

# DDAVP<sup>®</sup>

acetato de desmopressina

## Apresentações e Formas Farmacêuticas:

- DDAVP<sup>®</sup> Comprimidos: 0,1 mg ou 0,2 mg de acetato de desmopressina. Disponíveis em frascos com 30 comprimidos. (VIA ORAL)
- DDAVP<sup>®</sup> Spray Nasal: solução nasal de acetato de desmopressina 0,1 mg/ml. Disponível em frascos com pulverizador, contendo 2,5 ou 5,0 ml de solução correspondente a 25 e 50 doses de 10 mcg, respectivamente. (VIA INTRANASAL)
- DDAVP<sup>®</sup> Solução Nasal: solução nasal de acetato de desmopressina 0,1 mg/ml. Disponível em frascos contendo 2,5 ml de solução correspondente a 25 doses de 10 mcg. Cada frasco vem acompanhado de dois túbulos calibrados. (VIA INTRANASAL)

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### Composição:

Cada comprimido contém:

#### Ingredientes ativos:

acetato de desmopressina .....0,1 mg ou 0,2 mg

#### Ingredientes inativos:

lactose, estearato de magnésio, amido de batata e povidona.

Cada ml de spray nasal contém:

#### Ingredientes ativos:

acetato de desmopressina .....0,1 mg

#### Ingredientes inativos:

cloreto de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio e água purificada.

Cada ml de solução nasal contém:

#### Ingredientes ativos:

acetato de desmopressina .....0,1 mg

#### Ingredientes inativos:

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### Como este medicamento funciona?

DDAVP<sup>®</sup> é uma medicação antidiurética que reduz a eliminação de água do organismo.

Todas as apresentações de DDAVP<sup>®</sup> atuam sobre os rins suprindo a deficiência de vasopressina natural, substância produzida por uma glândula do organismo chamada hipófise.

### Por que este medicamento foi indicado?

Cada apresentação de DDAVP<sup>®</sup> é prescrita para as seguintes indicações:

#### DDAVP<sup>®</sup> comprimidos:

- Diabetes insipidus central (doença em que o paciente excreta grandes quantidades de urina muito diluída, mesmo com a diminuição da ingestão de líquidos, pois, o rim é incapaz de concentrar a urina devido a deficiência do hormônio antidiurético, que é a vasopressina, ou pela falta de sensibilidade dos rins a este hormônio);
- Enurese noturna primária (perda involuntária da urina durante o sono, numa idade em que já deveria estar presente o controle urinário, sem ter um período prolongado de interrupção) em crianças com cinco anos ou mais com capacidade normal de concentrar a urina; e
- Noctúria (eliminação de volume normal de urina durante o sono, a produção de urina excede a capacidade da bexiga) em adultos.

**DDAVP® spray nasal:**

- Diabetes insipidus central; e
- Teste de capacidade de concentração renal.

**DDAVP® solução nasal:**

- Diabetes insipidus central;
- Poliúria (eliminação excessiva de urina) / polidipsia (sede excessiva) pós-hipofisectomia;
- Diagnóstico de diabetes insipidus central; e
- Teste de função renal.

**Quando não devo usar este medicamento?****Contraindicações:**

Este medicamento não deve ser utilizado caso a resposta para algumas das perguntas a seguir for “SIM”:

- Você possui insuficiência cardíaca e outras condições que requerem tratamento com agentes diuréticos?
- Você está com a quantidade de sódio no sangue abaixo do normal?
- Você possui insuficiência renal moderada a severa?
- Você possui síndrome de secreção inapropriada de HAD (hormônio antidiurético)?
- Você possui risco de aumento na pressão intracraniana?
- Você possui hipersensibilidade à desmopressina ou a qualquer componente da fórmula?

