

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desmopressina Teva 60 microgrammi compresse sublinguali
Desmopressina Teva 120 microgrammi compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Desmopressina Teva 60 microgrammi compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 60 microgrammi di desmopressina (sotto forma di desmopressina acetato).

Desmopressina Teva 120 microgrammi compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale contiene 120 microgrammi di desmopressina (sotto forma di desmopressina acetato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa sublinguale contiene 62 mg di lattosio (sotto forma di monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse sublinguali.

Desmopressina Teva 60 microgrammi compresse sublinguali

Compresse bianche o quasi bianche, di forma rotonda e biconvesse, con la dicitura "I" impressa su un lato e lisce sull'altro lato, di 6,5 mm di diametro e 2 mm di spessore.

Desmopressina Teva 120 microgrammi compresse sublinguali

Compresse bianche o quasi bianche, di forma ottagonale e biconvesse, con la dicitura "II" impressa su un lato e lisce sull'altro lato, di 6,5 mm di lunghezza/larghezza e 2 mm di spessore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del diabete insipido centrale.
- Trattamento dell'enuresi notturna primaria in bambini a partire dai 5 anni di età con normale capacità di concentrare le urine.
- Trattamento sintomatico della nicturia associata a poliuria notturna, ossia una produzione urinaria notturna che supera la capacità funzionale della vescica, in adulti di età inferiore a 65 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La desmopressina causa il riassorbimento renale dell'acqua con conseguente ritenzione di liquidi. Durante il trattamento con desmopressina è pertanto consigliabile:

- iniziare il trattamento al dosaggio più basso raccomandato;

- aumentare il dosaggio gradualmente e con cautela (senza superare il dosaggio massimo raccomandato);
- rispettare la restrizione sull'assunzione di liquidi;
- accertarsi che, nei pazienti pediatrici, la somministrazione avvenga sotto la supervisione di un adulto.

Posologia

Informazioni generali

Se si manifestano segni e sintomi di ritenzione idrica/iponatriemia (cefalea, nausea/vomito, aumento di peso e, in casi gravi, crisi convulsive e coma), il trattamento deve essere interrotto temporaneamente fino a quando il paziente non si sia completamente ripreso.

Alla ripresa del trattamento è necessario attenersi scrupolosamente alle restrizioni sull'assunzione dei liquidi e devono essere monitorati i livelli sierici di sodio (vedere paragrafo 4.4). È possibile che la dose debba essere adattata. In qualsiasi caso, l'adattamento della dose deve avvenire progressivamente lasciando trascorrere un periodo di tempo sufficiente tra ogni livello di dosaggio.

Se non si ottiene un effetto clinico adeguato entro 4 settimane, con titolazione settimanale della dose, il trattamento deve essere sospeso.

Diabete insipido centrale

Adulti e bambini: una dose iniziale idonea è di 60 microgrammi per via sublinguale 3 volte al giorno. Il dosaggio deve essere quindi adattato in base alla risposta del paziente. L'esperienza clinica ha dimostrato che la dose giornaliera oscilla tra i 120 e i 720 microgrammi per via sublinguale. Per la maggior parte dei pazienti, la dose di mantenimento è di 60-120 microgrammi per via sublinguale 3 volte al giorno.

Enuresi notturna primaria

Una dose iniziale idonea è di 120 microgrammi per via sublinguale alla sera. La dose può essere aumentata fino a 240 microgrammi per via sublinguale se la dose più bassa non è abbastanza efficace. È necessario rispettare la restrizione di liquidi.

Questo medicinale è destinato a un periodo di trattamento della durata massima di 3 mesi. La necessità di un trattamento supplementare deve essere verificata dopo aver sospeso la somministrazione per almeno una settimana.

Nicturia negli adulti

Per determinare la presenza di poliuria notturna, i pazienti con nicturia devono annotare l'ora e il volume di ogni minzione su un diario per almeno 2 giorni prima di iniziare il trattamento. Una produzione urinaria notturna che supera la capacità funzionale della vescica o 1/3 della produzione urinaria delle 24 ore è considerata poliuria notturna.

