RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 360 microgrammi di desmopressina anidra e non acetata, equivalente a 400 microgrammi di desmopressina acetato.

Eccipienti con effetti noti:

Sodio metil paraidrossibenzoato (E-219): 2,1 mg/ml.
Sodio propil paraidrossibenzoato (E-217): 0,22 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale è indicato per il trattamento del diabete insipido centrale e della enuresi notturna primaria in pazienti (al di sopra di 5 anni di età) che presentano una normale capacità di concentrare le urine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale è per uso orale.

Trattamento del diabete insipido centrale:
La dose iniziale appropriata sia per gli adulti sia per i bambini è 90 microgrammi (0,25 ml) tre volte al giorno. Nel diabete insipido la dose deve essere stabilita sulla base delle caratteristiche individuali, ma l'esperienza clinica ha dimostrato che, normalmente, la dose totale giornaliera è compresa tra 180 microgrammi (0,5 ml) e 1080 microgrammi (3 ml) di desmopressina. Successivamente, il regime di dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta del paziente. Nella maggior parte dei pazienti, la dose di mantenimento è 90-180 microgrammi (0,25 - 0,5 ml) tre volte al giorno.

Se compaiono sintomi di ritenzione idrica e/o iponatriemia (cefalea, nausea, vomito, aumento di peso e, in casi gravi, convulsioni), il trattamento deve essere interrotto e la dose di desmopressina deve essere modificata.

Enuresi notturna primaria:
La dose iniziale appropriata è 180 microgrammi (0,5 ml) di desmopressina al momento di andare a letto. La dose può essere aumentata a 360 microgrammi (1 ml) se la dose più bassa non è abbastanza efficace.

Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale è raccomandato per periodi di trattamento di 3 mesi. In associazione al trattamento a lungo termine, deve essere introdotto un periodo senza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

trattamento di almeno una settimana ogni tre mesi per valutare se si è verificata la guarigione spontanea.

L'assunzione di liquidi deve essere controllata.

Se compaiono sintomi o segni di ritenzione idrica e/o iponatriemia (cefalea, nausea, vomito, aumento di peso e, in casi gravi, convulsioni), il trattamento deve essere interrotto fino alla completa guarigione del paziente. Una volta ripristinato il trattamento, l'assunzione di liquidi deve essere strettamente controllata (vedere paragrafo 4.4).

Se l'effetto clinico desiderato non è raggiunto dopo 4 settimane di titolazione della dose, il trattamento deve essere interrotto.
Il trattamento di pazienti anziani (≥65 anni di età) deve essere attentamente seguito a causa dell'aumentato rischio di iponatriemia. Il sodio sierico deve essere misurato al basale, tre giorni dopo l'inizio del trattamento, o ad ogni incremento di dose, e regolarmente durante la terapia prolungata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Polidipsia abituale o psicogena.
- Insufficienza cardiaca nota o sospetta.
- Iponatriemia oppure predisposizione per l'iponatriemia.
- Condizioni che richiedono un trattamento concomitante con agenti diuretici (vedere paragrafo 4.5).
- Insufficienza renale di grado moderato o grave (clearance della creatinina <50 ml/min).
- Pressione arteriosa incontrollata.
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), condizione che consiste in un incremento anomalo della produzione di ADH.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali:
Per il trattamento dell'enuresi notturna primaria è necessario ridurre l'assunzione di liquidi da un'ora prima della somministrazione sino al mattino seguente (almeno 8 ore).
Il trattamento senza concomitante riduzione dell'assunzione di acqua può portare a ritenzione di liquidi e/o iponatriemia con o senza sintomi e segni di preavviso (cefalea, nausea/vomito, aumento di peso e, in casi gravi, convulsioni). Vedere paragrafo 4.8.
Si raccomanda pertanto di fare presente questo pericolo ai pazienti, soprattutto nei pazienti anziani e ai genitori di bambini piccoli. È stato riportato frequentemente edema cerebrale in bambini e giovani adulti trattati con desmopressina per enuresi notturna.
Durante il trattamento con desmopressina, il peso corporeo, il sodio sierico e/o la pressione sanguigna devono essere monitorati.
È necessario prestare attenzione in pazienti con ridotta funzione renale e/o patologie cardiovascolari. Nella nefropatia cronica l'effetto antidiuretico di Enupresol 360 microgrammi/ml di soluzione orale è inferiore al normale.

