

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 0,05 mg di desmopressina acetato equivalente a 44,5 mcg di desmopressina.

Eccipiente con effetti noti

1 ml di Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale contiene 5 mg di clorbutanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

.1 Indicazioni terapeutiche

Impiego terapeutico

Diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti.

N.B. Il diabete insipido renale non è sensibile al trattamento con Minirin/DDAVP.

Impiego diagnostico

Per la diagnosi differenziale del diabete insipido.

Per le prove di funzionalità renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 spruzzo di Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione eroga 5 mcg di desmopressina acetato idrato.

Il dosaggio, deve essere individualizzato caso per caso.

Nella poliuria e polidipsia post-chirurgiche la dose deve essere adattata in rapporto alle variazioni dell'osmolalità urinaria.

Modo di somministrazione

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione deve essere usato solo in pazienti in cui non è possibile l'uso di forme farmaceutiche orali e il trattamento deve essere iniziato sempre alla dose più bassa (vedere paragrafo 4.4).

L'assunzione di liquidi deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

In caso di segni e sintomi di ritenzione idrica e/o iposodiemia (mal di testa, nausea/vomito, aumento di peso e, in casi gravi, convulsioni) il trattamento deve essere interrotto fino a quando il paziente è completamente guarito. Quando si ricomincia il trattamento, l'assunzione dei liquidi deve essere limitata il più possibile (vedere paragrafo 4.4).

Indicazioni specifiche

Impiego terapeutico:

Diabete insipido, poliuria e polidipsia post-chirurgiche

Adulti

1-2 spruzzi per ciascuna narice (10-20 mcg) una-due volte al giorno.

Bambini

Da 1 spruzzo in una sola narice (5 mcg) una - due volte al giorno ad 1 spruzzo per ciascuna narice (10 mcg) una - due volte al giorno.

Impiego diagnostico:

Diagnosi differenziale del diabete insipido

La dose diagnostica nei bambini e negli adulti è di 2 spruzzi per ciascuna narice (20 mcg).

L'incapacità ad elaborare urina concentrata dopo deprivazione idrica, seguita dalla capacità ad elaborare urina concentrata dopo somministrazione di Minirin/DDAVP, conferma una diagnosi di diabete insipido ipofisario. L'incapacità ad elaborare urina concentrata dopo somministrazione di Minirin/DDAVP lascia supporre un diabete insipido nefrogeno.

Prove di funzionalità renale

Si raccomandano le seguenti dosi:

Lattanti (fino ad 1 anno di età)

1 spruzzo per ciascuna narice (10 mcg)

Bambini (da 1 a 15 anni)

2 spruzzi per ciascuna narice (20 mcg)

Adulti

4 spruzzi per ciascuna narice (40 mcg)

Si consiglia di somministrare consecutivamente 2 spruzzi per narice (20 mcg) e dopo circa 5 minuti i restanti 2 spruzzi per narice (20 mcg).

L'urina raccolta entro un'ora dalla somministrazione di Minirin/DDAVP deve essere scartata. Nelle 8 ore successive, si devono raccogliere due porzioni di urina per i test di osmolalità.

Nei lattanti normali nelle 5 ore successive alla somministrazione di Minirin/DDAVP deve essere raggiunta una concentrazione urinaria di 600 mOsm/kg.

Nei bambini e negli adulti con funzione renale normale nelle 5 – 9 ore successive alla somministrazione di Minirin/DDAVP ci si possono aspettare concentrazioni urinarie superiori a 700 mOsm/kg.

Si raccomanda di svuotare la vescica subito prima della somministrazione del farmaco.

Popolazioni particolari

Anziani: vedere paragrafo 4.4

Insufficienza renale: vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Polidipsia abituale o psicogena (risultante in produzione di urina superiore a 40 ml/kg/24 ore).

Insufficienza cardiaca accertata o sospetta ed altri stati che richiedono un trattamento con farmaci diuretici.

Sindrome da secrezione inadeguata di ADH (SIADH).

Iposodiemia accertata.

Insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina inferiore a 50ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione deve essere usato solo in pazienti in cui non è possibile la somministrazione di forme farmaceutiche orali.

Quando viene prescritto Minirin/DDVAP spray nasale, soluzione, si consiglia di assicurare che la somministrazione nei bambini avvenga sotto la supervisione di un adulto in modo da controllare la dose assunta.

Il trattamento senza concomitante limitazione dell'ingestione di liquidi può portare a ritenzione idrica e/o iposodiemia accompagnata o meno da segnali e sintomi di allarme (mal di testa, nausea/vomito, aumento di peso e, in casi gravi, convulsioni).

Tutti i pazienti e, nel caso, i loro tutori devono essere accuratamente istruiti circa la riduzione di fluidi.

Per le prove di funzionalità renale:

Quando Minirin/DDAVP viene impiegato a scopo diagnostico, l'apporto di liquidi deve essere limitato e non deve superare 0,5 l per soddisfare la sete da 1 ora prima fino ad 8 ore dopo la somministrazione del farmaco.

Nei lattanti l'apporto di liquidi con i due pasti dopo la somministrazione di Minirin/DDAVP deve essere ridotto del 50% rispetto all'apporto consueto, allo scopo di evitare un sovraccarico idrico.

Il test di capacità di concentrazione renale in bambini di età inferiore ad 1 anno deve essere eseguito solo in ambiente ospedaliero, sotto accurato controllo medico.

Precauzioni

Disfunzioni e ostruzioni gravi della vescica devono essere valutate prima di iniziare il trattamento.

Bambini, anziani e pazienti con livelli sierici di sodio in range più bassi del normale possono avere un maggiore rischio di iposodiemia. Il trattamento con desmopressina deve essere adattato attentamente durante malattie acute intercorrenti caratterizzate da squilibrio di liquidi ed elettroliti (come infezioni sistemiche, febbre, gastroenteriti).

Eventuali alterazioni della mucosa nasale causate da cicatrici, edemi e da altre affezioni, potrebbero dar luogo ad un irregolare, instabile assorbimento del farmaco; in questo caso l'uso del prodotto non è consigliabile.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da asma, epilessia, emicrania, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, condizioni che potrebbero aggravarsi a causa della ritenzione idrica.

Pari cautela andrà adottata in pazienti con fibrosi cistica e in pazienti a rischio per aumento della pressione endocranica.

Al fine di evitare iposodiemia, si devono adottare precauzioni che comprendono la restrizione nell'assunzione di liquidi e un più frequente monitoraggio del sodio sierico in caso di concomitante trattamento con farmaci che possono indurre SIADH, ad es. antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, clorpromazina e carbamazepina, e alcuni antidiabetici del gruppo delle sulfoniluree, in particolare clorpropamide, e in caso di trattamento concomitante con FANS.

Dai dati post-marketing emergono alcuni casi di grave iposodiemia associata alla formulazione spray nasale di desmopressina quando usata nel trattamento del diabete insipido centrale.

Clorbutanolo

Minirin/DDAVP spray nasale contiene clorbutanolo. Non è noto in che misura il clorbutanolo è assorbito a livello sistemico dopo somministrazione nasale ma, se completamente assorbito,

l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno). Il clorbutanolo ha il potenziale di prolungare l'intervallo QT che può comportare, in particolare in sinergia con altre sostanze con un potenziale di prolungamento dell'intervallo QT, un rischio di aritmia.

Inoltre, studi preclinici hanno dimostrato che il clorbutanolo può causare tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per evitare potenziali effetti dannosi in seguito ad esposizione al clorbutanolo, Minirin/DDAVP spray nasale deve essere preso in considerazione solo in situazioni in cui formulazioni alternative di desmopressina, senza clorbutanolo, non sono disponibili o altrimenti non sono adatte all'uso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Indometacina può aumentare l'entità ma non la durata della risposta alla desmopressina.

