

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Desmopresina Teva 120 microgramos comprimidos sublinguales EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contiene 120 microgramos de desmopresina (como desmopresina acetato).

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 62 mg de lactosa (como monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Desmopresina Teva 120 microgramos comprimidos sublinguales EFG:

Comprimido blanco o casi blanco, octogonal, biconvexo grabado con "II" en un lado y liso en el otro lado, con 6,5 mm de largo/ancho y 2 mm de espesor.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la diabetes insípida central.
- Tratamiento de la enuresis primaria nocturna en niños mayores de 5 años; con capacidad normal de concentrar la orina.
- Tratamiento sintomático de la nicturia en adultos menores de 65 años, asociada con poliuria nocturna, es decir, producción nocturna de orina que excede la capacidad funcional de la vejiga.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La desmopresina provoca la reabsorción renal de agua en los riñones con la consiguiente retención de líquidos. En consecuencia, durante el tratamiento con desmopresina se recomienda:

- iniciar el tratamiento con la dosis más baja recomendada
- aumentar la dosis de forma gradual y con precaución (sin exceder la dosis máxima recomendada)
- respetar la restricción de ingesta de líquidos
- garantizar que, en pediatría, la administración esté bajo la supervisión de un adulto.

#### Posología

Si aparecen síntomas o signos de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náusea/vómito, ganancia de peso, y en casos graves, convulsiones y coma), se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado.

Una vez reinstaurado de nuevo el tratamiento, debe controlarse rigurosamente la ingesta de líquidos y los niveles de séricos de sodio (ver sección 4.4.). Es posible que sea necesario ajustar la dosis. En todos los casos, se debe realizar un ajuste de dosis progresivamente con respecto a un período suficiente entre cada nivel de dosificación.

Si no se logra un efecto clínico adecuado dentro de las 4 semanas, con ajuste de dosis semanal, se debe interrumpir el tratamiento.

### *Diabetes insípida central en adultos y niños:*

La dosis recomendada de inicio es de 60 microgramos tres veces al día, administradas por vía sublingual. La dosis debe ser ajustada individualmente según la respuesta de cada paciente. Según la experiencia clínica la dosis sublingual total diaria se encuentra en el intervalo de 120 microgramos a 720 microgramos. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60 a 120 microgramos administrada sublingualmente tres veces al día.

### *Enuresis nocturna primaria en adultos y niños a partir de 5 años:*

La dosis recomendada de inicio es de 120 microgramos a la hora de acostarse, administrada sublingualmente. En caso de no conseguir la respuesta deseada, la dosis diaria puede aumentarse hasta 240 microgramos por vía sublingual. Debe controlarse la ingesta de líquidos.

La duración del tratamiento con este medicamento debe ser, como máximo, de 3 meses. La necesidad de continuar con el tratamiento se valora interrumpiendo el tratamiento durante al menos 1 semana.

### *Nicturia en adultos*

Para determinar la poliuria nocturna, los pacientes con nicturia deben anotar la hora y el volumen de cada micción en un horario de al menos 2 días antes de iniciar el tratamiento. Una producción de orina nocturna que excede la capacidad funcional de la vejiga o excede 1/3 de la producción de orina de 24 horas se considera poliuria nocturna.

La dosis inicial recomendada es de 60 microgramos de desmopresina por vía sublingual antes de acostarse. Si esta dosis no es lo suficientemente eficaz, la dosis se puede aumentar a 120 microgramos y posteriormente a 240 microgramos por vía sublingual mediante aumentos de dosis semanales. Se debe observar la restricción de líquidos. Los niveles de sodio en plasma deben medirse antes del inicio del tratamiento y también 3 días después del inicio del tratamiento. Lo mismo se aplica en caso de aumento de la dosis y en otros momentos durante el tratamiento cuando el médico prescriptor lo considere necesario (ver sección 4.4).

Si no se logra un efecto clínico adecuado en 4 semanas, con ajuste de dosis semanal, se debe interrumpir el tratamiento.