**Advertências:**

- O efeito na fertilidade humana não é conhecido. A segurança do uso de DDAVP® durante a gravidez não foi estabelecida. No entanto, a droga tem sido utilizada durante a gravidez sem efeito adverso para a mãe ou para o feto.
- Em doses terapêuticas, sabe-se que a desmopressina é transferida para o leite materno, porém considera-se improvável qualquer risco à criança.
- A dose de DDAVP® para crianças com diabetes insipidus deve ser cuidadosamente ajustada, de acordo com as necessidades e tolerância do paciente. O uso de DDAVP® em recém-nascidos e crianças requer cuidadosa restrição da ingestão de líquidos.
- DDAVP® não possui efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

**Precauções:**

Precauções para prevenir o excesso de fluido devem ser tomadas nos seguintes casos:

- Pacientes muito jovens e idosos.
- Condições caracterizadas por desequilíbrio dos líquidos orgânicos.
- Pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana.
- 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 seguindo estritamente a orientação do médico. O controle inadequado poderá resultar em consequências danosas para o organismo decorrentes do excesso ou da carência de água. O médico deverá ser informado sempre que alterações neste equilíbrio estiverem ocorrendo. A falta ou excesso de urina são sinais de que o equilíbrio está inadequado.
- Para o tratamento de enurese noturna primária, o consumo de líquidos deve ser limitado ao mínimo possível durante o período de uma hora antes da administração até 8 horas após a administração.
- O teste de capacidade de concentração renal realizado em crianças abaixo de 1 ano de idade deve ser realizado sob supervisão cuidadosa em hospital.
- **Cuidados especiais:** 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. 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.

- Mudanças na mucosa nasal, como edema, ou outras doenças podem causar erro, absorção insuficiente e, nestes casos, DDAVP<sup>®</sup> por via intranasal não deverá ser usado.

- Quando DDAVP<sup>®</sup> spray nasal for prescrito recomenda-se os seguintes cuidados:

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.

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.**

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO”.**

**“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE”.**

**Como devo usar este medicamento?**

**DDAVP<sup>®</sup> comprimidos:**

**Aspecto físico**

DDAVP<sup>®</sup> comprimidos 0,1 mg: comprimidos branco, oval, convexo com um único sulco, com a inscrição de “0,1”.

DDAVP<sup>®</sup> comprimidos 0,2 mg: comprimidos branco, redondo, convexo com um único sulco, com a inscrição de “0,2”.

**Características organolépticas**

Vide **Aspecto físico**.

DDAVP<sup>®</sup> comprimidos 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 portanto pode influenciar o efeito da desmopressina.

**Posologia:**

- **Diabetes insipidus central:** 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 adequada inicial é de 0,2 mg ao deitar-se. Caso necessário, o médico pode aumentar a dose. A necessidade de continuidade do tratamento deve ser reavaliada após, um período médio de pelo menos 1 semana sem tratamento com DDAVP<sup>®</sup>. A restrição de líquidos deve ser observada.

- **Noctúria:** Uma dose adequada inicial é de 0,1 mg ao deitar-se. Se esta não for suficientemente efetiva após uma semana, a dose pode ser aumentada para até 0,2 mg, e subsequentemente 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, então 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<sup>®</sup> spray nasal:**

**Aspecto físico**

Frasco de vidro âmbar equipado com um conjunto de bomba de pré-compressão, incluindo-se bomba, aplicador nasal e tampa protetora, contém solução transparente incolor. Volume nominal de 2,5 ml ou 5,0 ml.

### Características organolépticas

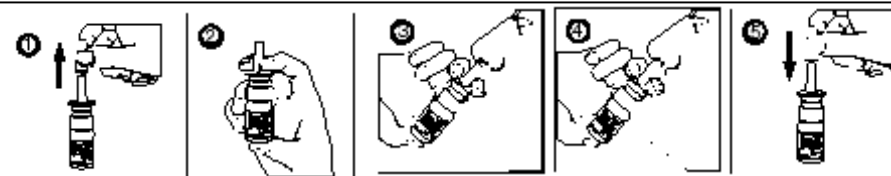
Vide **Aspecto físico**.

Antes de usar DDAVP<sup>®</sup> spray nasal pela primeira vez, a válvula deve ser pressionada 4 vezes, ou até que um jato homogêneo seja obtido. Caso DDAVP<sup>®</sup> 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.

**Importante:** o final do tubo que está dentro do frasco deve estar sempre mergulhado no líquido ao utilizar o spray.

### Procedimento:

1. Remova a tampa protetora do aplicador;
2. Segure o frasco de modo que o dedo polegar fique apoiado na sua base e o aplicador fique entre os dedos indicador e médio;
3. Incline a cabeça para trás levemente. Insira o aplicador nasal em uma das narinas. Prenda a respiração quando administrar a dose;
4. Se for prescrita mais de uma dose, repita a aplicação na outra narina. Use as narinas alternadamente para cada dose adicional;
5. Recoloque a tampa protetora. Sempre armazene o frasco em pé.



