

Desmopresin® MELT

Desmopresina acetato

FERRING
PHARMACEUTICALS

Liofilizado Oral de Administración Sublingual

Fabricado en Reino Unido

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Desmopresin® Melt – Liofilizado oral de administración sublingual

• 60 microgramos:

Un liofilizado oral contiene 60 microgramos de desmopresina (como base libre), equivalentes a aproximadamente 67 microgramos de acetato de desmopresina; gelatina 12,50 mg; manitol 10,25 mg y ácido cítrico anhidro c.s.p. pH 4,8

Desmopresin® Melt – Liofilizado oral de administración sublingual

• 120 microgramos:

Un liofilizado oral contiene 120 microgramos de desmopresina (como base libre) equivalentes a aproximadamente 135 microgramos de acetato de desmopresina; gelatina 12,50 mg; manitol 10,25 mg y ácido cítrico anhidro c.s.p. pH 4,8.

Acción terapéutica

Código ATC: H01BA02; análogo de la hormona antidiurética humana.

Indicaciones

Diabetes insípida central. Enuresis nocturna primaria. Nocturia.

Acción farmacológica

Desmopresin® Melt contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural, arginina vasopresina (hormona antidiurética, ADH). La diferencia radica en que el grupo amino del residuo cisteína ha sido eliminado, y la L-arginina se ha sustituido por D-arginina. El resultado de este cambio es una duración de la acción considerablemente más prolongada y una falta total de acción presora a las dosis que se utilizan en la práctica clínica.

Ensayos clínicos efectuados con comprimidos de desmopresina en el tratamiento de la nocturia arrojaron los siguientes resultados:

- Una reducción de al menos el 50% en la media del número de micciones nocturnas en el 39% de los pacientes tratados con desmopresina en comparación con el 5% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$).
- La media del número de micciones por noche disminuyó en un 44% con el uso de desmopresina en comparación con el 15% obtenido con placebo ($p < 0,0001$).
- La mediana de la duración del primer período de sueño ininterrumpido aumentó en un 64% con la administración de desmopresina en comparación con el 20% obtenido con placebo ($p < 0,0001$).
- La media de la duración del primer período de sueño ininterrumpido se incrementó en 2 horas con el uso de desmopresina en comparación con los 31 minutos obtenidos con un placebo ($p < 0,0001$).

Farmacocinética

Se ha demostrado que la concentración plasmática de desmopresina obtenida luego de la administración de 2 comprimidos de Desmopresin® 0,2 mg (0,4 mg) es equivalente a la obtenida luego de la administración de Desmopresin® Melt liofilizado oral de administración sublingual de 240 microgramos.

La biodisponibilidad promedio de la desmopresina cuando se administra por vía sublingual en la forma de Desmopresin® Melt liofilizado oral, es de aproximadamente 0,25%. El uso concomitante de los comprimidos de Desmopresin® con alimentos disminuye la tasa y el grado de absorción en alrededor del 40%. La desmopresina exhibe una variabilidad en la biodisponibilidad que va de moderada a elevada, tanto cuando se administra al mismo paciente o a pacientes distintos. La concentración plasmática de la desmopresina aumenta de manera proporcional a la dosis administrada, y luego de la administración de 200, 400 y 800 microgramos, la C_{max} fue de 14, 30 y 65 pg/ml, respectivamente. La T_{max} se observó a 0,5-2,0 horas luego de la administración. La vida media es de 2,8 horas.

El volumen de distribución de la desmopresina luego de la administración intravenosa es de 33 litros (0,41 litros/kg). La desmopresina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Estudios efectuados in vitro con fracciones microsomaes hepáticas humanas demostraron que no se metaboliza una cantidad significativa de desmopresina en el hígado. Por consiguiente, es improbable que la desmopresina se metabolice en el hígado en los seres humanos.

Luego de la inyección i.v., se pudo recuperar en la orina de 24 horas el 45% de la cantidad de desmopresina administrada.

