

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nictur 360 microgramos/ml solución oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 360 microgramos de desmopresina anhidra y libre de acético, equivalente a 400 microgramos de acetato de desmopresina.

Excipientes con efecto conocido:

Metil parahidroxibenzoato sódico (E-219): 2,1 mg/ml

Propil parahidroxibenzoato sódico (E-217): 0,22 mg/ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la diabetes insípida central

Adultos y Población pediátrica

La dosis adecuada de inicio tanto para adultos como para niños es de 90 microgramos (0,25 ml) tres veces al día. La dosis se debe ajustar individualmente en la diabetes insípida, aunque la experiencia clínica ha demostrado que la dosis diaria oscila entre los 180 microgramos (0,5 ml) y 1080 microgramos (3 ml) de desmopresina. En consecuencia, la dosis se ajusta según la respuesta de cada paciente. La dosis de mantenimiento para la mayoría de los pacientes es de 90-180 microgramos (0,25-0,5 ml) tres veces al día. Si aparecen síntomas de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náuseas, vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones), el tratamiento se debe interrumpir y la dosis de desmopresina se debe ajustar de nuevo.

Enuresis nocturna primaria

Adultos y niños mayores de 5 años

La dosis adecuada de inicio es de 180 microgramos (0,5 ml) de desmopresina a la hora de acostarse. La dosis puede aumentarse hasta 360 microgramos (1 ml) si la dosis más baja no es suficientemente eficaz.

Nictur 360 microgramos/ml solución oral se recomienda para periodos de 3 meses de tratamiento. En relación con el tratamiento a largo plazo, se debe introducir al menos una semana cada tres meses sin tratamiento para evaluar si se ha producido curación espontánea.

Debe controlarse la ingesta de líquidos.

Si aparecen síntomas de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náuseas, vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones), debe interrumpirse el tratamiento hasta que el paciente se haya recuperado. Una vez reinstaurado de nuevo el tratamiento, debe controlarse rigurosamente la ingesta de líquidos (ver sección 4.4).

Si no se consigue el efecto clínico deseado después de 4 semanas de ajuste de dosis, el tratamiento se debe interrumpir.

El tratamiento a pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad) debe ser seguido de cerca debido al aumento del riesgo de hiponatremia. El nivel de sodio en sangre debe determinarse al inicio del estudio, tres días después del inicio del tratamiento o con cualquier aumento de la dosis y regularmente durante el tratamiento prolongado.

Forma de administración

Nictur 360 microgramos/ml solución oral se administra por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Polidipsia habitual o psicógena.
- Antecedentes médicos de insuficiencia cardíaca, conocida o sospechada.
- Hiponatremia o predisposición a la hiponatremia.
- Condiciones que requieran tratamiento concomitante con agentes diuréticos (ver sección 4.5).
- Insuficiencia renal moderado o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Presión arterial no controlada.
- Síndrome de secreción inapropiada de HAD (SIHAD) – un problema que implica la producción de ADH inapropiadamente alta.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales:

En caso de enuresis nocturna primaria, se debe restringir la ingesta de líquidos no bebiendo desde 1 hora antes de la administración hasta la mañana siguiente (al menos 8 horas).

Un tratamiento sin reducción concomitante de la ingesta de agua puede producir retención hídrica y/o hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos de alarma (cefalea, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones). Ver sección 4.8.

Por tanto, se recomienda advertir a los pacientes de este peligro, en particular a las personas de edad avanzada y a los padres de niños pequeños. Se ha notificado repetidamente edema cerebral en niños y adultos jóvenes tratados con desmopresina para la enuresis nocturna.

Durante el tratamiento con desmopresina puede que sea necesario monitorizar el peso corporal, los niveles séricos de sodio y/o la presión arterial.

Se debe tener cuidado con los pacientes con insuficiencia renal y/o enfermedades cardiovasculares. El efecto antidiurético de este medicamento es menor de lo habitual en enfermedades renales crónicas.

Precauciones de uso:

Se deben tomar precauciones para evitar la hiponatremia en los siguientes casos:

- condiciones caracterizadas por un desequilibrio hídrico y/o de electrolitos, tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis y SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH),

- tratamiento concomitante con medicamentos de acción conocida de inducir SIADH, como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina,
- tratamiento concomitante con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs),
- la desmopresina debe utilizarse con precaución y la dosis debe ajustarse en función de la osmolalidad del plasma en pacientes con fibrosis quística,
- antes del inicio del tratamiento debe considerarse la disfunción grave de vejiga y obstrucción de la salida de orina,
- en los pacientes con incontinencia de urgencia, se deben tratar o excluir las causas orgánicas más frecuentes de la micción o la nicturia (por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata (HBP), infección del tracto urinario, cálculos/tumores en la vejiga, trastornos de la vejiga del esfínter), polidipsia y diabetes mellitus inadecuadamente controlada o la causa específica del problema,
- las personas de edad avanzada y pacientes con niveles séricos de sodio bajos pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metil (E-219) y propil (E-217) parahidroxibenzoato sódico.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las sustancias que tienen la acción conocida de inducir SIADH, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, pueden potenciar el efecto antidiurético y puede incrementar el riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los AINEs pueden inducir la retención hídrica y/o hiponatremia (ver sección 4.4).

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 y/o hiponatremia.

Está contraindicado el tratamiento concomitante con agentes diuréticos (ver sección 4.3).