### 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 média diária 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 média diária é de 10 mcg 1 a 2 vezes ao dia.

- **Teste de capacidade de concentração renal:** A dose habitual para adultos é de 40 mcg. Para crianças acima de 1 ano, a dose é de 10 a 20 mcg. Para crianças abaixo de 1 ano, a dose é 10 mcg. Após a administração de DDAVP<sup>®</sup>, qualquer possível urina dentro de uma hora é descartada. Durante as próximas 8 horas, duas porções de urina são coletadas para a medida de osmolalidade. Uma ingestão restrita de água deve ser observada. O nível de referência para osmolalidade normal da urina após a administração de DDAVP<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> solução nasal:

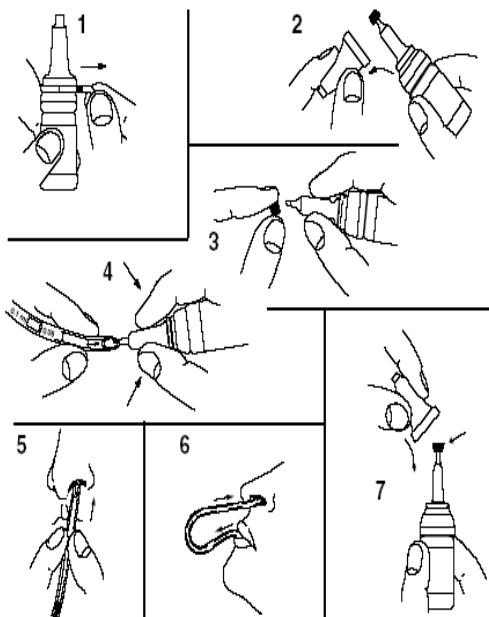
#### Aspecto físico

Frasco conta-gotas de vidro âmbar com solução clara e incolor e túbulo plástico graduado.

### Características organolépticas

Vide **Aspecto físico**.

## Procedimento:



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. A marca não numerada entre a extremidade do túbulo e a marca de 0,05 corresponde a aproximadamente 0,025 ml. 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, sobre 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:

Usualmente:

Adultos: 0,1 a 0,2 ml (10 a 20 mcg) diariamente, em dose única ou em duas doses diárias.

Crianças (3 meses a 12 anos): 0,05 a 0,1 ml (5 a 10 mcg) 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 função renal:** Em adultos e crianças com a função renal normal, espera-se atingir concentrações urinárias acima de 700 mOsm/Kg em 5 a 9 horas após a administração de DDAVP® intranasal de 40 mcg para adultos e 20 mcg para crianças acima de 1 ano de idade e 10 mcg para crianças abaixo de 1 ano de idade.

Em recém-nascidos normais, concentração urinária de 600 mOsm/Kg deve ser obtida nas 5 horas seguintes à administração. Os recém-nascidos devem receber 10 mcg de DDAVP® intranasal e ter a ingestão de líquidos nas duas refeições seguintes à administração restrita a 50% da ingestão habitual, de modo a evitar sobrecarga hídrica.

Qualquer urina excretada na primeira hora após a administração de DDAVP®, deve ser descartada; após 8 horas da administração, deve-se coletar duas porções da urina para teste de osmolalidade. Deve-se reduzir o consumo de líquidos.

**“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”.**

**“NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO”.**

**Quais os males que este medicamento pode causar?**

Uma pequena porcentagem de pacientes tratados podem apresentar dor de cabeça, fadiga, náusea e dor de estômago. Tratamento sem a restrição concomitante da ingestão de líquidos pode levar à retenção de água acompanhados de redução do sódio sérico, ganho de peso e, em casos mais sérios convulsões.

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Em caso de o paciente tomar uma dose maior do que a recomendada pelo médico, entrar em contato com o médico o mais rápido possível.

Os sintomas da superdosagem são: dor de cabeça, náusea, retenção de líquidos, hiponatremia, oligúria, convulsões e edema pulmonar.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

Não tomar este medicamento após a data de validade escrita na embalagem.