Posología – Modo de administración:

La dosificación de Desmopresin® Melt liofilizado oral de administración sublingual debe ser titulada individualmente. Se calculan las siguientes correspondencias de dosis:

Desmopresin Melt liofilizado oral de administración sublingual.	Desmopresin® Comprimidos
Dosis de 60 microgramos	Dosis de 0,1 mg
Dosis de 120 microgramos	Dosis de 0,2 mg

Siempre debe administrarse el medicamento conteniendo desmopresina a la misma hora en relación a la ingesta de alimentos, dado que ésta causa una disminución de la absorción que podría influir sobre el efecto del fármaco.

Diabetes insípida central

Dosis inicial adecuada para niños y adultos: 60 microgramos, 3 veces al día, administrados por vía sublingual.

Luego se ajustará el régimen de dosis de acuerdo con la respuesta del paciente. La experiencia clínica ha demostrado que la dosis diaria varía entre 120 y 720 microgramos diarios, administrados por vía sublingual. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es entre 60 y 120 microgramos por vía sublingual, 3 veces al día. En caso de que aparezcan signos de retención hídrica / hiponatremia, se debe interrumpir el tratamiento y ajustar la dosis.

Enuresis nocturna primaria

Dosis inicial adecuada: 120 microgramos administrados por vía sublingual, antes de acostarse.

La dosis se puede incrementar hasta alcanzar los 240 microgramos (por vía sublingual) si la efectividad de una dosis inferior no fuera suficiente. Se deberá seguir una restricción hídrica. En caso de que se manifiesten signos o síntomas de retención hídrica y/o hiponatremia (cefaleas, náuseas / vómitos, incremento de peso y en casos serios, convulsiones) se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado por completo. Cuando se reanude el tratamiento, es necesario implementar una estricta restricción de líquidos. Luego de transcurridos tres meses se evaluará la necesidad de continuar con el tratamiento, mediante la interrupción del mismo durante una semana y la valoración del paciente.

Nocturia

Dosis inicial recomendada: 60 microgramos administrados por vía sublingual a la hora de acostarse.

Si después de transcurrida una semana la efectividad de esta dosis no fuera suficiente, se la puede incrementar hasta llegar a 120 microgramos por vía sublingual y posteriormente, a 240 microgramos administrados por igual vía mediante incrementos semanales de la dosis. Se debe cumplir con la restricción en la ingesta de líquidos.

En los pacientes a ser tratados por nocturia se recomienda utilizar, durante al menos 2 días y 2 noches antes de iniciar el tratamiento, un cuadro de frecuencia / volumen a fin de diagnosticar la poliuria nocturna. Una producción nocturna de orina que exceda la capacidad funcional de la vejiga o 1/3 de la producción urinaria en 24 horas se considera poliuria nocturna.

No se recomienda el inicio del tratamiento en la población compuesta por pacientes de la tercera edad (\geq de 65 años). En caso de tener que considerarse la instauración del tratamiento en estos pacientes, se debe medir la natremia antes de iniciar la terapéutica y durante los tres días posteriores a su inicio o al incremento de la dosificación, así como periódicamente durante el transcurso del tratamiento, según el criterio del médico tratante.

Si hubieren signos o síntomas de retención hídrica y/o hiponatremia (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones) el tratamiento deberá ser interrumpido hasta la completa recuperación del paciente. Al reiniciar el tratamiento, deberá realizarse una adecuada restricción de fluidos.

Si no se lograra el efecto clínico deseado durante el transcurso de las 4 semanas posteriores a la titulación adecuada de la dosis, se debe discontinuar la medicación.

Contraindicaciones

Polidipsia habitual o psicogénica (producción de orina que excede los 40 ml/kg/24 horas), insuficiencia cardíaca sospechada o conocida y otros estados que requieran el tratamiento con diuréticos, insuficiencia renal de moderada a severa (clearance de creatinina inferior a 50 ml/min), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia conocida. Hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes (contiene gelatina derivada de pescado).