Sostanze, note per indurre SIADH, come gli antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, la clorpromazina e la carbamazepina, il clofibrato, così come alcuni antidiabetici del gruppo delle sulfoniluree, in particolare clorpropamide possono causare un effetto antidiuretico additivo ed aumentare il rischio di ritenzione idrica/iposodiemia (vedere paragrafo 4.4). I FANS possono causare ritenzione idrica/iposodiemia (vedere paragrafo 4.4).

La glibenclamide riduce invece l'effetto antidiuretico di desmopressina.

E' improbabile che desmopressina interagisca con farmaci che influenzano il metabolismo epatico, in quanto in studi in vitro su microsomi umani desmopressina non ha mostrato avere influenza significativa sul metabolismo epatico. Non sono stati comunque condotti studi di interazione in vivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati pubblicati su un numero limitato di donne gravide affette da diabete insipido (n=53) così come dati su donne gravide con complicanze emorragiche (n=216) non hanno indicato effetti avversi della desmopressina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora, non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Studi condotti sull'animale non indicano effetti nocivi diretti o indiretti della desmopressina su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale.

L'eccezione clorbutanolo usato in Minirin/DDAVP spray nasale, può causare tossicità riproduttiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.3)

Minirin/DDAVP spray nasale, non deve essere utilizzato in gravidanza o in donne che intendono iniziare una gravidanza.

Mancano dati sulla donna relativamente al passaggio transplacentare di desmopressina. Analisi in vitro di modelli di cotiledoni umani hanno mostrato che non c'è trasporto transplacentare di desmopressina quando somministrata a concentrazioni terapeutiche corrispondenti alla dose consigliata.

Allattamento

I risultati delle analisi del latte di madri nutrici trattate con una dose elevata di desmopressina (300mcg per via intranasale) indicano che le quantità di desmopressina che possono essere apportate al bambino con il latte materno sono notevolmente inferiori a quelle necessarie ad esercitare un effetto sulla diuresi.

Fertilità

Studi di fertilità condotti sull'animale non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sui genitori e sulla prole.

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

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La più grave reazione avversa con la desmopressina è l' iposodiemia che può causare mal di testa, nausea, vomito, decremento del sodio sierico, aumento di peso, malessere, dolore addominale, crampi muscolari, capogiri, confusione, diminuzione dello stato di coscienza e, in casi gravi, convulsioni e coma.

La maggior parte degli altri eventi sono riportati come non gravi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono congestione nasale (27%), aumento della temperatura corporea (15%), e rinite (12%). Altre reazioni avverse comuni sono mal di testa (9%), infezioni delle alte vie respiratorie (9%), gastroenteriti (7%), dolore addominale (5%). Non sono state riportate reazioni anafilattiche negli studi clinici ma sono state ricevute segnalazioni spontanee.

La seguente tabella si basa sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici con le formulazioni nasali di Minirin/DDAVP, condotti in bambini e adulti per il trattamento del diabete insipido centrale, enuresi notturna primaria e prove della funzionalità renale (N=745), combinate con l'esperienza post-marketing per tutte le indicazioni. Le reazioni notate solo nell'esperienza post marketing o con altre formulazioni di desmopressina sono state aggiunte nella colonna della frequenza "non nota".

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iposodiemia	Disidratazione ***
Disturbi psichiatrici		Insomnia, labilità affettiva **, incubi **, nervosismo **, aggressività **		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa *		Convulsioni *, coma *, capogiri *, sonnolenza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Spasmi uterini di tipo mestruale	
Patologie cardiache			Ischemia cardiaca	
Patologie vascolari				Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale, rinite	Epistassi, infezione delle alte vie respiratorie **		Dispnea
Patologie		Gastroenteriti, nausea *	Vomito *	Diarrea

gastrointestinali		dolore addominale*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Arrossamento del volto	Prurito, eruzioni cutanee, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Spasmi muscolari*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Affaticamento*, edema periferico*, dolore toracico, brividi
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea**			Aumento di peso*

* segnalato in associazione con iposodiemia.