DDAVP<sup>®</sup> comprimidos e DDAVP<sup>®</sup> spray nasal devem ser conservados em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C para comprimidos e 25°C para o spray nasal), quando mantido nestas condições permanecem viáveis ao uso por 2 anos a partir da sua data de fabricação expressa no cartucho. DDAVP<sup>®</sup> comprimidos é sensível a umidade, desta forma, o frasco deve ser firmemente fechado e o dessecador deve ser mantido no seu interior.

DDAVP<sup>®</sup> solução nasal devem ser conservados sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) quando mantido nestas condições permanecem viáveis ao uso por 3 anos a partir da sua data de fabricação expressa no cartucho.

Após a abertura do frasco de DDAVP<sup>®</sup> solução nasal e spray nasal, o produto permanece estável por 2 meses.

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

**Características farmacológicas**

**Propriedades farmacodinâmicas:**

O acetato de desmopressina é um análogo sintético do hormônio natural, a arginina vasopressina (hormônio antidiurético). O acetato de desmopressina é quimicamente designado como monoacetato triidratado de 1-(ácido 3-mercaptopropiônico)-8-D-arginina vasopressina.

DDAVP<sup>®</sup> é um hormônio antidiurético sintético. Um mililitro (0,1 mg) da solução de DDAVP<sup>®</sup> possui uma atividade antidiurética de cerca de 400 U.I.

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 modificação estrutural da vasopressina em desmopressina resulta na redução das propriedades vasopressoras e de contração da musculatura lisa, quando comparada à vasopressina e lipressina. 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. 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. Em crianças, a

administração intranasal de desmopressina não altera as concentrações do hormônio de crescimento, da prolactina ou do hormônio luteinizante.

A administração de desmopressina a 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.

### **Propriedades farmacocinéticas:**

A biodisponibilidade após a administração oral de desmopressina varia entre 0,08 e 0,16%. O uso concomitante com alimento diminui a taxa de biodisponibilidade e a taxa de absorção em cerca de 40%.

A concentração plasmática máxima é atingida após 1 a 1 hora e meia. A concentração máxima e a ASC (área sob a curva) não aumentam a proporção da dose administrada. O volume de distribuição é de 0,2 a 0,3 l/Kg.

A desmopressina não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. A meia-vida de eliminação da desmopressina é em torno de 2 a 3 horas.

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

A distribuição da desmopressina não está totalmente elucidada. Após administração intravenosa de 2 a 3 mcg de acetato de desmopressina em pacientes com diabetes insipidus neuro-hipofisário, as concentrações plasmáticas declinam de modo bifásico com meias-vidas médias de 7,8 e 75,5 minutos, nas fases rápida e lenta respectivamente.

Após a administração intranasal de doses usuais de acetato de desmopressina em pacientes com diabetes insipidus neuro-hipofisário, o efeito antidiurético ocorre em 1 hora, com pico em 1 a 5 horas, persistindo por 8 a 20 horas, seguido de uma queda abrupta durante um período subsequente de 60 a 90 minutos. A duração de ação de uma dose específica é variável entre os indivíduos. A duração de ação relativamente prolongada da desmopressina pode ocorrer pela inativação enzimática mais lenta da desmopressina em relação à vasopressina, ou do sequestro da desmopressina em determinado compartimento.

Uma dosagem entre 10 a 20 mcg produz um efeito antidiurético durante 8 a 12 horas.

O metabolismo da desmopressina é desconhecido; aparentemente, a desmopressina não é degradada por aminopeptidases. A desmopressina é principalmente excretada pela urina.

### **Resultados de eficácia:**

Estudos comprovam que:

- A eficácia e segurança de DDAVP<sup>®</sup> (acetato de desmopressina) no tratamento de diabetes insipidus central é satisfatória 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<sup>®</sup> 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.<sup>1,2,3</sup>

- A desmopressina tem sido utilizada para diagnosticar, por aproximadamente 10 anos, 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.<sup>4</sup>

- 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.<sup>5</sup>

- A desmopressina reduz a diurese noturna sendo uma forma eficaz para a terapia de noctúria.<sup>6</sup>

## Referências bibliográficas:

<sup>1</sup>Robinson A.G., DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. New England Journal of Medicine, 1976.

<sup>2</sup>Edwards C.R.W., et al. Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: Clinic and Laboratorial Studies. British Medical Journal, 1973.

<sup>3</sup>Seif S.M., et al., DDAVP: (1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) treatment of central diabetes insipidus – mechanism of prolonged antidiuresis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1978.

