

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Desmopresina Sandoz 120 microgramos comprimidos sublinguales EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contiene 133 microgramos de desmopresina acetato equivalente a 120 microgramos de desmopresina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido sublingual contiene 65,18 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Comprimido blanco o casi blanco, octogonal, redondeado en las caras superior e inferior, con la inscripción "II" en relieve en una cara y liso en la otra, de 6,5 mm de longitud y 2 mm de grosor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Desmopresina está indicado en:

- Tratamiento de la diabetes insípida central.
- Tratamiento de la enuresis primaria nocturna en pacientes mayores de 5 años con capacidad normal de concentrar la orina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Información general

Si aparecen signos o síntomas de retención de líquidos y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones y coma), se debe interrumpir el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado completamente. Cuando se reinicie el tratamiento, se debe mantener un estricto cumplimiento de las restricciones de ingesta de líquidos y monitorizar los niveles séricos de sodio (ver sección 4.4). En todos los casos, se debe realizar un ajuste progresivo de la dosis respetando un periodo suficiente entre cada nivel de dosificación.

Si no se consigue el efecto clínico deseado tras 4 semanas de tratamiento con un ajuste de dosis adecuado, se debe interrumpir el tratamiento.

Diabetes insípida central

La dosis inicial en adultos y niños es de 60 microgramos tres veces al día. Posteriormente, el régimen de dosis se debe ajustar en función de la respuesta del paciente. La experiencia clínica ha demostrado que la dosis diaria varía entre 120 microgramos y 720 microgramos. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60-120 microgramos tres veces al día.

Enuresis nocturna primaria

La dosis inicial recomendada es de 120 microgramos al acostarse. La dosis se puede aumentar a 240 microgramos si la dosis más baja no es suficientemente eficaz. La ingesta de líquidos se debe limitar y controlar. El periodo de tratamiento con desmopresina es siempre de 3 meses. Se debe establecer cada 3 meses un periodo libre de tratamiento de al menos una semana para evaluar si es necesario un tratamiento adicional.

Edad Avanzada

Debido a un mayor riesgo de hiponatremia, desmopresina se debe utilizar con extrema precaución en pacientes de edad avanzada. Si se decide el tratamiento, se debe determinar el sodio sérico antes de iniciarlo. En caso de hiponatremia, no se debe iniciar el tratamiento con desmopresina (ver también sección 4.3). El tratamiento se puede iniciar con concentraciones normales de sodio sérico y el sodio sérico se debe monitorizar tres días después del inicio del tratamiento y en cada aumento de dosis. También se debe monitorizar en otros momentos durante el tratamiento si el médico lo considera necesario.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía sublingual, donde se disuelve sin líquido.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Polidipsia habitual o psicógena (resultando en una diuresis superior a 40 ml/kg/24 horas).
- Insuficiencia cardiaca u otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos.
- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Hiponatremia establecida.
- SIADH- enfermedad con secreción de ADH desproporcionadamente alta.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

En el tratamiento de la enuresis nocturna, se debe limitar lo máximo posible la ingesta de líquidos desde 1 hora antes de la administración a la hora de acostarse hasta la mañana siguiente y, en cualquier caso, durante al menos 8 horas después de la administración. También se recomienda vaciar la vejiga antes de la administración. El tratamiento sin restricción concomitante de líquidos puede provocar retención de líquidos y/o hiponatremia con o sin síntomas de alarma (cefalea, náuseas/vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones y coma).

Se ha notificado edema cerebral en raras ocasiones en niños y adolescentes tratados con acetato de desmopresina para la enuresis nocturna.

Todos los pacientes o, en su caso, su cuidador, deben recibir instrucciones adecuadas para cumplir las restricciones de líquidos, incluidas las bebidas alcohólicas.

La retención de líquidos se puede controlar fácilmente pesando al paciente o determinando el sodio plasmático o la osmolalidad.

Precauciones

Se debe considerar la disfunción grave de la vejiga y la obstrucción de la vejiga antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes de edad avanzada y pacientes con niveles séricos de sodio próximos al límite

inferior de la normalidad presentan un mayor riesgo de hiponatremia. Si la enfermedad cursa con desequilibrio de líquidos y/o electrolitos, se debe interrumpir el tratamiento con desmopresina (p.ej., en caso de infecciones sistémicas, fiebre o gastroenteritis).

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de aumento de presión intracraneal.

Desmopresina se debe administrar con precaución y reducirse la dosis si es necesario, en pacientes con alteraciones cardiovasculares o en pacientes que padezcan asma, fibrosis quística, epilepsia, migraña o afecciones caracterizadas por alteraciones de los fluidos y/o del equilibrio electrolítico.

Se deben tomar precauciones para evitar la hiponatremia, como la restricción de líquidos y la medición más frecuente del sodio sérico cuando la desmopresina se utiliza concomitantemente con medicamentos que pueden causar SIADH, p.ej., antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), clorpromazina, carbamazepina, antidiabéticos pertenecientes a las sulfonilureas o cuando se utiliza concomitantemente con AINEs.

Este medicamento contiene lactosa y sodio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido sublingual; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los medicamentos conocidos por causar SIADH, como los antidepresivos tricíclicos, ISRSs, clorpromazina y carbamazepina, así como los antidiabéticos pertenecientes a las sulfonilureas, pueden tener un efecto antiurético adicional y, por tanto, aumentar el riesgo de retención de líquidos/hiponatremia (ver sección 4.4).

Los AINEs pueden causar retención de líquidos/hiponatremia (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con loperamida puede triplicar las concentraciones plasmáticas de desmopresina, lo que puede aumentar el riesgo de retención de líquidos/hiponatremia. Otros medicamentos que ralentizan el transporte intestinal pueden tener el mismo efecto. Sin embargo, esto no se ha investigado.

Es improbable que el acetato de desmopresina interactúe con medicamentos que afectan al metabolismo hepático, ya que los estudios *in vitro* con microsomas humanos no muestran un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios de interacción *in vivo*.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de mujeres embarazadas con diabetes insípida, así como los datos en un número limitado (n = 54) de embarazos en mujeres con enfermedad de Von Willebrand no indican efectos adversos de desmopresina en el embarazo o en la salud del feto/ neonato. Hasta hoy, no existen otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales indican que no existen efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, la formación y el desarrollo del feto, el parto o el desarrollo postnatal.

Se debe tener precaución al prescribir acetato de desmopresina a mujeres embarazadas y se recomienda vigilar la tensión arterial durante el embarazo debido a un posible aumento del riesgo de preeclampsia.

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Desmopresina tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Adultos

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos realizados con desmopresina oral en adultos para el tratamiento de la nicturia (N=1557) combinada con los informes poscomercialización para todas las indicaciones en adultos (incluida la diabetes insípida central). Las reacciones adversas poscomercialización se presentan en la columna "Frecuencia no conocida".

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas en adultos

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10000, <1/1000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia*			Deshidratación** hipernatremia**
Trastornos psiquiátricos			Insomnio	Cambios de ánimo*	
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Dolor de cabeza*	Mareos*	Somnolencia Parestesia		Convulsiones* astenia** coma*
Trastornos oculares			Trastornos visuales		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo*		
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática		
Trastornos			Disnea		

respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Trastornos gastrointestinales		Nauseas*, dolor abdominal*, diarrea, estreñimiento, vómitos*	Dispepsia, flatulencia, hinchazón y distensión		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Sudoración, prurito, erupción, urticaria	Dermatitis alérgica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares, mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria	Micción urgente, trastorno urinario		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, fatiga	Sensación de malestar*, dolor torácico, síntomas gripales		
Exploraciones complementarias			Aumento de peso*, aumento de las enzimas hepáticas, hipopotasemia		

*La hiponatremia puede causar cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar general, alteraciones de la memoria, vértigo, caídas y, en casos graves, convulsiones y coma; ver también la sección 4.4

**Sólo se observa en la indicación CDI.

Población pediátrica

Frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos realizados con desmopresina oral en niños y adolescentes para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria (N = 1923). Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se presentan en la columna "Frecuencia no conocida".