Precauciones y Advertencias

En aquellos pacientes que padezcan de incontinencia por urgencia debido a causas orgánicas que provoquen un aumento de la frecuencia de micción o nocturia (por ejemplo hiperplasia prostática benigna, infección del tracto urinario, cálculos o tumores de vejiga), se debe instaurar un tratamiento etiológico específico. Durante el tratamiento de la enuresis nocturna primaria y de la nocturia, la ingesta de líquidos deberá limitarse a la menor cantidad posible desde 1 hora antes y hasta 8 horas después de la administración del fármaco. El tratamiento que se implemente sin la reducción concomitante en la ingesta de líquidos puede conducir a la retención hídrica y/o hiponatremia (cefaleas, náuseas / vómitos, incremento de peso y, en casos serios, convulsiones).

En ensayos clínicos se ha observado una incidencia incrementada de hiponatremia en pacientes mayores de 65 años. Por consiguiente, no se recomienda iniciar una terapéutica en pacientes de este grupo etario,

especialmente en aquellos con comorbilidades que puedan aumentar la probabilidad de desequilibrio hídrico o electrolítico.

Los pacientes añosos, los que tengan niveles bajos de natremia y aquellos que produzcan un nivel elevado de orina en 24 horas (superior a 2,8 a 3 litros) poseen riesgo incrementado de sufrir hiponatremia.

Se deben considerar mayores precauciones para evitar la hiponatremia, como ser un especial cuidado en la restricción de líquidos y un monitoreo más frecuente de la natremia, en los siguientes casos:

- Tratamientos concomitantes con fármacos que se conocen inducen SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), como por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina y carbamacepina.
- Tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Se debe interrumpir el tratamiento con desmopresina durante el transcurso simultáneo de enfermedades caracterizadas por provocar desequilibrio hídrico y/o electrolítico, tales como las infecciones sistémicas, fiebre y gastroenteritis.

Reacciones adversas

La administración del tratamiento sin la reducción concomitante de la ingesta de líquidos puede conducir a la retención de agua y/o hiponatremia con o sin el acompañamiento de signos y síntomas de advertencia (cefaleas, náuseas / vómitos, incremento del peso y, en casos serios, convulsiones).

Enuresis nocturna primaria y diabetes insípida

Comúnmente pueden observarse cefaleas, dolor abdominal y náuseas. Muy raramente han sido reportados casos de hiponatremia, trastornos emocionales y reacciones alérgicas en piel. Se han reportado casos aislados de reacciones alérgicas como expresión de un trastorno del sistema inmunológico.

Nocturia

Comúnmente pueden observarse cefaleas, mareos, alteración en la frecuencia de micción, dolor abdominal, náuseas, sequedad bucal, aumento de peso, edema periférico e hiponatremia.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar máquinas

Desmopresin® Melt liofilizado oral de administración sublingual no posee efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar máquinas.

Interacciones con otras drogas

Las sustancias que pueden inducir una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina y carbamacepina pueden provocar un efecto antidiurético aditivo con un riesgo incrementado de retención de fluidos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden inducir retención de líquidos - agua / hiponatremia.

El tratamiento concomitante con loperamida, puede triplicar la concentración plasmática de desmopresina, lo cual puede llevar a un mayor riesgo de retención de fluidos / hiponatremia.

Aunque no se han investigado aún, otros fármacos que enlentezcan el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto.

El tratamiento concomitante con dimeticona puede dar como resultado una disminución en la absorción de desmopresina.

Es poco probable que la desmopresina interactúe con fármacos que afectan el metabolismo hepático, dado que en estudios in vitro efectuados con fracciones microsomales humanas, la droga no ha demostrado sufrir un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han efectuado estudios formales de interacción in vivo.

Una comida estándar con un contenido graso del 27% ingerida junto con la administración de desmopresina o 1,5 horas antes, ha disminuido el grado y la tasa de absorción del fármaco en alrededor del 40%. No se observó un efecto significativo respecto de los parámetros farmacodinámicos (osmolalidad de la producción de orina). Sin embargo, no se puede descartar que algunos pacientes posean efectos alterados ante la ingesta concomitante de alimentos.