<sup>4</sup>Harris A., Clinical experience with desmopressin: efficacy and safety in central diabetes insipidus and other conditions. The Journal of Pediatrics, 1989.

<sup>5</sup> Seth L. Schulamn; Arthur Stokes; Phyllis M. Salzman. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. The journal of urology, 2001.

<sup>6</sup> A. Mattiasson; P. Abrams; P van Kerrebroeck; S. Walters; J. Weiss. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. BJU International. 2002.

## Indicações

### DDAVP® comprimidos:

- Diabetes insipidus central;
- Enurese noturna primária em crianças com cinco anos ou mais com capacidade normal de concentrar a urina; e
- Noctúria em adultos.

### DDAVP® spray nasal:

- Diabetes insipidus central; e
- Teste de capacidade de concentração renal.

### DDAVP® solução nasal:

- Diabetes insipidus central;
- Poliúria/polidipsia pós-hipofisectomia;
- Diagnóstico de diabetes insipidus central; e
- Teste de função renal.

## Contraindicações

### Gerais:

DDAVP® não pode ser usado nos casos de:

- Polidipsia habitual e psicogênica;
- Insuficiência cardíaca e outras condições que requerem tratamento com agentes diuréticos;
- Insuficiência renal moderada a severa (“clearance” de creatinina inferior a 50 ml/min);
- Síndrome de secreção inapropriada de HAD (SSIHAD);
- Hiponatremia;
- Pacientes com risco de aumento na pressão intracraniana e
- Hipersensibilidade a desmopressina ou a qualquer componente da fórmula.

## Modo de usar

### DDAVP® comprimidos:

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 portanto pode influenciar o efeito da desmopressina.

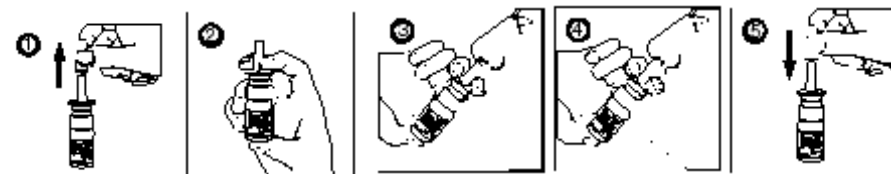
### DDAVP® spray nasal:

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.

Importante: o final do tubo que está dentro do frasco deve estar sempre mergulhado no líquido ao utilizar o spray.

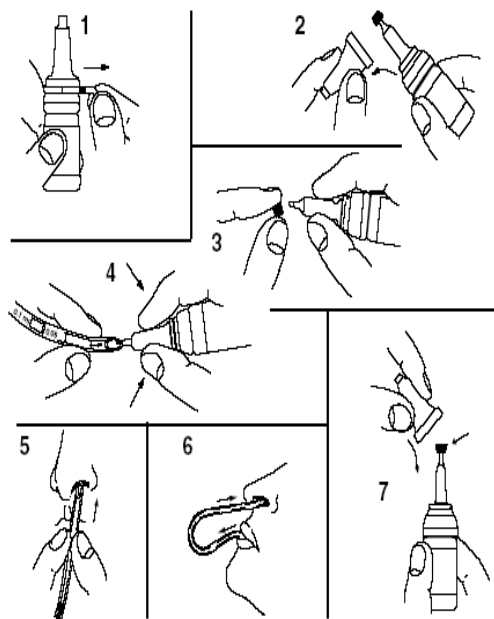
### Procedimento:

1. Remova a tampa protetora do aplicador;
2. Segure o frasco de modo que o dedo polegar fique apoiado na sua base e o aplicador fique entre os dedos indicador e médio;
3. Incline a cabeça para trás levemente. Insira o aplicador nasal em uma das narinas. Prenda a respiração quando administrar a dose;
4. Se for prescrita mais de uma dose, repita a aplicação na outra narina. Use as narinas alternadamente para cada dose adicional;
5. Recoloque a tampa protetora. Sempre armazene o frasco em pé.