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes de edad avanzada*

El tratamiento de la nicturia no debe iniciarse en pacientes > de 65años (ver sección 4.3).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.3).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica:*

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central y la enuresis primaria nocturna en niños. Para la diabetes insípida, las dosis recomendadas son las mismas que en adultos. Este medicamento no debe utilizarse para la enuresis primaria nocturna en niños menores de 5 años.

## Forma de administración

Desmopresina Teva es para uso por vía sublingual.

Este comprimido se coloca debajo de la lengua, donde se disuelve sin agua.

Desmopresina Teva siempre se debe tomar al mismo tiempo en relación a la ingesta de alimentos, ya que los alimentos reducen la absorción y, por lo tanto, también podrían afectar el efecto de la desmopresina (ver sección 4.5).

En el tratamiento de la enuresis nocturna primaria y la nicturia, la ingesta de líquidos debe reducirse al mínimo desde 1 hora antes de la administración de la dosis por la noche hasta al menos 8 horas después de la administración (ver sección 4.4).

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes descritos en la sección 6.1;
- Polidipsia habitual o psicógena (resultando un exceso de producción de orina de 40 ml/kg/24 horas);
- Antecedentes conocidos o sospecha de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos;
- Insuficiencia renal moderada y severa (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min);
- Hiponatremia conocida;
- Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- Pacientes menores de 5 años, si el medicamento se utiliza para tratar la enuresis primaria nocturna o nicturia
- Pacientes mayores de 65 años, si el medicamento se utiliza para tratar la enuresis primaria nocturna o nicturia
- Pacientes incapaces de respetar la restricción de líquidos.

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

### **Antes del inicio del tratamiento**

Antes de iniciar el tratamiento con desmopresina por indicaciones de enuresis nocturna aislada en niños y nicturia en adultos, se debe descartar cualquier anomalía orgánica de la uretra vesical.

La desmopresina debe administrarse con precaución y su dosis debe reducirse si es necesario en pacientes de edad avanzada y pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, hipertensión arterial) así como en pacientes con riesgo de hipertensión intracranal.

La desmopresina debe administrarse con precaución y la dosis debe reducirse si es necesario, en pacientes que padecen asma, fibrosis quística, epilepsia, migraña o afecciones caracterizadas por alteraciones de líquidos y/o equilibrio electrolítico.

A dosis elevadas, especialmente en el caso de la diabetes insípida, la desmopresina puede provocar en ocasiones un ligero aumento de la tensión arterial, que desaparece con la reducción de la dosis.

En caso de insuficiencia corticotrópica o tiroidea, esta debe corregirse antes del inicio del tratamiento con desmopresina y durante su duración, para evitar la aparición de intoxicaciones hídricas.

En pacientes con nicturia, se debe establecer un diario miccional que evalúe la frecuencia y el volumen de las micciones para el diagnóstico de poliuria nocturna durante al menos 2 días antes del inicio del tratamiento.

### ***Población pediátrica***

El manejo terapéutico de la enuresis nocturna infantil generalmente comienza con medidas de estilo de vida y alarma de enuresis nocturna. Es importante que los profesionales de la salud consideren estas medidas antes de iniciar el tratamiento con desmopresina.

En niños con enuresis nocturna aislada, antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe registrar la frecuencia de micción y horas de bebida durante 48 horas, y el número de noches mojadas durante 7 días.

### **Seguimiento del tratamiento**

#### ***Hiponatremia / Intoxicación por agua***

En pacientes con urgencia/incontinencia de urgencia, causas orgánicas de aumento de la frecuencia de la micción o nicturia (p. ej., hiperplasia prostática benigna, infecciones del tracto urinario, cálculos/tumores biliares, polidipsia o diabetes mellitus desadaptativa), se debe abordar principalmente la causa específica del problema.

En el tratamiento de la enuresis nocturna primaria y la nicturia, la ingesta de líquidos debe reducirse al mínimo desde 1 hora antes de la administración de la dosis vespertina hasta al menos 8 horas después de la administración (ver sección 4.2).