Es improbable que la desmopresina interaccione con otros medicamentos que afectan al metabolismo hepático ya que en los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos no se ha observado metabolismo significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción *in vivo*.

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

Una comida estandarizada con un 27% de grasa disminuyó significativamente la absorción de desmopresina (velocidad y grado). No se observó ningún efecto significativo en la farmacodinamia (producción de orina y osmolalidad), aunque existe el potencial de que ocurra a dosis más bajas. Si se experimenta una disminución del efecto se debe considerar el efecto de la comida antes de incrementar la dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de desmopresina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no demuestran efectos perjudiciales directos o indirectos en la toxicidad reproductiva.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis superiores a 100 veces la dosis humana no demuestran evidencia de una acción perjudicial de la desmopresina sobre el feto.

Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas tratadas con desmopresina durante el embarazo indican casos raros de malformaciones en niños. Sin embargo, una revisión de los datos disponibles no sugiere que un incremento de malformaciones en niños expuestos a la desmopresina durante el embarazo. Actualmente, no existen otros datos epidemiológicos disponibles.

Se debe tener precaución en la prescripción a mujeres embarazadas. Se recomienda la vigilancia de la presión arterial debido al aumento de riesgo de pre-eclampsia. (Ver sección 4.3 y 4.4).

El médico debe realizar una consideración cuidadosa sobre las ventajas frente a los posibles riesgos en cada caso.

Lactancia

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

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con Nictur 360 microgramos/ml solución oral tras considerar las ventajas de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer..

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nictur 360 microgramos/ml solución oral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

El tratamiento sin una restricción concomitante de la ingesta de líquidos puede causar retención hídrica / hiponatremia que puede ir acompañada o no de signos y síntomas de advertencia concurrentes. Los síntomas incluyen cefalea, náuseas / vómitos, reducción de sodio sérico, aumento de peso y, en casos graves, convulsiones, coma (ver sección 4.4).

Las frecuencias de las reacciones adversas listadas a continuación se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los más frecuentes incluyen cefalea y trastornos gastrointestinales.

Trastornos de sistema inmunológico:

No conocida: reacciones alérgicas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raros: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raros: trastornos emocionales.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor de estómago y náuseas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Muy raros: reacciones alérgicas de la piel.

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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de Nictur 360 microgramos/ml solución oral provoca una duración más prolongada de la acción con un incremento del riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia.

Tratamiento:

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado para cada paciente, se pueden seguir las siguientes recomendaciones generales: interrumpiendo el tratamiento con desmopresina, restricción de líquidos y tratamiento sintomático si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

La desmopresina es un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural arginina vasopresina. La diferencia consiste en la desaminación de la cisteína y en la sustitución de la L-arginina por una D-arginina. Estos cambios producen una considerable prolongación de la duración del efecto antidiurético y una ausencia total del efecto vasopresor a dosis terapéuticas. Para el efecto antidiurético, la desmopresina es un compuesto potente con un valor de EC₅₀ de 1,6 pg/ml. Después de la administración oral, se puede esperar un efecto farmacológico que puede durar de 6 a 14 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la desmopresina se puede detectar en el plasma de 15 a 30 minutos.

La concentración plasmática máxima se alcanza a las 0,76 horas de media.

La biodisponibilidad absoluta de la desmopresina administrada por vía oral oscila entre 0,08% y 0,16%. La C_{max} fue de 29,22 pg/ml después de la administración de 1 ml (360 microgramos) de este medicamento.

La ingesta concomitante de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 40%.

Distribución

El volumen de distribución de la desmopresina es de 0,3 l/kg, la desmopresina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero es excretada en cantidades muy pequeñas en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

En preparaciones de microsomas hepáticos humanos *in vitro*, se observa que no se metabolizan cantidades significativas de desmopresina en el hígado, y por tanto es poco probable el metabolismo a nivel hepático *in vivo*.

Eliminación

Un 65% de la desmopresina absorbida tras la administración oral se puede recuperar en orina a las 24 horas. La vida media es de $2,5 \pm 0,8$ horas.

No se han observado diferencias relacionadas con el sexo con respecto a la farmacocinética de la desmopresina

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad reproductiva y toxicidad en el desarrollo, no demuestran riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metil parahidroxibenzoato sódico (E-219),
Propil parahidroxibenzoato sódico (E-217),
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

Tras la primera apertura: 4 semanas

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

Tras la primera apertura el medicamento se debe conservar a temperatura inferior a 25°C hasta 4 semanas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio ámbar con un adaptador de polietileno de baja densidad (LDPE) provisto de un tapón de rosca de polietileno de alta densidad (HDPE). El frasco contiene 15 ml de solución. El dispositivo utilizado

para la administración de la solución oral es una jeringa de plástico con marcado CE. La jeringa está graduada de 0 a 1,5 ml con divisiones cada 0,1 ml. La graduación correspondiente a las dosis de 0,25 ml, 0,5 ml y 1, 0 ml están marcadas específicamente.

Envase individual: 1 frasco con 15 ml y un dispositivo de administración (jeringa de plástico).

Multipack con tres envases individuales de 15 ml (45 ml de solución oral).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GP-Pharm, S.A.
Polígono Industrial Els Vinyets – Els Fogars, sector 2
Carretera Comarcal C244, Km 22,
08777 – Sant Quintí de Mediona (Barcelona) ESPAÑA
Tel: +34 93 8192200
Fax: +34 93 8192210

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78876

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

Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021