### DDAVP® solução nasal:

#### Procedimento:



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. A marca não numerada entre a extremidade do túbulo e a marca de 0,05 corresponde a aproximadamente 0,025 ml. 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, sobre 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:

#### DDAVP® comprimidos:

- **Diabetes insipidus central:** 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 adequada inicial é de 0,2 mg ao deitar-se. Caso necessário, o médico pode aumentar a dose. A necessidade de continuidade do tratamento deve ser reavaliada após, um período médio de pelo menos 1 semana sem tratamento com DDAVP®. A restrição de líquidos deve ser observada.
- **Noctúria:** Uma dose adequada inicial é de 0,1 mg ao deitar-se. Se esta não for suficientemente efetiva após uma semana, a dose pode ser aumentada para até 0,2 mg, e subsequentemente 0,4 mg em doses progressivas semanais. A restrição fluídica 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, então 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<sup>®</sup> spray nasal:**

**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 média diária 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. Aproximadamente um terço dos pacientes podem ser tratados com uma única dose diária. Para crianças a dose média diária é de 10 mcg 1 a 2 vezes ao dia.

- **Teste de capacidade de concentração renal:** A dose habitual para adultos é de 40 mcg. Para crianças acima de 1 ano, a dose é de 10 a 20 mcg. Para crianças abaixo de 1 ano, a dose é 10 mcg. Após a administração de DDAVP<sup>®</sup>, qualquer possível urina dentro de uma hora é descartada. Durante as próximas 8 horas, duas porções de urina são coletadas para a medida de osmolalidade. Uma ingestão restrita de água deve ser observada. O nível de referência para osmolalidade normal da urina após a administração de DDAVP<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> solução nasal:**

**Uma marca no túbulo plástico (0,05 ml) corresponde a 5 mcg de acetato de desmopressina.**

- **Tratamento do diabetes insipidus central:** Ao instituir-se a terapêutica com DDAVP<sup>®</sup> deve-se suspender a medicação em uso e estabelecer poliúria e polidipsia basais. A poliúria estável é usada como parâmetro para determinar a magnitude e duração da resposta à medicação.

Nos casos de menor gravidade, uma carga hídrica prévia pode ser desejável para estabelecer um fluxo urinário adequado. Quando a osmolalidade urinária atingir um platô no nível inferior (na maioria dos casos em menor que 100 mOsm/Kg), a primeira dose intranasal de DDAVP<sup>®</sup> é administrada.

Uma amostra de urina é obtida 2 horas após a administração de DDAVP<sup>®</sup> e, a seguir, de hora em hora. Mede-se o volume e a osmolalidade de cada amostra. Quando o paciente atingir a osmolalidade e o fluxo urinário basais, o efeito do medicamento cessou e a próxima dose de DDAVP<sup>®</sup> é administrada. O ciclo é repetido até que o paciente atinja condição estável.

A dose de DDAVP<sup>®</sup> deve ser individualizada e ajustada de acordo com o padrão de resposta diurna. A resposta deve ser estimada sob dois parâmetros: duração do sono e “turnover” de água adequado, não excessivo.

#### **- Dose terapêutica média usual:**

Adultos: 0,1 a 0,2 ml (10 a 20 mcg) diariamente, em dose única ou em duas doses diárias.

Crianças (3 meses a 12 anos): 0,05 a 0,1 ml (5 a 10 mcg) diariamente, em dose única ou em duas doses.

As doses matinais e noturnas devem ser ajustadas separadamente para um adequado ritmo diurno do “turnover” hídrico. Aproximadamente um quarto a um terço dos pacientes podem ser controlados recebendo uma dose única diária intranasal de DDAVP<sup>®</sup>. Os pacientes devem ser cuidadosamente instruídos sobre a adequada técnica de administração intranasal, para a obtenção de resultados adequados. A droga deve ser depositada na parte superior da cavidade nasal, a fim de evitar a passagem para a orofaringe.

- **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 10-20 mcg de solução nasal de DDAVP<sup>®</sup>, 1-2 vezes ao dia. Para crianças: 5-10 mcg, 1-2 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 função 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, deve ser descartada; após 8 horas da administração, deve-se coletar duas porções da urina para teste de osmolalidade. Deve-se reduzir o consumo de líquidos.

### **Advertências**

- Não foram realizados estudos crônicos em animais para avaliar o potencial carcinogênico de DDAVP<sup>®</sup>.

