

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gamavan 360 microgramos/ml solución oral.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución oral contiene 360 microgramos de desmopresina anhidra y libre de acético, equivalente a 400 microgramos de acetato de desmopresina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Metil parahidroxibenzoato sódico (E-219): 2,1 mg/ml.  
Propil parahidroxibenzoato sódico (E-217): 0,22 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Gamavan 360 microgramos/ml solución oral es una solución oral transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Gamavan 360 microgramos/ml solución oral está indicada para el tratamiento de la diabetes insípida central y para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores de 5 años) con capacidad normal de concentrar la orina.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis de desmopresina se debe ajustar individualmente.

##### Diabetes insípida:

##### Adultos y niños

La dosis inicial adecuada tanto para adultos como para niños es de 90 microgramos (0,25 ml) tres veces al día. La dosis pautada debe ajustarse posteriormente según la respuesta del paciente. La experiencia clínica ha demostrado que la dosis diaria varía entre 180 microgramos (0,5 ml) y 1080 microgramos (3 ml) de desmopresina. La dosis de mantenimiento para la mayoría de los pacientes es de 90 – 180 microgramos (0,25 – 0,5 ml) tres veces al día.

Si aparecen síntomas de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náuseas, vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones), se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y ajustar la dosis.

#### Enuresis nocturna primaria:

Niños mayores de 5 años

La dosis inicial adecuada es de 180 microgramos (0,5 ml) a la hora de acostarse. La dosis puede aumentarse hasta 360 microgramos (1 ml) si la dosis más baja no es suficientemente eficaz.

Gamavan 360 microgramos/ml solución oral se recomienda para periodos de tratamiento de tres meses. En relación con el tratamiento a largo plazo, se debe introducir un periodo sin tratamiento de al menos una semana cada tres meses para evaluar si se ha producido una curación espontánea.

Debe restringirse y vigilarse la ingesta de líquidos.

Si aparecen síntomas o signos de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náuseas, vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones y coma), se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado. Cuando se retoma de nuevo el tratamiento, es preciso vigilar la restricción de líquidos (ver sección 4.4).

Si no se consigue el efecto clínico deseado después de 4 semanas de ajuste de dosis, el tratamiento se debe interrumpir.

No se recomienda el tratamiento de pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad). En caso de que el médico decida recetar desmopresina de todos modos, se debe vigilar de forma rigurosa al paciente debido al aumento del riesgo de hiponatremia. La concentración de sodio en suero debe determinarse en el momento inicial, tres días después del inicio del tratamiento o con cualquier aumento de la dosis y regularmente durante el tratamiento prolongado.

#### Forma de administración

Gamavan 360 microgramos/ml solución oral se administra por vía oral.

La desmopresina no debe tomarse con las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Polidipsia habitual o psicógena (que da lugar a una producción urinaria superior a 40 ml/kg/24 horas).
- Antecedentes médicos de insuficiencia cardíaca, diagnóstico de insuficiencia cardíaca u otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos.
- Hiponatremia o predisposición a la hiponatremia.
- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min).
- Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), un problema por el que la producción de ADH es inadecuadamente alta.
- Incapacidad del paciente para reducir la ingesta de líquidos, por ejemplo, en el caso de trastornos cognitivos, enfermedades neurológicas y demencia.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias especiales

En caso de enuresis nocturna primaria, se debe restringir la ingesta de líquidos no bebiendo desde 1 hora antes de la administración hasta la mañana siguiente (al menos 8 horas).

Un tratamiento sin reducción simultánea de la ingesta de agua puede producir retención hídrica y/o hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos y síntomas de alarma (cefalea, náuseas/vómitos, formación de edemas, aumento de peso y, en casos graves, edema cerebral, convulsiones y coma). Ver sección 4.8.

Las personas de edad avanzada y los pacientes con concentración baja de sodio en suero pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia.

En el caso de enfermedades caracterizadas por un desequilibrio hídrico y/o electrolítico, se debe interrumpir el tratamiento con desmopresina (por ejemplo, en caso de infecciones sistémicas, fiebre o gastroenteritis).

Antes del inicio del tratamiento debe considerarse la disfunción grave de vejiga y de la salida de la orina.

Se ha notificado repetidamente edema cerebral en niños y adultos jóvenes tratados con desmopresina para la enuresis nocturna.

Se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en pacientes con desequilibrio hídrico y/o electrolítico (por ejemplo, en afecciones como una infección sistémica, fiebre o SIADH), así como en pacientes con riesgo de presión intracraneal elevada. La retención hídrica se puede vigilar de forma sencilla pesando al paciente o determinando el sodio en plasma o la osmolalidad plasmática.