** segnalato prevalentemente in bambini e adolescenti

*** segnalato per l'indicazione diabete centrale insipido.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate:

La reazione avversa più grave con desmopressina è iposodiemia, e in casi gravi le sue complicazioni, ad es. convulsioni e coma. La causa della potenziale iposodiemia è l'anticipato effetto antidiuretico.

Popolazione pediatrica:

L'iposodiemia è reversibile e nei bambini si è verificata spesso in relazione a cambiamenti di comportamenti giornalieri abituali che interessano l'assunzione di fluidi e/o la sudorazione. Nei bambini deve essere prestata particolare attenzione alle precauzioni indicate al paragrafo 4.4.

Altre popolazioni particolari:

Bambini, anziani e pazienti con livelli sierici di sodio in range più bassi del normale possono avere un aumentato rischio di sviluppare iposodiemia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di desmopressina determina una durata di azione prolungata con un aumentato rischio di ritenzione di liquidi e di iposodiemia.

Trattamento:

Sebbene il trattamento debba essere individualizzato, si possono fare queste raccomandazioni di carattere generale:

- l'iposodiemia non accompagnata da sintomi può essere trattata interrompendo il trattamento con desmopressina e riducendo l'apporto di liquidi;
- in presenza di iposodiemia sintomatica queste misure possono essere accompagnate da infusione di una soluzione isotonica o ipertonica di sodio cloruro;
- quando la ritenzione di liquidi è grave (convulsioni e stato di incoscienza) si può aggiungere il trattamento con furosemide.

Non sono noti antidoti specifici per Minirin /DDAVP.

4. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasopressina ed analoghi, codice ATC: H01BA02

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione contiene desmopressina, un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico naturale rispetto al quale presenta due modificazioni strutturali: desaminazione della cisteina¹ e sostituzione della L-arginina⁸ con la D-arginina⁸.

Queste modifiche hanno portato a una durata d'azione considerevolmente più lunga e ad una completa mancanza dell'attività pressoria ai dosaggi usati clinicamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità è circa 3-5%. La concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo circa un'ora.

Distribuzione:

La distribuzione di desmopressina è meglio descritta da un modello di distribuzione a due compartimenti con un volume di distribuzione durante la fase di eliminazione di 0,3-0,5 l/Kg.

Biotrasformazione

Il metabolismo in-vivo di desmopressina non è stato studiato. Studi metabolici in-vitro su microsomi epatici umani hanno mostrato che una quota non significativa è metabolizzata nel fegato dal sistema del citocromo P450, e, quindi, il metabolismo epatico umano in vivo non sembra coinvolto. L'effetto di desmopressina sulla farmacocinetica di altri farmaci è probabilmente minimo a causa della mancanza di inibizione del citocromo P450.

Eliminazione

La clearance totale di desmopressina è stata calcolata essere di 7,6 l/h. L'emivita terminale media di desmopressina è di 2,8 ore. In soggetti sani la frazione escreta immodificata era del 52% (44-60%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari della desmopressina per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati effettuati studi sul potenziale cancerogeno.

Un test non clinico di screening della riproduzione e dello sviluppo eseguito nei ratti ha dimostrato tossicità riproduttiva in seguito a dosi elevate e ripetute di clorbutanolo, con riduzione della fertilità, della durata della gestazione e della vitalità pre/post natale.

La dose equivalente umana calcolata dal NOEL (30 mg/kg/giorno) per la tossicità riproduttiva in questo studio è pari a 30 volte l'esposizione al clorbutanolo contenuto in Minirin/DDAVP spray nasale, a dosi corrispondenti a 16 erogazioni spray/giorno.

Il passaggio transplacentare del clorbutanolo è stato dimostrato nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Clorbutanolo, Acido cloridrico 1M, Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo apertura: 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione deve essere conservato in frigorifero (fra +2° e +8°C) in posizione verticale con cappuccio protettivo applicato sull'erogatore nasale.

Il prodotto può essere conservato per 4 settimane al di sotto di 25°C, dopo le quali deve essere immediatamente scartato.

Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione deve essere sempre tenuto in un luogo asciutto, al riparo da fonti calore.