- O efeito na fertilidade humana não é conhecido. A segurança do uso de DDAVP<sup>®</sup> durante a gravidez não foi estabelecida. Estudos com animais, não apresentaram evidências de prejuízo ao feto atribuídas ao DDAVP<sup>®</sup>. Não há estudos adequados e bem controlados com DDAVP<sup>®</sup> em mulheres grávidas. No entanto, a droga tem sido utilizada durante a gravidez sem efeito adverso para a mãe ou para o feto. Embora, ao contrário das preparações contendo hormônios naturais não há relatos de ação uterotônica com doses antidiuréticas usuais de DDAVP<sup>®</sup>, o médico deve ponderar o benefício terapêutico esperado contra o risco potencial.

- Resultados obtidos pela análise do leite materno de mulheres que receberam altas doses de desmopressina (300 mcg intranasal), indicam que a desmopressina é transferida para o leite materno, porém a quantidade de desmopressina que pode ser transferida à criança é muito pequena e provavelmente é inferior a quantidade necessária para influenciar na diurese, assim, em doses terapêuticas, sabe-se que a desmopressina é transferida para o leite materno, porém considera-se improvável qualquer risco à criança.

- A dose de DDAVP<sup>®</sup> para crianças com diabetes insipidus deve ser cuidadosamente ajustada, de acordo com as necessidades e tolerâncias do paciente.

Em crianças muito novas, deve-se ter cuidado especial para evitar o risco de um decréscimo acentuado da osmolalidade plasmática, que pode resultar em convulsões. O uso de DDAVP<sup>®</sup> em recém-nascidos e crianças requer cuidadosa restrição da ingestão de líquidos, de modo a prevenir possível hiponatremia e intoxicação hídrica.

- Pacientes idosos, pacientes com um baixo nível de sódio sanguíneo e pacientes com volume urinário elevado em 24 horas (acima de 2,8 a 3 litros) possuem maior risco de hiponatremia.

- DDAVP<sup>®</sup> não possui efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### **Precauções**

Precauções para prevenir o excesso de fluído devem ser tomadas no caso de:

- Pacientes muito jovens e idosos.

- Condições caracterizadas por desequilíbrio eletrolítico ou fluídico.

- Pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana.

- Mudanças na mucosa nasal, como edema, ou outras doenças que podem causar absorção insuficiente e, nestes casos, DDAVP<sup>®</sup> por via intranasal não deverá ser usado.

- Para o tratamento de enurese noturna primária, o consumo de líquidos deve ser limitado ao mínimo possível durante o período de uma hora antes da administração até 8 horas após a administração.

- DDAVP<sup>®</sup> interfere no equilíbrio entre a água ingerida, a água existente no organismo e água eliminada. Portanto, tanto a quantidade diária de DDAVP<sup>®</sup> utilizada, quanto 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 seguindo estritamente a orientação do médico. 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.

- O teste de capacidade de concentração renal realizado em crianças abaixo de 1 ano de idade deve ser realizado sob supervisão cuidadosa em hospital.

- **Cuidados especiais:** 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. 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.

Se houver um aumento gradual de peso corpóreo, decréscimo de sódio sérico abaixo de 130 mmol/mL ou da osmolalidade plasmática abaixo de 270 mOsm/Kg de peso corpóreo, a ingestão fluídica deve ser reduzida drasticamente e a administração de DDAVP® interrompida.

- Substâncias conhecidas por liberar hormônio antidiurético, por ex.: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, clorpromazina, carbamazepina e também no caso de tratamento concomitante com AINE (antiinflamatório não-esteroidal) podem causar um efeito antidiurético adicional e aumentar o risco de retenção aquosa.

- Quando o DDAVP® spray nasal for prescrito recomenda-se os seguintes cuidados:

Iniciar sempre com a menor dose;

Seguir rigorosamente as instruções de restrição de líquidos;

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.

### **Uso em idosos, crianças e mulheres grávidas**

Cuidados especiais devem ser observados quanto aos pacientes idosos, principalmente quanto aos cardíacos que façam uso de diuréticos.

DDAVP® deve ser usado com cautela no tratamento de crianças pequenas e idosos. O uso de DDAVP® em mulheres grávidas possui resultados limitados, porém estudos em animais não indicam aumento na incidência de prejuízos ao feto.

### **Interações medicamentosas**

Antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, clorpromazina e carbamazepina podem causar um efeito antidiurético com um aumento do risco de retenção de fluidos, pois são substâncias conhecidas como indutoras de distúrbios na secreção de hormônio antidiurético.

AINE podem induzir a retenção de água/hiponatremia.