La dose iniziale raccomandata è di 60 microgrammi di desmopressina per via sublinguale al momento di coricarsi. Se questa dose non è abbastanza efficace, può essere aumentata a 120 microgrammi e successivamente a 240 microgrammi per via sublinguale tramite incrementi settimanali della dose. È necessario rispettare la restrizione di liquidi. I livelli plasmatici di sodio devono essere misurati prima e 3 giorni dopo l'inizio del trattamento. Lo stesso vale in caso di aumento della dose e durante il trattamento qualora il medico curante lo ritenga necessario; vedere paragrafo 4.4.

Se non si ottiene un effetto clinico adeguato entro 4 settimane, con una titolazione settimanale della dose, il trattamento deve essere interrotto.

Popolazioni speciali

Anziani

Il trattamento della nicturia non deve essere iniziato in pazienti di età > 65 anni (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Nei pazienti con lieve compromissione renale non è necessaria alcuna riduzione della dose.

Desmopressina Teva è controindicato nei pazienti con insufficienza renale moderata e severa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessaria alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Questo medicinale è indicato per il diabete insipido centrale e l'enuresi notturna primaria nei bambini. Per il diabete insipido, le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti pediatrici sono le stesse degli adulti. Questo medicinale non deve essere usato per l'enuresi notturna primaria nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Modo di somministrazione

Desmopressina Teva è destinato all'uso sublinguale.

Questo medicinale viene posizionato sotto la lingua, dove si scioglie senza acqua.

Nel trattamento dell'enuresi notturna primaria e della nicturia, l'assunzione di liquidi deve essere ridotta al minimo a partire da 1 ora prima della somministrazione della dose serale e fino ad almeno 8 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla desmopressina o ad uno qualsiasi degli altri componenti del medicinale.
- Polidipsia persistente o psicogena (comportante una produzione urinaria superiore a 40 mL/kg/24 ore).
- Insufficienza cardiaca nota o sospetta e altre condizioni che necessitano del trattamento con diuretici.
- Insufficienza renale da moderata a severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min).
- Iponatriemia nota.
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).
- Pazienti di età inferiore a 5 anni, se il medicinale viene usato per trattare l'enuresi notturna primaria.
- Pazienti di età superiore a 65 anni, se il medicinale viene usato per trattare l'enuresi notturna primaria o la nicturia.
- Pazienti non in grado di rispettare la restrizione di liquidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima dell'inizio del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con desmopressina per le indicazioni di enuresi notturna isolata nei bambini e nicturia negli adulti, occorre escludere qualsiasi anomalia organica vescico-sfinterica.

La desmopressina deve essere somministrata con cautela e il suo dosaggio deve essere ridotto, se necessario, nei soggetti anziani e nei pazienti con patologie cardiovascolari (insufficienza coronarica, ipertensione arteriosa), nonché nei pazienti a rischio di ipertensione intracranica.

La desmopressina deve essere somministrata con cautela e la dose deve essere ridotta, se necessario, nei pazienti che soffrono di asma, fibrosi cistica, epilessia, emicrania o condizioni caratterizzate da disturbi dell'equilibrio idrico e/o elettrolitico.

A dosi elevate, soprattutto in caso di diabete insipido, la desmopressina può talvolta causare un lieve aumento della pressione arteriosa, che svanisce riducendo la dose.

In caso di insufficienza corticotropa o tiroidea, questa deve essere corretta prima dell'inizio del trattamento con desmopressina e per l'intera durata dello stesso, al fine di evitare un'intossicazione da acqua.

Nei pazienti con nicturia è necessario predisporre un diario minzionale che valuti la frequenza e il volume delle minzioni per la diagnosi di poliuria notturna per almeno 2 giorni prima dell'inizio del trattamento.