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas en población pediátrica

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10000, <1/1000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de					Hiponatremia*

la nutrición					
Trastornos psiquiátricos			Labilidad afectiva, agresividad	Síntomas de ansiedad, pesadillas**, cambios de humor**	Comportamiento anormal, trastornos emocionales, depresión, alucinaciones, insomnio
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		Dolor de cabeza*		Somnolencia	Trastorno por déficit de atención, hiperactividad psicomotriz, convulsiones*.
Trastornos vasculares				Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Hemorragia nasal
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal*, náuseas*, vómitos*, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Erupción cutánea, dermatitis alérgica, sudoración, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema periférico, fatiga	Irritación	

* La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, alteraciones de la memoria, vértigo, caídas y, en casos graves, convulsiones y coma, ver también sección 4.4.

**Notificado principalmente en niños (< 12 años) en el periodo poscomercialización.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles bajos de sodio plasmático pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La sobredosis con desmopresina provoca una duración más prolongada de la acción con un aumento del

riesgo de retención de líquidos e hiponatremia. Los síntomas de una retención de líquidos grave incluyen convulsiones y pérdida del conocimiento.

Tratamiento

Aunque el tratamiento de la hiponatremia se debe ajustar a cada paciente, se pueden seguir las siguientes recomendaciones generales:

- La hiponatremia se trata interrumpiendo el tratamiento con desmopresina, limitando la ingesta de líquidos, e iniciando un tratamiento sintomático si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Acetato de desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética natural arginina-vasopresina. El acetato de desmopresina difiere químicamente de la hormona natural en dos aspectos: la desaminación de la 1-cisteína y la sustitución de la 8-L-arginina por la 8-D-arginina. Estos cambios prolongan significativamente la duración del efecto antidiurético, y una ausencia total del efecto vasopresor a dosis terapéuticas. El acetato de desmopresina es un componente potente con un valor EC50 de 1,6 pg/ml para su efecto antidiurético. Después de la administración oral, se puede esperar un efecto farmacológico que puede durar de 6 a 14 horas o más.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad media tras el uso sublingual de desmopresina comprimidos liofilizados a dosis de 200, 400 y 800 microgramos es del 0,25 % con un intervalo de confianza del 95 % de 0,21-0,31 %. La $C_{máx}$ fue de 14, 30 y 65 pg/ml tras la administración de 200, 400 y 800 microgramos, respectivamente. La $T_{máx}$ se observó entre 0,5 y 2 horas después de la administración. No se ha estudiado la ingesta concomitante de alimentos con el comprimido liofilizado de desmopresina, pero la ingesta de alimentos con el comprimido de desmopresina reduce la velocidad y el grado de absorción en un 40 %.

Distribución

La distribución de desmopresina se describe mejor utilizando un modelo de distribución bicompartimental con un volumen de distribución durante la fase de eliminación de 0,56 l/kg.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo *in vivo* de desmopresina. Se ha observado en preparaciones de microsomas hepáticos humanos *in vitro* que no se metabolizan cantidades significativas de desmopresina en el hígado por el sistema citocromo P450. Por tanto, es improbable que desmopresina se metabolice *in vivo* mediante el sistema del citocromo P450 hepático en humanos. Es probable que el efecto de desmopresina sobre la farmacocinética de otros medicamentos sea mínimo, dado que desmopresina no inhibe el sistema de metabolización de medicamentos citocromo P450.

Eliminación

Se calculó un aclaramiento total de desmopresina de 7,6 l/h. Se estima una semivida terminal de desmopresina de 2,8 horas. En sujetos sanos, la fracción excretada inalterada fue del 52 % (44 % - 60 %).

Linealidad/no linealidad

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

Grupos especiales de pacientes:

Insuficiencia renal

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, el AUC y vida media aumentaron con la gravedad de la insuficiencia renal. Desmopresina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min).

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios.

Población pediátrica

La farmacocinética poblacional de desmopresina comprimidos se estudió en niños con PNE.

El aclaramiento (Cl/F) fue aproximadamente un 30 % inferior en comparación con los adultos, sin embargo, debido a la alta variabilidad, esta diferencia no fue significativa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico con desmopresina, ya que está muy estrechamente relacionada con la hormona peptídica natural.

El análisis *in vitro* de modelos de cotiledones humanos no mostró transferencia placentaria de desmopresina cuando se administró a concentraciones terapéuticas acordes con las dosis recomendadas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Ácido cítrico (E330)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de OPA-Al-PVC-PE/Al con capa desecante integrada.

Tamaños de los envases

30 comprimidos sublinguales

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio/2023

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/>.