

DELIBERAZIONE N. 1632 DEL 1.1 NOV. 2020

Struttura proponente: AREA GOVERNO DELLE RISORSE STRUMENTALI- U.O.C. ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI  
Codice settore proponente: BSDG 371 del 04/11/2020  
Centro di Costo: A0RZ21JC1S

Oggetto: Acquisto all'estero del principio attivo Desmopressina acetato 4mcg., carente in Italia, indispensabile alle esigenze dell'Azienda Ospedaliera San Camillo- Forlanini.

L'estensore

D.ssa M. Vanturli

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Fabrizio d'Alba

Parere del Direttore Amministrativo: D.ssa Francesca Milito

FAVOREVOLE

NON FAVOREVOLE (con motivazioni allegate al presente atto)

Firma

Data 6/11/2020

Parere del Direttore Sanitario: D.ssa Daniela Orazi

FAVOREVOLE

NON FAVOREVOLE (con motivazioni allegate al presente atto)

Firma

Data 06.11.2020

Il Dirigente addetto al controllo del budget, con la sottoscrizione del presente atto, attesta che lo stesso non comporta scostamenti sfavorevoli rispetto al budget economico/investimenti generale aziendale.

Voce del conto Economico/Patrimoniale su cui si imputa l'importo: Assunzione Autorizzazione Vedere "Allegato <sup>2020</sup> <sub>2021</sub>

Visto del Dirigente addetto al controllo del budget economico aziendale:

Direttore U.O.C. Programmazione e Controllo di Gestione - D.ssa Miriam Piccini

Firma

Data

06/11/2020

Il Dirigente e/o il Responsabile del procedimento con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza.

Responsabile del Procedimento: Dott. Paolo Farfusola

Firma

Data

04/11/2020

Il Dirigente: Dott. Paolo Farfusola

Firma

Data

04/11/2020

**VISTI**

il D. Leg.vo n. 502 del 30/12/92 e successive modifiche ed integrazioni, recante norme sul "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della L. n. 421 del 23/10/92";

la L.R. n. 18 del 16/06/94 e successive modifiche ed integrazioni recante "Disposizioni per il riordino del Servizio Sanitario Regionale ai sensi del D. Leg.vo n. 502/92 e successive modifiche ed integrazioni – Istituzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere";

la L.R. n. 45 del 31/10/96 recante "Norme sulla gestione contabile e patrimoniale delle Aziende Unità Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere";

la L. n. 160 del 27/12/2019: Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e bilancio pluriennale per il triennio 2020-2022;

la L.R. n. 28 del 27/12/2019 : Legge di stabilità regionale 2020;

la L.R. n. 29 del 27/12/2019: Bilancio di previsione finanziario della Regione Lazio 2020-2022;

il D. Leg.vo n. 50 del 18/04/2016: Attuazione delle direttive 2014/23/UE, 2014/24/UE e 2014/25/UE sull'aggiudicazione dei contratti di concessione, sugli appalti pubblici e sulle procedure d'appalto degli enti erogatori nei settori dell'acqua, dell'energia, dei trasporti e dei servizi postali, nonché per il riordino della disciplina vigente in materia di contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture;

il D. Leg.vo n. 56 del 19/04/2017: Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 18 Aprile 2016, n. 50;

**PREMESSO**

- che la Regione Lazio, nelle diverse gare centralizzate effettuate per l'approvvigionamento di medicinali, non ha aggiudicato i farmaci acquisibili solo sul mercato estero e che l'Azienda Ospedaliera non può interrompere la somministrazione di tali farmaci ai pazienti in terapia o da trattare in urgenza per non incorrere in interruzione di pubblico servizio;

- che, con deliberazione aziendale n. 1193/2017 e successiva proroga n. 1379/2020, di recepimento della gara centralizzata regionale Farmaci 2016, si è acquisito per le necessita' aziendali il principio attivo Desmopressina acetato 4 mcg;