Durante el tratamiento con desmopresina, es posible que haya que vigilar el peso corporal, el sodio en suero y/o la presión arterial.

Se deben tomar precauciones para evitar la hiponatremia, entre ellas la restricción de la ingesta de líquidos y la determinación más frecuente de las concentraciones de sodio en suero en caso de:

- condiciones caracterizadas por un desequilibrio hídrico y/o electrolítico, tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis y SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH),
- condiciones que requieran tratamiento con diuréticos,
- tratamiento concomitante con medicamentos de acción conocida de inducir SIADH, como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina,
- tratamiento concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs),

##### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metil- (E-219) y propil- (E-217) parahidroxibenzoato sódico.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; es decir, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el tratamiento concomitante con medicamentos diuréticos (ver sección 4.3).

Las sustancias con acción conocida de alterar la liberación de HAD (como los antidepresivos tricíclicos, los ISRS, la clorpromazina y la carbamazepina), así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas (en particular la clorpropamida) pueden potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia (ver sección 4.4).

Los AINE pueden inducir la retención hídrica y/o hiponatremia (ver sección 4.4.).

El tratamiento concomitante con loperamida puede incrementar en tres veces la concentración plasmática de desmopresina, lo que puede provocar un aumento del riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia. Aunque todavía no se ha estudiado, se presupone que otros medicamentos que ralentizan el tránsito intestinal podrían tener el mismo efecto.

Es improbable que la desmopresina interaccione con otros fármacos que afectan al metabolismo hepático, puesto que no se ha observado un metabolismo hepático importante en los estudios *in vitro* realizados en microsomas humanos. Sin embargo, no se han realizado estudios formales *in vivo*.

El tratamiento concomitante con dimeticona puede reducir la absorción de la desmopresina.

Una comida estandarizada con un 27 % de grasa disminuyó significativamente la absorción de desmopresina (velocidad y grado). No se ha observado ningún efecto significativo en la farmacodinámica (producción de orina y osmolalidad). Si se detecta una disminución del efecto, se debe considerar el efecto de la alimentación antes de incrementar la dosis.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo:

Se debe tener precaución en la prescripción a mujeres embarazadas. Se recomienda la vigilancia de la presión arterial debido al aumento de riesgo de preeclampsia.

Los datos publicados en un número limitado ( $n = 53$ ) de embarazos en mujeres con diabetes insípida, así como los datos en un número limitado ( $n=54$ ) de embarazos en mujeres con enfermedad de Von Willebrand-Jürgens no indican efectos adversos de la desmopresina en el embarazo o en la salud del feto o el neonato. Hasta hoy, no existen otros datos epidemiológicos relevantes.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El médico deberá sopesar las posibles ventajas terapéuticas contra el posible riesgo en cada caso.

##### Lactancia:

La desmopresina se distribuye en cantidades muy bajas en la leche materna.

Los resultados de los análisis llevados a cabo en leche de madres lactantes tratadas con altas dosis de desmopresina (300 microgramos por vía nasal) demuestran que las cantidades de desmopresina que pueden pasar al niño son considerablemente inferiores a las cantidades necesarias para afectar a la diuresis.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Gamavan 360 microgramos/ml solución oral tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

Los estudios en animales no son suficientes en cuanto a la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Gamavan 360 microgramos/ml solución oral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

El tratamiento sin una restricción simultánea de la ingesta hídrica puede causar retención hídrica/hiponatremia que puede ir acompañada o no de signos y síntomas de advertencia concurrentes. Los síntomas incluyen cefalea, náuseas/vómitos, reducción de sodio sérico, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones, en ocasiones con somnolencia hasta una inconsciencia más persistente, y coma (ver sección 4.4).

La frecuencia de las reacciones adversas indicada a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los datos sobre las reacciones adversas se basan en estudios clínicos sobre la administración oral de desmopresina a población pediátrica con *enuresis nocturna* primaria (n = 1923). En la columna de “frecuencia no conocida” de la tabla se han añadido aquellas reacciones adversas observadas después de la comercialización.

Clasificación de órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas
<b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></b>				Hiponatremia*, deshidratación <sup>+</sup> , hipernatremia <sup>+</sup>
<b><u>Trastornos psiquiátricos</u></b>		Inestabilidad emocional**, agresividad***	(HLT <sup>1</sup> ) Síntomas de ansiedad, pesadillas*, cambios de humor*	Trastornos emocionales, comportamiento anómalo, depresión, alucinaciones, insomnio

Clasificación de órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b><u>Trastornos del sistema nervioso</u></b>	Cefalea		Somnolencia	Trastornos de la atención, hiperactividad psicomotora, convulsiones*, astenia+, coma*
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Epistaxis
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>	Dolores abdominales, náuseas, vómitos, diarrea			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				Erupción cutánea, dermatitis alérgica, sudoración, urticaria
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		(HLT <sup>1</sup> ) dolencias vesicales y uretrales		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema periférico, fatiga	Irritabilidad	