Popolazione pediatrica

Di solito, per la gestione terapeutica dell'enuresi notturna nei bambini, si ricorre inizialmente a interventi sullo stile di vita e all'utilizzo di un allarme notturno. È importante che gli operatori sanitari prendano in considerazione queste misure prima di iniziare il trattamento con desmopressina.

Nei bambini con enuresi notturna isolata, prima dell'inizio del trattamento, il paziente deve registrare la frequenza della minzione e gli orari in cui vengono assunti liquidi per 48 ore, nonché il numero di episodi di incontinenza notturna per 7 giorni.

Monitoraggio del trattamento

Iponatriemia/avvelenamento da acqua

Nei pazienti con urgenza/incontinenza da urgenza, cause organiche di aumento della frequenza della minzione o nicturia (ad es. iperplasia prostatica benigna, infezioni delle vie urinarie, calcoli biliari/tumori, polidipsia o diabete mellito disadattivo), deve essere innanzi tutto trattata la causa specifica del problema.

Nel trattamento dell'enuresi notturna primaria e della nicturia, l'assunzione di liquidi deve essere ridotta al minimo a partire da 1 ora prima della somministrazione della dose serale e fino ad almeno 8 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda di monitorare il peso del paziente nei giorni successivi all'inizio del trattamento o all'aumento della dose. Un aumento rapido e significativo del peso potrebbe essere un segno di ritenzione eccessiva di liquidi.

Senza la riduzione concomitante dei liquidi assunti, il trattamento può comportare ritenzione idrica e/o iponatriemia (cefalea, nausea/vomito, rapido aumento di peso e, in casi gravi, crisi convulsive e coma). Se compaiono questi sintomi e segni nelle indicazioni di enuresi notturna isolata nei bambini e nicturia negli adulti, è necessario sospendere il trattamento ed effettuare una valutazione degli elettroliti ematici per misurare il livello di sodio. Se il trattamento viene ripreso, la restrizione di liquidi deve essere più rigorosa.

Tutti i pazienti o i relativi caregiver devono ricevere indicazioni chiare in merito alla restrizione di liquidi.

Gli anziani, i pazienti con bassi livelli plasmatici di sodio e i pazienti con un volume urinario diurno elevato (superiore a 2,8-3 litri) sono maggiormente esposti al rischio di iponatriemia.

Per evitare l'iponatriemia, occorre prestare particolare attenzione alla ritenzione di liquidi e al monitoraggio frequente dei livelli plasmatici di sodio nelle seguenti condizioni:

- trattamento concomitante con farmaci che inducono notoriamente disturbi da secrezione di ADH (SIADH), come antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), clorpromazina e carbamazepina;
- trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Informazioni aggiuntive

Nelle indicazioni di enuresi notturna isolata nei bambini e nicturia negli adulti, il trattamento con desmopressina deve essere interrotto durante condizioni intercorrenti caratterizzate da uno squilibrio idrico e/o elettrolitico, come episodi infettivi, febbre o gastroenterite.

Eccipienti con effetti noti

Desmopressina Teva contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit assoluto di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa sublinguale, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le sostanze che inducono notoriamente una secrezione alterata di ADH, ad es. antidepressivi triciclici, SSRI, clorpromazina e carbamazepina, così come gli antidiabetici appartenenti al gruppo delle sulfaniluree, soprattutto clorpropamide, possono causare un effetto antidiuretico additivo con aumento del rischio di ritenzione di liquidi; vedere paragrafo 4.4.

I FANS possono indurre ritenzione idrica/iponatriemia; vedere paragrafo 4.4.

Il trattamento concomitante con agentidiuretici è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento concomitante con loperamide può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina pari a 3 volte, che può comportare un aumento del rischio di ritenzione idrica e/o iponatriemia. Altri medicinali che rallentano il trasporto intestinale potrebbero avere lo stesso effetto. Tuttavia, questo aspetto non è stato studiato.