- che, con nota n. prot. 146163/2020 del 04/11/2020, a causa della carenza sul territorio nazionale il Direttore della Farmacia aziendale ha richiesto l'acquisto urgente all'estero di detto principio attivo indicandone la quantità in n. 300 fiale fino al 31/12/2020 e in ulteriori n. 1.500 fiale per l'anno 2021, dato che la carenza sul territorio italiano si protrarrà sino al mese di Gennaio 2022, come dichiarato dalla Ditta aggiudicataria Kedrion e pubblicato sul sito Farmaci carenti dell'AIFA (all. 1);

**PRESO ATTO**

che data l'urgenza, la U.O.C. Farmacia ha richiesto l'invio di offerte economiche alle Ditte importatrici autorizzate Farmaceutica Internazionale

Italiana, Profarma, Unipharma e Interfarmaci e che l'unica Ditta a inviare offerta economica è stata la Farmaceutica Internazionale Italiana al prezzo di € 4,50 a fiala, senza spese di trasporto e con importazione e sdoganamento gratuiti;

**RITENUTO**

- opportuno, ai sensi dell'art. 36, co. 2, lett. b), del D. Leg.vo n. 50/16 e s.m.i., procedere all'approvvigionamento di detto principio attivo, presso la Ditta autorizzata Farmaceutica Internazionale Italiana, nella quantità di 1.800 fiale (CIG Z832F11A7C);

- necessario nominare Direttore dell'Esecuzione del Contratto il Direttore della U.O.C. Farmacia aziendale, D.ssa Cinzia Monaco;

**RILEVATO**

che la spesa complessiva corrispondente ad € 8.100,00 + Iva 10%, pari ad € 8.910,00 compresa Iva, è da imputare sul conto economico n. 501010113 del piano dei conti di contabilità economico patrimoniale, anni 2020 e 2021, Centro di Costo SOFA01F04S, autorizzazione 1, nel modo seguente:

Anno 2020 € 1.485,00 c/Iva

Anno 2021 € 7.425,00 c/Iva

**TENUTO CONTO**

che, ai sensi dell'art. 29 del D.Leg.vo n. 50/2016 e s.m.i., verrà pubblicato sull'apposito sito aziendale l'avviso per la trasparenza;

**ATTESTATO**

che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della Legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, co. 1, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;

**PROPONE**

- di acquistare sul mercato estero, ai sensi dell'art. 36, co. 2, lett. b), del D. Leg.vo n. 50/16 e s.m.i., il principio attivo carente in Italia Desmopressina acetato 4 mcg., presso la Ditta Farmaceutica Internazionale Italiana ad € 4,50 a fiala, senza spese di trasporto e con importazione e sdoganamento gratuiti, nella quantità di n. 1.800 fiale per le necessità fino al 31/12/2021 dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (CIG Z832F11A7C);

- di contabilizzare la spesa complessiva corrispondente ad € 8.100,00 + Iva 10%, pari ad € 8.910,00 compresa Iva, sul conto economico n. 501010113 del piano dei conti di contabilità economico patrimoniale, anni 2020 e 2021, Centro di Costo SOFA01F04S, autorizzazione 1, nel modo seguente:

Anno 2020 € 1.485,00 c/Iva

Anno 2021 € 7.425,00 c/Iva

- di nominare la D.ssa Cinzia Monaco, Direttore della U.O.C. Farmacia aziendale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto;

- di pubblicare sull'apposito sito aziendale, ai sensi dell'art. 29 del D.Leg.vo n. 50/2016 e s.m.i., l'avviso per la trasparenza;

- di corrispondere il dovuto alla Ditta fornitrice nei limiti del suddetto importo, ad avvenuta esecuzione della fornitura regolarmente effettuata, previa presentazione di appositi documenti contabili conformi alla vigente normativa fiscale.