Uso concomitante com cloridrato de loperamida pode resultar em um aumento na concentração plasmática de desmopressina, podendo levar a um aumento do risco de retenção de água ou hiponatremia.

Uso concomitante com dimeticona pode resultar em diminuição na absorção de desmopressina.

A indometacina pode aumentar a magnitude, mas não a duração da resposta à desmopressina.

DDAVP® deve ser administrado com cautela em pacientes recebendo lítio, doses elevadas de epinefrina, heparina ou álcool, pois a resposta antidiurética de DDAVP® pode diminuir. Drogas como clorpropamida, ureia, carbamazepina, clofibrato ou fludrocortisona podem potencializar e/ou prolongar o efeito antidiurético da desmopressina.

### **Reações adversas**

Uma pequena porcentagem de pacientes tratados podem apresentar cefaleia, fadiga, náusea e gastralgia. Tratamento sem a restrição concomitante da ingestão de líquidos pode levar à retenção de água acompanhados de sinais e sintomas (redução do sódio sérico, ganho de peso e, em casos mais sérios convulsões).

### **DDAVP® Comprimidos:**

- **Comuns:** cefaleia, náusea, gastralgia.

- **Muito raras:** hiponatremia, edemas, ganho de peso e transtornos emocionais como irritação e pesadelos.

Em casos isolados reações alérgicas como urticária e reações anafiláticas.

#### **DDAVP<sup>®</sup> Solução Nasal e DDAVP<sup>®</sup> Spray Nasal:**

- **Comuns:** cefaleia, gastralgia, náusea, congestão nasal, rinite, epistaxe.

- **Raras:** reações alérgicas aos conservantes da fórmula.

- **Muito raras:** hiponatremia, transtornos emocionais como irritação e pesadelos.

Em casos isolados reações alérgicas como urticária e reações anafiláticas.

#### **Superdosagem**

A superdosagem aumenta o risco de retenção de fluidos e hiponatremia. Embora o tratamento deva ser individualizado, as seguintes recomendações gerais podem ser dadas:

Hiponatremia assintomática é tratada com a descontinuação do tratamento com desmopressina e restrição de fluidos. Em casos sintomáticos, deve ser administrada infusão de solução isotônica ou hipertônica de cloreto de sódio. Quando a retenção fluídica é severa (convulsões e inconsciência) deve ser instituído tratamento com furosemida.

Os sintomas da superdosagem são: cefaleia, náusea, retenção de líquidos, hiponatremia, oligúria, convulsões e edema pulmonar.

#### **Armazenagem**

DDAVP<sup>®</sup> comprimidos e DDAVP<sup>®</sup> spray nasal devem ser conservados em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C para comprimidos e 25°C para o spray nasal), quando mantido nestas condições permanecem viáveis ao uso por 2 anos a partir da sua data de fabricação expressa no cartucho. DDAVP<sup>®</sup> comprimidos é sensível a umidade, desta forma, o frasco deve ser firmemente fechado e o dessecador deve ser mantido no seu interior.

DDAVP<sup>®</sup> solução nasal devem ser conservados sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) quando mantido nestas condições permanecem viáveis ao uso por 3 anos a partir da sua data de fabricação expressa no cartucho.

Após a abertura do frasco de DDAVP<sup>®</sup> solução nasal e spray nasal, o produto permanece estável por 2 meses.

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. M.S.: 1.2876.0015

Farmacêutico Responsável: Helena Satie Komatsu- CRF/SP: 19.714

#### **DDAVP<sup>®</sup> Comprimidos 0,1 mg e 0,2 mg:**

**Fabricado por:** Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162. St. Prex, Suíça.

#### **DDAVP<sup>®</sup> Spray Nasal e DDAVP<sup>®</sup> Solução Nasal:**

**Fabricado por:** Ferring GmbH

Wittland 11 D-24109 Kiel, Alemanha.

**Embalado por:** Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162. St. Prex, Suíça.

#### **DDAVP<sup>®</sup> Comprimidos 0,1 mg e 0,2 mg**

#### **DDAVP<sup>®</sup> Spray Nasal e DDAVP<sup>®</sup> Solução Nasal:**

**Importado e distribuído por:** Laboratórios Ferring Ltda.  
Praça São Marcos, 624, São Paulo-SP  
SAC: 0800-772 4656  
CNPJ: 74.232.034/0001-48