Precauzioni d'impiego:
È necessario prendere precauzioni per prevenire l'iponatriemia nei seguenti casi:
- condizioni caratterizzate da squilibrio idrico e/o elettrolitico, come infezioni sistemiche, febbre, gastroenterite e SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ADH).
- trattamento concomitante con farmaci noti per indurre la SIADH, come antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, clorpromazina e carbamazepina.
- trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- la desmopressina deve essere usata con cautela e la dose deve essere modificata in base alla osmolalità plasmatica nei pazienti con fibrosi cistica
- prima di iniziare il trattamento deve essere presa in considerazione l'eventuale presenza di una disfunzione vescicale grave o di un'occlusione dell' uretra.
- nei pazienti che presentano incontinenza da stimolo, cause organiche di frequenza aumentata di minzione o nicturia (ad es. iperplasia prostatica benigna (BPH), infezione del tratto urinario, calcoli/tumori della vescica, disturbi dello sfintere vescicale), polidipsia e diabete mellito non adeguatamente controllato, è innanzitutto necessario trattare o escludere le cause specifiche dei problemi.
- anziani e pazienti con basso sodio sierico possono presentare un aumentato rischio di iponatriemia.
-

Avvertenze sugli eccipienti:

Questo prodotto contiene sodio metil (E-219) e sodio propil (E-217) paraidrossibenzoato. Può provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sostanze note per indurre la SIADH ad es. antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, clorpromazina e carbamazepina, possono provocare un effetto antidiuretico addizionale che porta ad un aumento del rischio di ritenzione idrica e/o iponatriemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
I FANS possono indurre ritenzione di liquidi e/o iponatriemia (vedere paragrafo 4.4).
Il trattamento concomitante con loperamide può provocare un incremento di 3 volte delle concentrazioni plasmatiche di desmopressina, che può portare ad un aumento del rischio di ritenzione idrica e/o iponatriemia.
Il trattamento concomitante con agenti diuretici è controindicato (vedere paragrafo 4.3). È improbabile che la desmopressina interagisca con altri farmaci che influenzano il metabolismo del fegato, poiché non è stato osservato alcun metabolismo epatico significativo negli studi *in vitro* sui microsomi umani. Tuttavia, non sono stati condotti studi formali *in vivo.*
Il trattamento concomitante con dimeticone può ridurre l'assorbimento di desmopressina.
Un pasto standardizzato con il 27% di grassi ha ridotto l'assorbimento di desmopressina (per velocità e quantità). Non è stato osservato alcun effetto significativo nella farmacodinamica (produzione di urina e osmolarità), ma esiste la possibilità che ciò si verifichi a dosi più basse. Se si dovesse notare una diminuzione dell'efficacia, è necessario prendere in considerazione l'effetto del cibo prima di aumentare la dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Sono disponibili dati limitati sull'uso di desmopressina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.
Studi riproduttivi svolti su ratti e conigli, a dosi 100 volte più alte di quelle raccomandate nell'uomo, non hanno rivelato evidenze di danni fetali della desmopressina.
Dati su un numero limitato di gravidanze esposte in donne trattate con desmopressina durante la gravidanza indicano rari casi di malformazioni nei bambini. Tuttavia, un'analisi dei dati disponibili non ha suggerito un aumento di malformazioni nei bambini esposti alla desmopressina durante la gravidanza. Non sono disponibili al momento altri dati epidemiologici rilevanti.
Deve essere esercitata cautela nel prescrivere questo medicinale a donne in gravidanza. Si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa a causa dell'aumentato rischio di preeclampsia (Paragrafo 4.3 e 4.4).
Per ciascun caso il medico deve soppesare i possibili vantaggi terapeutici rispetto al possibile rischio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Allattamento:
I risultati delle analisi del latte materno di donne in allattamento che assumono la desmopressina in dosi elevate (300 microgrammi per via intranasale) indicano che le quantità di desmopressina che possono raggiungere l'infante sono notevolmente inferiori rispetto alle quantità necessarie per influenzare la diuresi.