Il trattamento concomitante con dimeticone può comportare una riduzione dell'assorbimento della desmopressina.

Dato che la desmopressina non mostra un metabolismo epatico significativo negli studi *in vitro* con microsomi umani, è improbabile che interagisca con medicinali che influiscono sul metabolismo epatico. Tuttavia non sono stati condotti studi formali di interazione *in vivo*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. L'analisi *in vitro* del modello basato sui cotiledoni ha evidenziato che, a una concentrazione terapeutica corrispondente alla dose raccomandata, la desmopressina non ha attraversato la placenta.

Gravidanza

I dati disponibili provenienti da un numero limitato (n = 53) di donne in gravidanza trattate per il diabete insipido, così come i dati provenienti da un numero limitato (n = 54) di donne in gravidanza con malattia di von Willebrand, non mostrano effetti avversi della desmopressina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Questo medicinale deve essere somministrato con cautela durante la gravidanza.

Allattamento

I risultati delle analisi del latte materno di madri trattate con dosi elevate di desmopressina (300 µg per via intranasale) evidenziano che la desmopressina passa nel latte materno, ma la quantità di desmopressina che rischia di essere trasferita al bambino è bassa, probabilmente inferiore a quella necessaria per influire sulla diuresi. Non è stato studiato se la desmopressina si accumuli nel latte materno a seguito di dosi ripetute.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Desmopressina Teva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'effetto indesiderato più grave osservata con la desmopressina è l'iponatriemia; vedere paragrafo "Descrizione di effetti indesiderati selezionati" di seguito.

Adulti

La cefalea (12%) è stato l'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza. Altri effetti indesiderati comuni sono stati iponatriemia (6%), capogiri (3%), ipertensione (2%) e patologie gastrointestinali (nausea [4%], vomito [1%], dolore addominale [3%], diarrea [2%] e stipsi [1%]). Meno comunemente sono stati riportati quelli che influiscono sul pattern del sonno/livello di coscienza, che si sono presentati ad es. sotto forma di insonnia (0,96%), sonnolenza (0,4%) o astenia (0,06%).

Negli studi clinici non sono state osservate reazioni anafilattiche, ma sono state riportate segnalazioni spontanee.

Popolazione pediatrica

La cefalea (1%) è stato l'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza. Meno comunemente sono stati riportati disturbi psichiatrici (labilità affettiva [0,1%], aggressività [0,1%], ansia [0,05%], sbalzi di umore [0,05%], incubi [0,05%]), che solitamente si sono attenuati dopo la cessazione del trattamento, e patologie gastrointestinali (dolore addominale [0,65%], nausea [0,35%], vomito [0,2%] e diarrea [0,15%]).

Negli studi clinici non sono state osservate reazioni anafilattiche, ma sono state riportate segnalazioni spontanee.

Nicturia

Nei pazienti, compresa la popolazione di età uguale o superiore a 65 anni, trattati per la nicturia durante gli studi clinici sono stati osservati effetti avversi della desmopressina. In totale, il 35% circa dei pazienti ha manifestato effetti avversi durante la fase di titolazione. La maggior parte dei casi di iponatriemia clinicamente significativa (sodio sierico < 130 mmol/L) ha interessato pazienti di età uguale o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.3). L'iponatriemia è comparsa poco dopo l'inizio del trattamento o durante un aumento della dose. Gli effetti avversi diversi dall'iponatriemia sono perlopiù di lieve entità. Durante il periodo di trattamento a lungo termine, il 24% dei pazienti ha manifestato effetti avversi.

Tabella degli effetti indesiderati

Adulti

Nella Tabella 1 viene presentata la frequenza degli effetti indesiderati segnalati negli studi clinici condotti con desmopressina per via orale negli adulti per il trattamento della nicturia (N = 1557), insieme alle segnalazioni post-marketing per tutte le indicazioni negli adulti (compreso il diabete insipido centrale). Gli effetti indesiderati post-marketing sono riportati nella colonna "Frequenza non nota".