Se recomienda controlar el peso del paciente en los días siguientes al inicio del tratamiento o aumento de dosis. Un aumento de peso rápido y significativo puede ser un signo de retención excesiva de líquidos.

Sin una reducción concomitante de la ingesta de líquidos, el tratamiento puede provocar retención de líquidos y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, aumento rápido de peso y, en casos graves, convulsiones y coma). En caso de aparición de estos síntomas, en las indicaciones de enuresis nocturna aislada en niños y nicturia en adultos, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un ionograma sanguíneo para medir el nivel de sodio. Si se reanuda el tratamiento, la restricción de líquidos debe ser más estricta.

Todos los pacientes o sus cuidadores deben recibir instrucciones detalladas sobre la restricción de líquidos.

Existe un mayor riesgo de hiponatremia en ancianos y en pacientes con niveles bajos de sodio en plasma y pacientes con un volumen elevado de orina diurna (más de 2,8 a 3 litros).

Para evitar la hiponatremia, se debe tener especial cuidado con la retención de líquidos y el control frecuente de los niveles de sodio plasmático en las siguientes condiciones:

- tratamiento concomitante con fármacos que se sabe que inducen trastornos de la secreción de ADH (SIADH), como antidepresivos tricíclicos, ISRS, clorpromazina y carbamazepina
- tratamiento concomitante con AINE.

### ***Además***

En las indicaciones de enuresis nocturna aislada en niños y nicturia en adultos, el tratamiento con desmopresina debe suspenderse durante condiciones intercurrentes caracterizadas por un desequilibrio hídrico y/o electrolítico tales como: episodio infeccioso, fiebre, gastroenteritis.

### **Excipientes**

#### ***Lactosa***

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

#### ***Sodio***

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 antidepresivos tricíclicos, ISRS, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, especialmente clorpropamida pueden potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica, ver sección 4.4.

Los AINEs pueden inducir la retención hídrica/hiponatremia, ver sección 4.4.

El tratamiento concomitante con agentes diureticos está contraindicado (ver sección 4.3.)

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/hiponatremia. Aunque no se ha estudiado, otros fármacos que disminuyen el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto.

El tratamiento concomitante con dimeticona puede inducir una disminución de la absorción de desmopresina.

Es poco probable que la desmopresina interaccione con otros fármacos que afectan al metabolismo hepático, puesto que se conoce a través de estudios “*in vitro*” con microsomas humanos que la desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción “*in vivo*”.

La ingesta concomitante de alimentos no se ha estudiado con comprimidos sublinguales de desmopresina, pero sí con comprimidos de desmopresina. Una comida estandarizada con un 27% de grasa tomada concomitantemente o 1,5 horas antes del comprimido de desmopresina redujo la absorción (tasa y grado) de desmopresina en un 40%. No se observó ningún efecto significativo con respecto a la farmacodinamia (producción de orina u osmolalidad). No se puede descartar que algunos pacientes puedan experimentar una reducción del efecto antidiurético con la ingesta concomitante de alimentos.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad. En el análisis *in vitro* de modelos de cotiledón humanos se observó que, a concentraciones terapéuticas, no hay transporte de desmopresina a través de la placenta.

### Embarazo

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 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 realizados en animales no han evidenciado directa o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/ fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se debe tener precaución al prescribir este medicamento a mujeres embarazadas.

### Lactancia

Los resultados de los análisis de la leche materna de madres que recibieron altas dosis de desmopresina (300 microgramos por vía intranasal) muestran que la desmopresina pasa a la leche materna, pero la

cantidad de desmopresina que se puede transferir al bebé es baja y probablemente inferior a las cantidades necesarias para afectar la diuresis. No se ha estudiado si la desmopresina se acumula en la leche materna con dosis repetidas.

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

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

El efecto adverso más grave de la desmopresina es la hiponatremia, véase a continuación en la sección “Descripción de efectos adversos seleccionados”.

