou no local da administração: edemas locais ou generalizados² (periféricos ou faciais), reações no local da aplicação, incluindo inchaço, dor, extravasamento, eritema, hematomas e nódulos, calafrios³, mal-estar¹

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 relato espontâneo (frequência desconhecida). As reações adversas ao medicamento são derivadas de experiências no período pós-comercialização com DDAVP® 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 hídrica, 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, 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 a correção rápida deve ser evitada para reduzir o risco de maiores complicações.

Reações de hipersensibilidade foram relatadas com o uso de DDAVP® na pós-comercialização incluindo reações alérgicas locais, como dispneia, eritema, edema generalizado ou local (periférico e 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®. Reações alérgicas normalmente ocorrem rapidamente após a administração do medicamento, e podem ocorrer após o primeiro uso ou após repetidas exposições ao DDAVP®.

Foram relatados casos raros de trombose venosa profunda, desordem/acidente vascular cerebral (derrame), 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® 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 de sódio no sangue no limite inferior da normalidade podem apresentar um risco elevado de desenvolver hiponatremia (diminuição da quantidade de sódio no sangue).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM UTILIZAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

O excesso de DDAVP® pode causar duração prolongada dos efeitos do medicamento com um maior risco de retenção de água e hiponatremia (diminuição da quantidade de sódio no sangue).

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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, nº 105, 12º andar
04571-900 – São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

Produzido por:

Rechon Life Science AB.
Limhamn, Suécia.
Ou
Ferring GmbH.
Kiel, Alemanha.

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

Venda sob prescrição.

CCDS 42657 Ver. 3.0
BUL_DDA_INJ_VP_08