Tabella 1 Tabella degli effetti indesiderati negli adulti

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iponatriemia			Disidratazione** Ipernatriemia**
Disturbi psichiatrici			Insomnia	Stato confusionale*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	Capogiri*	Sonnolenza Parestesie		Convulsioni* Astenia** Coma*
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine*		
Patologie cardiache			Palpitazioni		
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea		
Patologie gastrointestinali		Nausea* Dolore addominale* Diarrea Stipsi Vomito*	Dispepsia Flatulenza, meteorismo e distensione		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sudorazione e Prurito Eruzione cutanea Orticaria	Dermatite allergica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari Mialgia		
Patologie renali e urinarie		Fastidio alla vescica e all'uretra			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di		Edema Stanchezza	Sensazione di stamale* Dolore		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
somministrazione			toracico Sintomi simil-influenzali		
Esami diagnostici			Aumento di peso* Aumento dei livelli degli enzimi epatici Ipokaliemia		

* L'iponatriemia può causare cefalea, dolore addominale, nausea, vomito, aumento di peso, capogiri, confusione, malessere, vertigine e, in casi gravi, crisi convulsive e coma.

** Osservati soltanto nel diabete insipido centrale.

Popolazione pediatrica

Nella Tabella 2 viene presentata la frequenza degli effetti indesiderati segnalati negli studi clinici condotti con desmopressina per via orale in bambini e adolescenti per il trattamento dell'enuresi notturna primaria (N = 1923). Gli effetti indesiderati post-marketing sono riportati nella colonna "Frequenza non nota".

Tabella 2 Tabella degli effetti indesiderati nella popolazione pediatrica

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iponatriemia****
Disturbi psichiatrici		Labilità affettiva** Aggressività***	Sintomi d'ansia Incubi**** Sbalzi di umore****	Comportamento anormale Disturbi dello stato emotivo Depressione Allucinazioni Insonnia
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico	Cefalea*		Sonnolenza	Disturbo da deficit di attenzione Iperattività psicomotoria Convulsioni*
Patologie vascolari			Ipertensione	
Patologie respiratorie,				Sanguinamento nasale

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
toraciche e mediastiniche				
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale* Nausea* Vomito* Diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Eruzione cutanea Dermatite allergica Sudorazione Orticaria
Patologie renali e urinarie		Fastidio alla vescica e all'uretra		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico Stanchezza	Irritazione	

* L'iponatriemia può causare cefalea, dolore addominale, nausea, vomito e, in casi gravi, crisi convulsive e coma.

** Segnalati post-marketing, con la stessa frequenza nei bambini e negli adolescenti (età < 18 anni).

*** Segnalati post-marketing, quasi esclusivamente nei bambini e negli adolescenti (età < 18 anni).

**** Segnalati post-marketing, principalmente nei bambini (età < 12 anni).

Popolazioni speciali

I pazienti anziani e con bassi livelli plasmatici di sodio potrebbero essere maggiormente esposti al rischio di sviluppare iponatriemia; vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

L'effetto indesiderato più grave osservato con la desmopressina è l'iponatriemia, che può causare cefalea, dolore addominale, nausea, vomito, aumento di peso, capogiri, confusione, malessere, vertigine e, in casi gravi, crisi convulsive e coma. La causa dell'iponatriemia potenziale è l'effetto antidiuretico previsto. L'iponatriemia è reversibile e nei bambini si verifica spesso in associazione a cambiamenti della routine quotidiana che influiscono sull'assunzione di liquidi e/o sulla sudorazione. La maggior parte degli adulti trattati per la nicturia che hanno sviluppato iponatriemia ha mostrato bassi livelli plasmatici di sodio dopo 3 giorni di trattamento o dopo l'aumento della dose. Sia nei bambini sia negli adulti occorre prestare particolare attenzione; vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione degli effetti indesiderati sospetti

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di notevole sovradosaggio con rischio importante di intossicazione da acqua, devono essere adottate misure specifiche in un ambiente ospedaliero, con rigoroso monitoraggio clinico e biologico.