Embarazo

Datos provenientes de un número limitado (n=53) de mujeres embarazadas expuestas al fármaco por hallarse bajo tratamiento por diabetes insípida, indican que la desmopresina no posee efectos adversos sobre el embarazo ni sobre el estado de salud del feto / neonato. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios efectuados en animales no indican efectos nocivos, directos o indirectos, en relación con el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal. No obstante, deberá procederse con precaución cuando se efectúa la prescripción a mujeres embarazadas. A criterio del médico, el probable beneficio debería superar los riesgos posibles.

Lactancia

Los resultados de los análisis efectuados a la leche de mujeres en período de lactancia, a quienes se les administraron dosis elevadas de desmopresina (300 mcg intranasal) indican que el fármaco se transfiere a la leche en una cantidad no significativa e inferior a la requerida para influir sobre la diuresis del lactante. No se ha estudiado si la desmopresina se acumula en la leche materna luego de la administración de dosis repetidas.

Sobredosificación

La sobredosificación conduce a una duración de acción prolongada

e incrementa el riesgo de retención de líquidos e hiponatremia. El tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado para cada paciente. No obstante, se pueden considerar las siguientes recomendaciones generales:

El tratamiento de la hiponatremia se basa en la interrupción de la administración de desmopresina y la restricción de líquidos. Si el paciente tiene síntomas, se puede considerar administrar una solución isotónica o hipertónica de cloruro de sodio. Cuando la retención de líquidos es severa (convulsiones y pérdida de la conciencia), se puede considerar administrar un tratamiento con furosemida.

Toxicidad:

Aún las dosis usuales, en combinación con una ingesta considerable de líquidos, pueden provocar intoxicación hídrica. Dosis de 0,3 mcg/kg i.v. y de 2,4 mcg/kg intranasal han provocado hiponatremia y convulsiones en niños y adultos. Por otro lado, la administración de 40 mcg por vía intranasal a un infante de 5 meses y de 80 mcg por vía intranasal a un niño de 5 años, no produjeron síntomas. La administración a un neonato de 4 mcg por vía parenteral provocó oliguria y aumento de peso.

Síntomas de intoxicación hídrica:

Cefaleas, náuseas, dolor abdominal, retención de líquido, hiponatremia, oliguria, convulsiones, edema de pulmón.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777

Presentaciones

- Desmopresin® Melt 60 mcg: envases conteniendo 30 liofilizados orales.
- Desmopresin® Melt 60 mcg: envases conteniendo 100 liofilizados orales.
- Desmopresin® Melt 120 mcg: envases conteniendo 30 liofilizados orales.

Condiciones de conservación y almacenamiento

El producto debe ser mantenido a temperaturas entre 15°C y 25°C y a menos de 60% de humedad relativa, en su empaque original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43465.

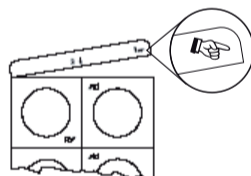
Fabricado en Reino Unido para Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 Saint-Prex, Suiza.

Importado por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

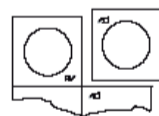
Desmopresin® Melt DESMOPRESINA ACETATO

Liofilizado Oral de Administración Sublingual

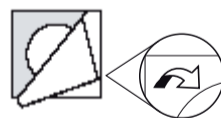
Instrucciones de extracción desde el blister



1. Retirar completamente el rectángulo del final del blister, comenzando por el extremo que tiene el dibujo impreso de una mano.



2. Desprender del blister a lo largo de la perforación vertical.



3. Desprenda el film iniciando en la esquina que contiene la flecha impresa. Luego puede tomar el liofilizado oral con su mano.



4. Para proceder al siguiente liofilizado oral, desprender del blister a lo largo de la perforación horizontal.