La decisione relativa alla sospensione dell'allattamento al seno o della sospensione/astensione dalla terapia con Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il lattante ed i benefici della terapia per la donna.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il trattamento senza la contemporanea riduzione dell'assunzione di liquidi può causare ritenzione idrica/iponatriemia con o senza la comparsa di segni o sintomi di preavviso. I sintomi in questione comprendono cefalea, nausea/vomito, abbassamento della concentrazione sierica di sodio, aumento del peso corporeo e, in casi gravi, convulsioni, coma (vedere paragrafo 4.4)

La frequenza degli effetti indesiderati elencati di seguito è definita usando la seguente convenzione:
molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I più comuni comprendono cefalea e disturbi gastrointestinali.

Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: reazioni allergiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Molto raro: iponatriemia.

Disturbi psichiatrici:
Molto raro: disturbi emotivi.

Patologie del sistema nervoso:
Comune: cefalea.

Patologie gastrointestinali:
Comune: dolore allo stomaco e nausea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto raro: reazioni allergiche cutanee.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale prolunga la durata dell'azione, determinando un aumentato rischio di ritenzione idrica e/o iponatriemia.

Trattamento:
Sebbene l'iponatriemia vada trattata individualmente, è possibile attenersi alle seguenti raccomandazioni generali: per trattare l'iponatriemia è necessario interrompere la terapia con la desmopressina, limitare l'assunzione di liquidi e, se necessario, avviare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vasopressina ed analoghi, codice ATC: H01BA02.
La desmopressina è un analogo strutturale sintetico dell'ormone ipofisario naturale, arginina-vasopressina. Questi differiscono nella deaminazione della cisteina e nella sostituzione di L-arginina con D-arginina. Queste differenze causano un aumento considerevole dell'effetto antidiuretico, determinando allo stesso tempo una sensibile riduzione dell'effetto vasopressorio a dosi cliniche. In termini di effetti antidiuretici, la desmopressina è una molecola potente con un valore EC_{50} di 1,6 pg/ml. Dopo la somministrazione orale, l'effetto farmacologico può durare da 6 a 14 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La desmopressina può essere rilevata nel plasma 15-30 minuti dopo la somministrazione orale.

Il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge in media dopo 0,76 ore.
La biodisponibilità assoluta della desmopressina somministrata per via orale varia tra 0,08% e 0,16%. La C_{max} era 29,22 pg/ml dopo la somministrazione di 1 ml (360 microgrammi) di Enupresol 360 microgrammi/ml soluzione orale.

L'assunzione simultanea di cibi riduce la velocità e il grado di assorbimento della desmopressina di circa il 40%.

Studi *in vitro* condotti su preparazioni di microsomi epatici umani hanno dimostrato che la desmopressina viene scarsamente metabolizzata e che, quindi, il metabolismo epatico *in vivo* probabilmente non avviene nell'uomo.

Il volume di distribuzione della desmopressina è 0,3 l/kg; la desmopressina non attraversa la barriera ematoencefalica, ma è secreta in piccolissime quantità nel latte materno.

Il 65% della desmopressina assorbita per via orale si ritrova nelle urine entro 24 ore. La media geometrica dell'emivita terminale è 2,5 ± 0,8 ore.

Non sono state osservate differenze correlate al sesso nella farmacocinetica della desmopressina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali disicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio metil paraidrossibenzoato (E-219),
Sodio propil paraidrossibenzoato (E-217),
Acido cloridrico (per regolare il pH) e
Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo la prima apertura: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale.

Dopo l'apertura il prodotto deve essere conservato ad una temperatura inferiore ai 25ºC fino a 4 settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato con beccuccio in polietilene a bassa densità (LDPE) dotati di tappo a vite in polietilene ad alta densità (HDPE). Ogni flacone contiene 15 ml di soluzione. Il dispositivo usato per la somministrazione della soluzione orale è una siringa di plastica da 1,5 ml con marcatura CE. La siringa è graduata da 0 a 1,5 ml, con intervalli di 0,1 ml. Le gradazioni corrispondenti alle dosi di 0,25 ml, 0,5 ml e 1,0 ml sono specificamente marcate.

Formato della confezione: 1 flacone e un dispositivo per la somministrazione (siringa di plastica).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Reig Jofré, S.A
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Spagna
Tel.: +34 934806719
Fax: +34 934806724

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

040310017 “360 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE ORALE” 1 FLACONE DA 15 ML IN LDPE CON SIRINGA GRADUATA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).