Tossicità

Il sovradosaggio di desmopressina comporta un prolungamento della durata d'azione, con un aumento del rischio di ritenzione idrica e iponatriemia.

Anche dosi normali, insieme all'assunzione di grandi quantità di liquidi, possono causare intossicazione da acqua. Dosi comprese tra 0,3 microgrammi/kg per via endovenosa (e.v.) e 2,4 microgrammi/kg per via intranasale, insieme all'assunzione di liquidi, hanno comportato iponatriemia e crisi convulsive nei bambini e negli adulti. Tuttavia, 40 microgrammi per via intranasale somministrati a un bambino di 5 mesi e 80 microgrammi per via intranasale somministrati a un bambino di 5 anni non hanno causato sintomi. Quattro microgrammi per via parenterale somministrati a un neonato hanno determinato oliguria e aumento di peso.

Sintomi

Il sovradosaggio di desmopressina comporta un aumento del rischio di ritenzione idrica con sintomi come cefalea, nausea, iponatriemia, iposmolalità, oliguria, depressione del sistema nervoso centrale (SNC), crisi convulsive ed edema polmonare. Vedere anche paragrafo 4.8.

Trattamento

Anche se il trattamento dell'iponatriemia deve essere personalizzato, è possibile fornire le seguenti raccomandazioni di carattere generale:

- L'iponatriemia si tratta interrompendo il trattamento con desmopressina e con la restrizione di liquidi.
- Se il paziente manifesta dei sintomi, è possibile somministrare un'infusione di soluzione isotonica o ipertonica a base di cloruro di sodio.
- La ritenzione di liquidi severa (crisi convulsive e stato di incoscienza) si tratta con furosemide.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, vasopressina e analoghi, codice ATC: H01BA02

Desmopressina Teva contiene desmopressina, un analogo strutturale della vasopressina, l'ormone antidiuretico naturale.

Si distingue da quest'ultima per l'eliminazione del gruppo amminico dalla cisteina e la sostituzione della *L*-arginina con la *D*-arginina. Queste modifiche determinano un prolungamento significativo della durata d'azione e la completa mancanza dell'effetto pressorio al dosaggio clinicamente corrente

Rispetto all'ormone naturale, la desmopressina è caratterizzata da un'attività antidiuretica maggiore e prolungata, mentre la sua attività vasopressoria risulta molto ridotta. La desmopressina agisce come agonista selettivo dei recettori V2 della vasopressina, situati principalmente sulle cellule del dotto collettore del rene.

La somministrazione orale di una dose da 0,1-0,2 mg di desmopressina in compressa (corrispondente a 60 microgrammi e 120 microgrammi di liofilizzato orale) provoca un effetto antidiuretico che dura circa 8 ore, con variazioni interindividuali significative.

Gli studi clinici sulle compresse di desmopressina nel trattamento della nicturia hanno dimostrato quanto segue:

- Il numero medio di episodi di nicturia si è ridotto di almeno il 50% nel 39% dei pazienti nel gruppo desmopressina, contro il 5% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

- Il numero medio di episodi di nicturia a notte si è ridotto del 44% nel gruppo desmopressina, contro il 15% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).
- La durata mediana del primo periodo di sonno indisturbato è aumentata del 64% nel gruppo desmopressina, contro il 20% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).
- La durata media del primo episodio di sonno indisturbato è aumentata di 2 ore nel gruppo desmopressina, contro 31 minuti nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