##### *Adultos*

El dolor de cabeza (12%) fue la reacción adversa más notificada. Otros efectos secundarios frecuentes fueron hiponatremia (6%), mareos (3%), hipertensión (2%) y trastornos gastrointestinales (náuseas (4%), vómitos (1%), dolor abdominal (3%), diarrea (2%) y estreñimiento (1%). Menos común es una influencia del patrón de sueño/nivel de conciencia que se presenta como por ejemplo insomnio (0,96%), somnolencia (0,4%) o astenia (0,06%).

No se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos, pero se han reportado de forma espontánea.

##### *Población pediátrica*

El dolor de cabeza (1%) fue la reacción adversa más notificada. Menos frecuentes fueron los trastornos psiquiátricos (labilidad afectiva (0,1%), agresividad (0,1%), ansiedad (0,05%), cambios de humor (0,05%), pesadillas (0,05%)) que normalmente ceden tras la interrupción del tratamiento y trastornos gastrointestinales (dolor abdominal (0,65%), náuseas (0,35%), vómitos (0,2%) y diarrea (0,15%)).

No se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos, pero se han reportado de forma espontánea.

##### Nicturia

Se han descrito efectos adversos de la desmopresina en pacientes, incluida la población de 65 años o más, tratados por nicturia durante los ensayos clínicos. En total, aproximadamente el 35% de los pacientes experimentaron efectos adversos durante la fase de titulación. La mayoría de los casos de hiponatremia clínicamente significativa (sodio sérico <130 mmol/l) se produjeron en pacientes de 65 años o mayores (ver sección 4.3). La hiponatremia apareció poco después del inicio del tratamiento o durante un aumento de la dosis. Los efectos adversos distintos de la hiponatremia son en su mayoría menores. Durante el período de tratamiento a largo plazo, el 24% de los pacientes experimentaron efectos adversos.

##### Tabla resumen de reacciones adversas

##### *Adultos*

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos realizados con desmopresina oral en adultos para el tratamiento de la nicturia (N=1557) combinada con la experiencia post-comercialización para todas las indicaciones en adultos (incluyendo diabetes insípida central). En la columna de “frecuencia no conocida” se han añadido aquellas reacciones adversas observadas después de la comercialización.

#### **Tabla 1      Lista tabulada de reacciones adversas en adultos**

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco Frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiponatremia			Deshidratación**, Hipernatremia**
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			Insomnio	Confusión*	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza*	Mareos*	Somnolencia Parestesias		Convulsiones* Astenia** Coma*
<b>Trastornos oculares</b>			Alteraciones oculares		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Vértigo*		
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipotensión ortostática		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas*, Dolor abdominal*, Diarrea, Estreñimiento, Vómitos*	Dispepsia, Flatulencia, Hinchazón y distensión		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Sudoración, Prurito, Exantema Urticaria	Dermatitis alérgica	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			Espasmos musculares Mialgia		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Malestar en la vejiga y uretra			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema Fatiga	Malestar*, dolor en el pecho, síntomas similares a la gripe		
<b>Investigaciones</b>			Aumento de peso* Aumento enzimas hepáticas, hipopotasemiaa		

\*La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareo, confusión, malestar, pérdida de memoria, vértigo y en casos severos convulsiones y coma.

\*\* Sólo observados en diabetes insípida central

*Población pediátrica*

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con desmopresina oral realizados en niños y adolescentes en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria (N=1923) se presenta en la Tabla 2. 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**

	<b>Frecuentes ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Poco Frecuentes ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raros ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				Hiponatremia****
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Labilidad afectiva** Agresión***	Síntomas de ansiedad Pesadillas**** Cambios de humor****	Comportamientos anormales Cambios emocionales Depresión Alucinaciones Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza*		Somnolencia	Deficit de atención Trastornos psicomotores Hiperactividad Convulsiones*
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Sangrado nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal*, Náuseas*, Vómitos*, Diarrea		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				Rash, Dermatitis alérgica, Sudoración Urticaria
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Malestar en la vejiga y uretra		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema periférico, Fatiga	Irritación	

\*La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, y en casos severos convulsiones y coma.