- \* La hiponatremia puede provocar cefalea, dolores abdominales, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, trastornos de la memoria, vértigo, caídas, convulsiones y coma.
- \*\* del mismo modo para la población pediátrica (< 18 años de edad) después de la comercialización
- \*\*\* casi exclusivamente entre la población pediátrica (< 18 años de edad) después de la comercialización
- \*\*\*\* principalmente entre los niños (< 12 años de edad) después de la comercialización
- <sup>1</sup> HLT: “High Level Term”, por sus siglas en inglés “Términos del Nivel Alto”
- + Solo se observa con indicación de diabetes insípida

#### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) y los pacientes con concentraciones séricas bajas de sodio pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis de Gamavan 360 microgramos/ml provoca una duración más prolongada de la acción con un aumento del riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia.

Tratamiento:

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ajustarse a cada paciente, pueden seguirse las siguientes recomendaciones generales: la hiponatremia se trata interrumpiendo el tratamiento con desmopresina, restricción de líquidos y tratamiento sintomático si fuera necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos, código ATC: H01BA02.

La desmopresina es un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural argipresina. La diferencia consiste en la desaminación de la cisteína y en la sustitución de la L-arginina por la D-arginina. Estos cambios producen un considerable incremento de la duración del efecto antidiurético y una ausencia total del efecto vasopresor a dosis terapéuticas. En cuanto a los efectos antidiuréticos, la desmopresina es una potente molécula con un valor de  $CE_{50}$  de 1,6 pg/ml. Después de la administración oral, el efecto farmacológico puede durar de 6 a 14 horas.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La desmopresina puede detectarse en el plasma de 15 a 30 minutos después de su administración oral.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de una media de 0,76 horas.

La biodisponibilidad absoluta de la desmopresina administrada por vía oral varía entre el 0,08 % y el 0,16 %. La  $C_{máx}$  fue 29,22 pg/ml después de la administración de 1 ml (360 microgramos) de este medicamento.

La ingesta simultánea de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 40 %.

#### Distribución

El volumen de distribución de la desmopresina es de 0,3 l/kg; la desmopresina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche materna.

#### Biotransformación

En estudios *in vitro* en preparaciones con microsomas hepáticos humanos, se ha demostrado que no se metaboliza una cantidad importante de desmopresina, por lo que no es probable que el metabolismo se produzca en el hígado humano *in vivo*.

#### Eliminación

El 65 % de la desmopresina absorbida tras la administración oral se puede recuperar en orina a las 24 horas. La media geométrica de semivida terminal es de  $2,5 \pm 0,8$  horas.

#### Linealidad/No linealidad

No existen indicios sobre la no linealidad en cualquiera de los parámetros farmacocinéticos de la desmopresina.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción.

En ratas y en exposiciones que se consideran lo suficientemente superiores a la exposición humana máxima, se ha descrito el deterioro de la actividad renal con un aumento de la creatinina sérica, así como la degeneración hialina de los epitelios de los túbulos. Las alteraciones fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con desmopresina.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico con desmopresina, dado que se trata de una molécula estrechamente relacionada con la hormona peptídica natural.

En ratas macho adultas tratadas con desmopresina se detectó una disminución de la testosterona sérica y un menor número de espermatozoides. Sin embargo, en otro estudio, la desmopresina no mostró ningún efecto adverso en la fertilidad masculina ni femenina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Metil parahidroxibenzoato sódico (E-219)  
Propil parahidroxibenzoato sódico (E-217)  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años  
Tras abrir el envase por primera vez: 8 semanas

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el embalaje original.  
Tras la primera apertura, conservar por debajo de 25 °C durante un plazo máximo de 8 semanas.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de vidrio ámbar con un dispensador de polietileno de baja densidad (LDPE) provisto de un tapón de rosca de polietileno de alta densidad (HDPE). El frasco contiene 15 ml de solución. El dispositivo utilizado para la administración de la solución oral es una jeringa de plástico con marcado CE. La jeringa está graduada de 0 a 1,5 ml con divisiones cada 0,1 ml. La graduación correspondiente a las dosis de 0,25 ml, 0,5 ml y 1,0 ml está marcada específicamente.



Tamaño del envase: 1 frasco y un dispositivo de administración (jeringa de plástico).

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GP-Pharm, S.A.  
Polígono Industrial Els Vinyets – Els Fogars, sector 2  
Carretera Comarcal C244, Km 22,  
08777 – Sant Quintí de Mediona (Barcelona) ESPAÑA

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2020

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)