A causa degli effetti avversi, l'8% dei 448 pazienti trattati con desmopressina ha interrotto il trattamento durante la fase di titolazione, e il 2% dei 295 pazienti durante il periodo in doppio cieco (0,63% dei pazienti trattati con desmopressina e 1,45% dei pazienti trattati con placebo).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assunzione di cibo in concomitanza alle compresse liofilizzate di desmopressina non è stata studiata. Tuttavia, l'assunzione di cibo con le compresse di desmopressina riduce la velocità e il grado di assorbimento del 40%. La desmopressina evidenzia una variazione della biodisponibilità da moderata a elevata, a livello sia intra- sia interindividuale. Le concentrazioni plasmatiche di desmopressina aumentano proporzionalmente alla dose somministrata. Dopo la somministrazione di dosi da 200, 400 e 800 microgrammi, la C_{max} si è attestata rispettivamente a 14, 30 e 65 pg/mL. Il T_{max} è stato raggiunto dopo 0,5-2 ore.

La biodisponibilità assoluta della desmopressina per via sublinguale è mediamente dello 0,25% (0,21%-0,31%). Di seguito si riporta una tabella di equivalenza delle compresse e dei liofilizzati orali di desmopressina:

Compressa di desmopressina acetato	Liofilizzato orale di desmopressina base libera	Liofilizzato orale di desmopressina base libera	Compressa di desmopressina base libera
0,1 mg	60 µg	89 µg	Circa 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Circa 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Circa 270 µg*

* Calcolati a scopi comparativi.

Distribuzione

La distribuzione della desmopressina è descritta al meglio da un modello di distribuzione bicompartimentale con un volume di distribuzione durante la fase di eliminazione pari a 0,3-0,5 L/kg. La desmopressina non attraversa la barriera ematoencefalica.

Metabolismo

Gli studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno dimostrato che nel fegato non viene metabolizzata una quantità significativa di desmopressina. È pertanto improbabile che la desmopressina venga metabolizzata nel fegato umano.

Eliminazione

È stato calcolato che la clearance totale della desmopressina è pari a 7,6 L/h. Si stima che l'emivita terminale sia di 2,8 ore. Nei soggetti sani, il 52% (44-60%) della quantità di desmopressina somministrata viene escreto in forma immodificata nelle urine.

Linearità/Non linearità

Non ci sono indicazioni di non linearità nei parametri farmacocinetici della desmopressina.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di popolazione delle compresse di desmopressina è stata studiata in bambini con enuresi notturna primaria, senza riscontrare differenze significative rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi correnti di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo.

Dato che la desmopressina è strettamente correlata alla vasopressina, l'ormone peptidico naturale, non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

L'analisi *in vitro* dei modelli basati su cotiledone umano non ha evidenziato il trasferimento placentare della desmopressina quando viene somministrata a concentrazioni terapeutiche in linea con le dosi raccomandate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Acido citrico (E 330)
Croscarmellosa sodica (E 468)
Magnesio stearato (E 470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per i blister

Conservare nel blister originale al riparo dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni particolari di temperatura per la conservazione.

Per i flaconi in HDPE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso al riparo dall'umidità. Questo medicinale non richiede condizioni particolari di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente blister standard in OPA/Al/PVC/PE-AL oppure blister divisibili per dose unitaria con strato essiccante integrato da 10 compresse ciascuno.

Confezioni:

10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse sublinguali (in blister)
10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (in blister perforati divisibili per dose unitaria)

Flacone in HDPE dotato di tappi in PP con essiccante integrato contenente 30 o 100 compresse sublinguali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 050838010 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838022 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838034 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838046 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 50 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838059 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838061 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838073 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838085 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 10X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838097 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 20X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838109 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838111 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838123 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 60X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838135 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838147 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838150 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE
AIC 050838162 "60 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE
AIC 050838174 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838186 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL

AIC 050838198 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838200 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 50 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838212 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838224 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838236 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL
AIC 050838248 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 10X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838251 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 20X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838263 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838275 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838287 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 60X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838299 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838301 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100X1 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/PE-AL DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
AIC 050838313 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE
AIC 050838325 "120 MICROGRAMMI COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>