\*\* Observados después de la comercialización, misma frecuencia en niños y adolescentes (<18 años)

\*\*\* Observados después de la comercialización, casi exclusivos en niños y adolescentes (<18 años)

\*\*\*\* Observados después de la comercialización, principalmente en niños (<12 años)

### *Poblaciones especiales*

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles bajos de sodio en plasma pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia, ver secciones 4.2 y 4.4.

### Descripción de ciertas reacciones adversas:

La reacción adversa más grave con la desmopresina es hiponatremia, que puede causar, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareo, confusión, malestar, vértigo, caídas y en casos severos convulsiones y coma. La causa de la hiponatremia potencial es el efecto antidiurético anticipado. La hiponatremia es reversible y se ha observado con frecuencia que en niños ocurre en relación a cambios en la rutina diaria que afectan a la ingesta de líquidos y/o sudoración. La mayoría de los adultos en tratamiento para la nicturia que desarrollaron hiponatremia, mostraron un nivel bajo de sodio en sangre tras 3 días de tratamiento o después de un aumento en la dosis. Tanto en adultos como en niños se debe tener especial precaución. 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**

En caso de sobredosis importante con alto riesgo de intoxicación hídrica, se requieren medidas específicas, en ambiente hospitalario, con estricto seguimiento clínico y biológico.

### *Toxicidad*

La sobredosis de desmopresina conduce a una duración de acción prolongada con un mayor riesgo de retención de líquidos e hiponatremia.

Incluso las dosis normales, junto con una gran ingesta de líquidos, pueden causar intoxicación hídrica. Las dosis de 0,3 microgramos/kg IV y 2,4 microgramos/kg por vía intranasal, junto con la ingesta de líquidos, han provocado hiponatremia y convulsiones en niños y adultos. Sin embargo, 40 microgramos por vía intranasal a un niño de 5 meses y 80 microgramos por vía intranasal a un niño de 5 años no causaron ningún síntoma. 4 microgramos por vía parenteral al recién nacido produjeron oliguria y aumento de peso.

### *Síntomas*

Una sobredosis de desmopresina aumenta el riesgo de retención hídrica con síntomas como dolor de cabeza, náuseas, hiponatremia, hipoosmolalidad, oliguria, depresión del SNC, convulsiones, edema pulmonar. Consulte también la sección 4.8.

### *Tratamiento*

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado, se pueden dar las siguientes recomendaciones generales:

- La hiponatremia se trata suspendiendo el tratamiento con desmopresina y restricción de líquidos.
- Si el paciente tiene síntomas, se puede administrar una perfusión de cloruro de sodio isotónico o hipertónico.
- Las retenciones severas de líquidos (convulsiones e inconsciencia) se tratan con furosemida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisiarias e hipotalámicas y sus análogos. Vasopresina y análogos.

Código ATC: H01BA02.

Este medicamento contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona antidiurética natural, vasopresina.

La diferencia consiste en que el grupo amino en la cisteína se elimina y la L-arginina se reemplaza por 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 comparación con la hormona natural, la desmopresina se caracteriza por un aumento y prolongado de la actividad antidiurética, mientras que su actividad vasopresora está muy reducida. La desmopresina actúa como agonista selectivo de los receptores de vasopresina V2, ubicados principalmente en las células del conducto colector del riñón.

La administración oral de una dosis de 0,1 a 0,2 mg de comprimido de desmopresina (correspondiente a 60 microgramos y 120 microgramos de liofilizado oral) provoca un efecto antidiurético que dura aproximadamente 8 horas con importantes variaciones interindividuales.

Los estudios clínicos con comprimidos de desmopresina en el tratamiento de la nicturia mostraron lo siguiente:

- El número medio de episodios de nicturia disminuyó al menos un 50% en el 39% de los pacientes del grupo de desmopresina en comparación con el 5% en el grupo de placebo ( $p <0,0001$ ).
- El número medio de episodios de nicturia por noche disminuyó un 44% en el grupo de desmopresina en comparación con el 15% en el grupo de placebo ( $p <0,0001$ ).
- La duración media del primer período de sueño sin perturbaciones aumentó un 64 % en el grupo de desmopresina. grupo en comparación con el 20% en el grupo de placebo ( $p <0,0001$ ).
- La duración media del primer episodio de sueño sin perturbaciones aumentó en 2 horas en el grupo de desmopresina en comparación con 31 minutos en el grupo de placebo ( $p <0,0001$ ).

Debido a los efectos adversos, el 8% de los 448 pacientes que tomaban desmopresina interrumpieron su tratamiento durante la fase de titulación, y el 2% de los 295 pacientes durante el período doble ciego (0,63% con desmopresina y 1,45% bajo placebo).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

No se ha estudiado la ingesta concomitante de alimentos con comprimidos sublinguales de desmopresina, pero la ingesta de alimentos con comprimidos de desmopresina reduce la tasa y el grado de absorción en un 40%.

La desmopresina muestra una variación de moderada a alta en la biodisponibilidad, tanto dentro como entre individuos. Las concentraciones plasmáticas de desmopresina aumentan en proporción a la dosis administrada y tras la administración de dosis de 200, 400 y 800 microgramos, la  $C_{max}$  fue de 14, 30 y 65 pg/ml, respectivamente.  $T_{max}$  se alcanzó después de 0,5 2 horas.

La biodisponibilidad sistémica absoluta de la desmopresina administrada vía es 0,25% (0,21 – 0,31 %). La tabla siguiente muestra la equivalencia entre comprimidos y liofilizados orales de desmopresina:

Desmopresina acetato Comprimidos	Desmopresina base libre Liofilizado oral	Desmopresina base Libre Comprimidos	Desmopresina acetato Liofilizado oral
0.1 mg	60 microgramos	89 microgramos	Aprox. 67 microgramos*
0.2 mg	120 microgramos	178 microgramos	Aprox. 135 microgramos*

0.4 mg	240 microgramos	356 microgramos	Aprox. 270 microgramos*
--------	-----------------	-----------------	-------------------------

(\*) Calculado para fines comparativos

#### *Distribución*

La distribución de desmopresina se describe mediante un modelo bicompartimental con un volumen de distribución durante la fase de eliminación de 0,3 a 0,5 l/kg.

La desmopresina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

#### *Metabolismo*

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que no se metaboliza una cantidad significativa de desmopresina en el hígado. Por lo tanto, es poco probable que la desmopresina sea metabolizada en el hígado humano.

#### *Eliminación*

Se ha calculado un aclaramiento total de desmopresina de 7,6 l/h. Se estima una vida media terminal de desmopresina de 2,8 h. En sujetos sanos la fracción excretada inalterada en orina fue del 52% (44%-60%).

#### *Linealidad/ No linealidad*

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

#### *Población pediátrica*

Se ha estudiado la farmacocinética poblacional de desmopresina comprimidos en niños con enuresis nocturna primaria y no se han detectado diferencias significativas con los adultos.

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

Los estudios actuales sobre seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción no revelaron ningún peligro especial para los humanos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad porque la desmopresina está estrechamente relacionada con la hormona peptídica natural vasopresina.

El análisis *in vitro* de modelos de cotiledón humano no mostró transferencia placentaria de desmopresina cuando se administró a concentraciones terapéuticas consistentes con las dosis recomendadas.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Ácido cítrico (E330)  
Croscarmelosa sódica (E 468)  
Esterarato de magnesio (E470b)

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

30 meses

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

### *Blísteres*

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

### *Frascos HDPE*

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene blísteres de OPA/Al/PVC/PE-Al o blísteres unidosis con capa desecante integrada, que contienen 10 comprimidos cada uno.

Tamaños de envase:

10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos sublinguales (en blísteres)

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimidos sublinguales (en blíster perforado unidosis)

Frasco de HDPE con tapas de PP con desecante integrado que contiene 30 o 100 comprimidos sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

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

Nº registro: 89000

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

Octubre 2023

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

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