Sull'erogatore nasale deve essere sempre applicato dopo l'uso il cappuccio protettivo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale, soluzione viene confezionato in flaconi di vetro giallo neutro, chiusi con pompette a dosaggio automatico costante. Le pompette sono munite di erogatore nasale, con cappuccio protettivo.

Il flacone nebulizzatore da 2,5 ml eroga 25 spruzzi autosodati da 5mcg di desmopressina acetato idrato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

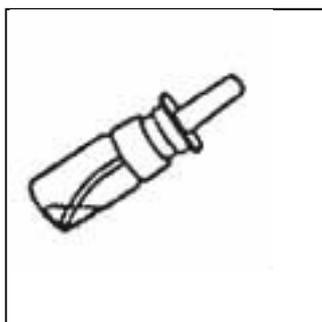
ISTRUZIONI PER L'USO

Prima di usare Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione leggere accuratamente queste istruzioni.

Quando Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione viene impiegato la prima volta, per innescare la pompetta dosatrice è necessario erogare 4 spruzzi all'aria, tenendo il flacone come rappresentato nella figura A.

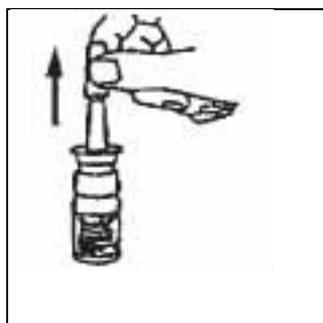
Se Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione non è stato impiegato negli ultimi 7 giorni, occorre ripetere l'operazione di innesco tenendo il flacone come rappresentato nella figura A ed erogando all'aria uno o più spruzzi fino a quando lo spray nebulizzato diventi visibile.

Figura A



Per l'uso di Minirin/DDAVP spray nasale, soluzione occorre tenere il flacone inclinato, così che la parte terminale del tubicino pescante sia al disotto della superficie della soluzione.

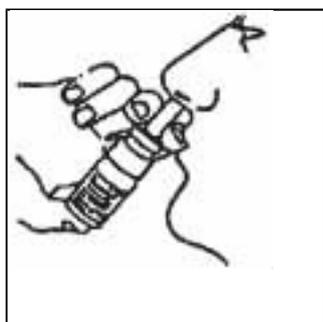
★ ★ ★



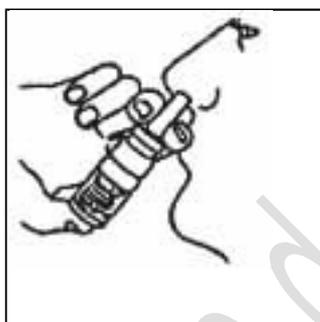
1. Togliere il cappuccio protettivo.



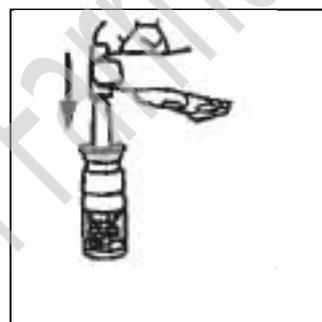
2. Tenere il flacone come riportato nella figura.



3. Reclinare lievemente la testa all'indietro. Inserire l'erogatore nasale in una narice, come riportato nella figura. Durante la somministrazione trattenere il respiro.



4. Nel caso sia necessario procedere a più di una erogazione, il farmaco deve essere somministrato alternativamente nelle due narici come indicato dettagliatamente nel capitolo "dose, modo e tempo di somministrazione".



5. Dopo l'uso riapplicare il cappuccio protettivo sull'erogatore nasale. Conservare sempre il flacone di Minirin/DDAVP spray nasale soluzione in posizione verticale.

In caso di dubbi sull'assunzione della dose corretta del prodotto, non somministrare il farmaco fino alla dose successiva prevista.

Nei bambini piccoli la somministrazione deve avvenire sotto stretta sorveglianza di un adulto, per assicurarne il corretto dosaggio.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. - via C. Imbonati, 18 - 20159 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N. 023892033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco