

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DESMOPRESINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Spray nasal
<b>Fortaleza:</b>	10,0 ug
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar con 6 mL (60 dosis), con actuador nasal.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	SAVA HEALTHCARE LIMITED, Gujarat, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	051-23D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de noviembre de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada dosis contiene:	
Acetato de desmopresina (eq. a 8,9 µg de desmopresina)	10,0 µg
cloruro de benzalconio	0,2 mg
Fosfato de hidrógeno disódico dihidratado	
Cloruro de sodio	
Ácido cítrico monohidratado	
Ácido clorhídrico	
Agua purificada	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Diabetes insípida central: Como antiurético de reemplazo en el manejo de diabetes insípida craneal central y para el tratamiento de poliuria y polidipsia post operatoria en la región pituitaria o trauma en la cabeza.

Es inefectiva en el tratamiento de diabetes insípida nefrogénica.

El uso de Desmopresina solución intranasal en pacientes con diagnosis establecida resultará en una reducción en la micción con incremento en la osmolaridad de la orina. Esto

permitirá la reanudación de un estilo de vida más normal con una disminución de la frecuencia urinaria y nocturia.

Hay reportes de un cambio ocasional en la respuesta con el tiempo, usualmente mayor de 6 meses. Algunos pacientes pueden mostrar disminución de la sensibilidad, otros una duración más corta del efecto. No hay evidencia que este efecto sea debido a una inactivación local del péptido.

Los pacientes serán seleccionados para tratamiento por el establecimiento del diagnóstico por medio del test de privación de agua, test de infusión salina hipertónica y/o la respuesta a la hormona antidiurética. La respuesta continua a la Desmopresina intranasal debe monitorearse por el volumen de orina y la osmolaridad.

### **Contraindicaciones:**

Está contraindicada en casos de:

Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH).

Historia de insuficiencia cardíaca conocida o sospechada y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos.

### **Precauciones:**

General: No es frecuente que la desmopresina intranasal, a altas dosis, produzca una ligera elevación de la presión arterial, la cual desaparece con una reducción en la dosis, por tal motivo, éste medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia arterial coronaria y/o enfermedad cardiovascular hipertensiva.

Debe usarse con precaución en pacientes con condiciones asociadas con desbalance de fluido y electrolito, tales como fibrosis quística, enfermedad cardíaca y trastornos renales porque estos pacientes son propensos a hiponatremia.

Se han reportado reacciones alérgicas severas raras con el uso de desmopresina. Se ha reportado raramente anafilaxia con la administración intramuscular e intranasal de acetato de desmopresina.

Diabetes insípida central:

Ya que acetato de desmopresina se usa intranasalmente, no debe usarse en casos de cambios en la mucosa nasal tales como marcas, edema u otros trastornos que puedan causar absorción insegura e irregular. En tales situaciones, la Desmopresina inyectable debe considerarse.

Información para pacientes: Asegúrese que la administración en niños está bajo la supervisión de adultos para controlar la dosis a tomar. Debe informarse al paciente que el frasco entrega 60 dosis de 10 µg cada una. Debe desecharse cualquier solución remanente después de las 60 dosis, ya que la cantidad entregada puede ser sustancialmente menor a 10 µg. No intente transferir la solución remanente a otro frasco. Debe instruirse al paciente a leer detenidamente las instrucciones acompañantes antes de usar el medicamento. La toma de fluidos debe ajustarse sobre la base discutida con el médico.

Tests de laboratorio:

Las pruebas de laboratorio para los pacientes con diabetes insípida central después de cirugía, polidipsia y poliuria relacionada a trauma mental, incluyen el volumen de orina y osmolaridad. En algunos casos pueden requerir mediciones de osmolaridad plasmática.

Carcinogénesis, mutagénesis y daños en la fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico, mutagénico o efectos en la fertilidad.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Advertencias:

Cuando se prescriba Desmopresina solución intranasal, se recomienda:

Iniciar con la dosis más baja.

Asegurar el cumplimiento de las instrucciones de restricción de líquidos.

Incrementar la dosis progresivamente, con precaución.

Asegurar que la administración en niños sea realizada bajo la supervisión de un adulto, con el fin de controlar la misma.

Tener cuidado con pacientes que han reducido la función renal y/o enfermedad cardiovascular o fibrosis quística.

Debe considerarse la disfunción severa de la vejiga y obstrucción de la salida antes del comienzo del tratamiento.

Este medicamento sólo debe usarse en pacientes donde la administración oral no sea factible.

Han sido reportados muy raros casos de hiponatremia en la experiencia post marketing a nivel mundial, en pacientes tratados con acetato de desmopresina. Éste es un antidiurético potente, el cual, cuando se administra, puede provocar intoxicación por agua y/o hiponatremia.

La hiponatremia puede ser fatal, a menos que se diagnostique y trate apropiadamente, por consiguiente, se recomienda restricción de líquidos, lo cual debe discutirse con el paciente o su cuidador. Se requiere supervisión médica cuidadosa.

Cuando se administra la solución spray nasal de desmopresina, en especial en pacientes pediátricos y geriátricos, debe ajustarse al mínimo la toma de líquidos, en orden de disminuir la ocurrencia potencial de intoxicación por agua e hiponatremia.

Todos los pacientes que reciben tratamiento con desmopresina deben observarse por los siguientes signos y síntomas asociados con hiponatremia: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, ganancia de peso, disminución de sodio sérico, inquietud, fatiga, letargo, desorientación, reflejos disminuidos, pérdida de apetito, irritabilidad, debilidad muscular, espasmos musculares o calambres y estado mental anormal como alucinaciones, disminución de la conciencia y confusión. Los síntomas severos pueden incluir uno o una combinación de los siguientes: convulsiones, coma y/o paro respiratorio.

Debe prestarse particular atención a la posibilidad de la ocurrencia rara de disminución extrema de la osmolaridad plasmática que pueda resultar en convulsiones, las que pueden provocar coma.

Debe usarse con precaución en pacientes con polidipsia habitual o sicogénica que puedan ser más propensos a tomar cantidades excesivas de agua, teniendo un gran riesgo de hiponatremia.

#### Uso en niños:

Diabetes insípida central: Acetato de desmopresina se ha usado en el tratamiento de la diabetes insípida en niños, en tales casos debe requerirse una cuidadosa restricción en la toma de líquidos para prevenir posible intoxicación por agua e hiponatremia (Ver advertencias). La dosis tiene que ajustarse individualmente, especialmente en los más jóvenes, por el peligro de una disminución extrema en la osmolaridad plasmática con convulsiones resultantes. La dosis inicial es de 0,05 ml o menos.

Debido a que el spray no entrega menos de 0,1 ml (10 µg), las dosis menores tienen que administrarse usando un sistema de gotero de tubo. No use el spray nasal en niños que requieren menos de 0,1 ml (10 µg) por dosis.

#### Adulto mayor:

Los estudios clínicos de desmopresina spray nasal no incluyen suficiente número de sujetos mayores de 65 años para determinar si ellos responden de manera diferente a los jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identifica diferencias entre las respuestas entre ancianos y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debe hacerse con precaución, iniciando generalmente en la dosis más baja del rango, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante o tratamiento médico.

Se conoce que el medicamento se excreta sustancialmente por los riñones y puede ser mayor el riesgo de reacciones tóxicas en pacientes con disfunción renal. Debido a que los ancianos son más propensos a tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil el monitoreo de la función renal. Desmopresina está contraindicada en pacientes con disfunción renal moderada o severa (definida por el aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min). El uso de este medicamento puede requerir cuidado en la restricción de la ingestión de fluidos para prevenir posible intoxicación por agua e hiponatremia.

Hay reportes de un cambio ocasional en la respuesta con el tiempo, generalmente mayor de 6 meses. Algunos pacientes pueden mostrar respuestas disminuidas, otros una corta duración del efecto. No hay evidencia de que este efecto se deba al desarrollo de anticuerpos ligados pero puede deberse a la inactivación local del péptido.

#### **Efectos indeseables:**

Los efectos adversos incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, congestión nasal, escalofríos, rinitis y epistaxis. Se han reportado casos aislados de reacciones dérmicas alérgicas y reacciones alérgicas generales más severas. Hay reportes de casos raros de trastornos emocionales, incluyendo agresión en niños.

El tratamiento sin reducción concomitante de la ingesta de fluidos puede provocar retención de agua/hiponatremia con y sin acompañamiento de signos de advertencia y síntomas (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, ganancia de peso, disminución del sodio sérico y convulsiones, en casos severos).

Postcomercialización:

Hay reportes de casos raros de convulsiones por hiponatremia asociada con el uso concomitante con los medicamentos siguientes: Imipramina y Oxibutinina (Ver Advertencias, por la posibilidad de intoxicación por agua e hiponatremia).

#### **Posología y modo de administración:**

Modo de preparación:

No procede.

Posología:

Vía de administración: Intranasal.

Dosis:

Debe informarse al paciente que el frasco entrega 60 dosis de 10 µg cada una. Debe desecharse cualquier solución remanente después de las 60 dosis, ya que la cantidad entregada puede ser sustancialmente menor a 10 µg. No intente transferir la solución remanente a otro frasco. Debe instruirse al paciente a leer detenidamente las instrucciones acompañantes antes de usar el medicamento.

Tratamiento de la diabetes insípida:

La dosificación debe determinarse individualmente y ajustarse de acuerdo al patrón diario de respuesta. La respuesta debe estimarse por dos parámetros: duración adecuada de sueño y volumen y frecuencia de la micción, la cual debe ser adecuada, no excesiva. Los pacientes con congestión y bloqueo nasal, a menudo responden bien a la Desmopresina intranasal.

El rango de dosis usual para adultos es de 0,1 a 0,4 ml diariamente, cualquiera como dosis única o dividida en 2 o 3 dosis. Las dosis de la mañana y la noche deben ajustarse separadamente para un adecuado ritmo diario de micción.

Para niños de 3 a 12 meses, el rango de dosis usual es de 0,05 a 0,3 ml diariamente, ambos en dosis única o divididos en dos dosis.

Alrededor de  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{3}$  de los pacientes pueden estar controlados por una dosis única de Desmopresina administrada intranasalmente. Debe observarse la restricción de fluidos. La bomba de spray nasal puede solo entregar dosis de 0,1 ml (10  $\mu$ g) o múltiples de 0,1 ml. Si la dosis requerida es otra, debe usarse un gotero de tubo para su administración.

Antes de utilizar la solución intranasal por primera vez, preparar la bomba presionando 4 veces hacia abajo o hasta obtener un spray uniforme. Si el spray no se hubiera utilizado durante una semana, será necesario preparar la bomba nuevamente, presionando hacia abajo una vez o hasta que se obtenga un spray uniforme. El frasco ahora, entrega 10  $\mu$ g por atomización.

Uso en adulto mayor:

Se conoce que el medicamento se excreta sustancialmente por los riñones y el riesgo a reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con la función renal disminuida. Debido a que los pacientes geriátricos son más propensos a tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil el monitoreo de la función renal.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

A pesar de la actividad presora del Acetato de desmopresina es muy lento comparado con la actividad anti-diurética, el uso de largas dosis de Desmopresina intranasal con otros agentes presores debe hacerse solo con monitoreo cuidadoso del paciente.

El uso concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de intoxicación por agua con hiponatremia, (tales como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromacina, analgésicos opiáceos, AINES, lamotrigina y carbamazepina) debe hacerse con precaución.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría B

No se han realizado estudios de fertilidad. Los estudios de teratología en ratas y conejos a dosis de 0,05 a 10  $\mu$ g/kg/día (aproximadamente 0,1 veces la humana sistémica máxima expuesta en ratas, de hasta 38 veces la humana sistémica máxima expuesta en ratones, basada en el área superficial, mg/m<sup>2</sup>) no revelan daños al feto debido al acetato de desmopresina. Los estudios en animales no indican directa e indirectamente efectos con respecto al embarazo, desarrollo del embrión y del feto, parto o desarrollo postnatal.

Debido a que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Hay, aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Se disponen de varias publicaciones sobre el uso de la desmopresina en el manejo de la diabetes insípida durante el embarazo; ellos incluyen pocos reportes de anécdotas de anomalías congénitas y bajo peso al nacer. Sin embargo, no se ha establecido conexión causal de estos eventos y la desmopresina. Un estudio epidemiológico sueco de 15 años del uso de desmopresina en mujeres embarazadas con diabetes insípida encontró que el índice de defectos en el nacimiento no fue mayor que el de la población normal; no obstante, el poder estadístico del estudio es bajo. Según opuestos a las preparaciones que contienen hormonas naturales, las dosis anti-diuréticas del acetato de desmopresina no tienen acción uterotónica y el médico deberá pesar los avances terapéuticos contra los posibles riesgos en cada caso.

Los datos en un número limitado (n=53) de embarazadas expuestas con diabetes insípida indican casos raros de malformaciones en niños tratados durante el embarazo. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

Lactancia:

No hay estudios controlados en mujeres que amamantan. Un único estudio en una mujer después del parto demostró cambio marcado en el plasma, pero algún pequeño cambio en la desmopresina valorable en la leche materna después de la dosis intranasal de 10 µg.

Los resultados del análisis de la leche materna de mujeres recibiendo altas dosis de desmopresina (300 µg intranasalmente) indican que las cantidades de desmopresina que pudieran transferirse al niño son considerablemente menores que las cantidades requeridas para influenciar diuresis.

Debe tenerse precaución cuando se administra Desmopresina durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

La sobredosificación con Desmopresina solución intranasal conduce a una duración prolongada del efecto, con un riesgo incrementado de retención de fluidos y/o hiponatremia. Los signos de sobredosis pueden incluir confusión, somnolencia, dolor de cabeza continuo, problemas con el paso de orina y ganancia de peso debido a la retención de líquidos. En caso de sobredosis, debe reducirse la dosis, y la frecuencia de administración o interrumpir el tratamiento de acuerdo a la severidad de la condición.

No hay antídoto conocido para el Acetato de desmopresina o Desmopresina solución intranasal. No se ha establecido LD50 oral. Una dosis intravenosa de 2 mg/kg en ratones no ha demostrado efecto.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: H01BA02

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, Vasopresina y análogos

La desmopresina intranasal contiene acetato de desmopresina como sustancia activa, un análogo estructural de síntesis de la hormona antidiurética natural, la arginina vasopresina. Un mililitro (0,1 mg) de DDAVP tiene una actividad antidiurética de alrededor de 400 UI; 10 µg de acetato de desmopresina es equivalente a 40 UI.

Las semividas difásicas fueron de 78 y 75,5 minutos para las fases rápida y lenta, comparado con 2,5 a 14,5 minutos para vasopresina lisina, otra forma de la hormona usada en esta condición. Como resultado, la Desmopresina intranasal proporciona un comienzo inmediato de la acción antidiurética con una larga duración después de cada administración.

Desmopresina es un análogo estructural de la vasopresina, con dos cambios químicos: la desaminación de la N-terminal y la sustitución de la 8-L-arginina por la 8-D-arginina. Estos cambios mantienen incrementada la actividad antidiurética y prolongada la duración de la acción.

La actividad presora se reduce 0,01 % como mínimo y tiene resultado en una acción vasopresora disminuida y las acciones disminuidas relacionadas al músculo liso visceral a la actividad antidiurética mejorada, de modo que, las dosis antidiuréticas efectivas clínicamente están usualmente por debajo del umbral por los efectos vasculares y en el músculo liso visceral.

La Desmopresina administrada intranasalmente tiene un efecto antidiurético alrededor de 1-10 que en una dosis equivalente administrada por inyección.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de la administración intranasal, la biodisponibilidad es alrededor del 10 %. Se han reportado los parámetros farmacocinéticos después de una administración intravenosa como sigue:

Eliminación total: 2,6 ml/min/kg de peso, Semivida: 55 minutos. Se excreta principalmente en la orina.

Un estudio farmacocinético conducido en voluntarios sanos y pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa (n=24, 6 sujetos en cada grupo) recibieron una dosis única de acetato de desmopresina inyección (2 µg) y se demostró una diferencia en la semivida de eliminación significativamente aumentada a 3 horas en los voluntarios sanos a 9 horas en pacientes con disfunción renal severa.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Debe desecharse cualquier solución remanente después de las 50 dosis, ya que la cantidad entregada puede ser sustancialmente menor a 10 µg. No intente transferir la solución remanente a otro frasco.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de noviembre de 2023.