**IL DIRETTORE U.O.C. ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI**

(**DOTT. PAOLO TARFUSOLA**)



**IL DIRETTORE GENERALE**

- VISTE** le deliberazioni della Giunta Regionale Lazio n. 5163 del 30/06/1994 e n. 2041 del 14/03/1996;
- VISTI** l'art. 3 del D.Leg.vo n. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 9 della L.R. n. 18/94;
- VISTI** i Decreti del Presidente della Regione Lazio n. T00202 del 7 ottobre 2016 di "Nomina del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini" e n. T00243 del 3 ottobre 2019 di "Prosecuzione incarico di Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini e contestuale differimento del termine di scadenza contrattuale";
- VISTE** l'Ordinanza n. 1242 del 10 ottobre 2016 e la Delibera n. 1390 del 18 ottobre 2019;
- LETTA** la proposta di deliberazione: "Acquisto all'estero del principio attivo Desmopressina acetato 4mcg., carente in Italia, indispensabile alle esigenze dell'Azienda Ospedaliera San Camillo- Forlanini" presentata dal Direttore U.O.C. Acquisizione Beni e Servizi;
- PRESO ATTO** che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi dell'art. 1 della Legge 20/1994 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;
- VISTI** i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

**DELIBERA**

di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e, conseguentemente:

- di acquistare sul mercato estero, ai sensi dell'art. 36, co. 2, lett. b), del D. Leg.vo n. 50/16 e s.m.i., il principio attivo carente in Italia Desmopressina acetato 4 mcg., presso la Ditta Farmaceutica Internazionale Italiana ad € 4,50 a fiala, senza spese di trasporto e con importazione e sdoganamento gratuiti, nella quantità di n. 1.800 fiale per le necessità fino al 31/12/2021 dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (CIG Z832F11A7C);
- di contabilizzare la spesa complessiva corrispondente ad € 8.100,00 + Iva 10%, pari ad € 8.910,00 compresa Iva, sul conto economico n. 501010113 del piano dei conti di contabilità economico patrimoniale, anni 2020 e 2021, Centro di Costo SOFA01F04S, autorizzazione 1, nel modo seguente:  
Anno 2020 € 1.485,00 c/Iva  
Anno 2021 € 7.425,00 c/Iva
- di nominare la D.ssa Cinzia Monaco, Direttore della U.O.C. Farmacia aziendale quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto;

- di pubblicare sull'apposito sito aziendale, ai sensi dell'art. 29 del D.Leg.vo n. 50/2016 e s.m.i., l'avviso per la trasparenza;
- di corrispondere il dovuto alla Ditta fornitrice nei limiti del suddetto importo, ad avvenuta esecuzione della fornitura regolarmente effettuata, previa presentazione di appositi documenti contabili conformi alla vigente normativa fiscale.

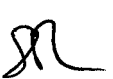
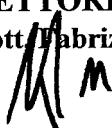
La struttura complessa proponente curerà gli adempimenti consequenziali del presente provvedimento.

La presente deliberazione è composta di n. 32 pagine di cui n. 26 pagine di allegati nei termini indicati.

*Il presente atto è pubblicato nell'Albo dell'Azienda nel sito internet aziendale [www.scamilloforlanini.rm.it](http://www.scamilloforlanini.rm.it) per giorni 15 consecutivi, ai sensi della Legge Regionale 31.10.1996 n. 45.*

**IL DIRETTORE GENERALE**

(Dott. Fabrizio d'Alba)



All. 1

Roma, 03/11/2020

04/11/2020

Al direttore UOC Acquisizione Beni e Servizi  
Dott. Paolo Farfusola

Documento N. 146163/2020

**Oggetto:** richiesta urgente acquisto all'estero di desmopressina acetato fiale 4 mcg

Si chiede di procedere con l'acquisto all'estero di 300 fiale del principio attivo desmopressina acetato 4 mcg. Tale prodotto infatti, recepito dalla gara regionale farmaci con delibera n. 1193/2017, prorogata con delibera n. 1379/2020, è stato dichiarato dalla ditta KEDRION (unica aggiudicataria) carente fino a gennaio 2022 (vedi sito AIFA <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti-aggiornato-al-28/10/2020>).

Sono state richieste offerte economiche alle seguenti ditte importatrici: Farmaceutica Internazionale, ProfarmaItalia, Unipharma e Interfarmaci (vedi allegato) ma l'unica ditta che ha risposto è stata la Farmaceutica Internazionale.

Si chiede pertanto l'acquisto all'estero di 300 fiale del principio attivo Desmopressina (Ddap) al prezzo unitario di 4,5 euro a fiala da 1 ml al costo totale di 1.350,00 euro+IVA da imputare sul conto economico 501010113 per l'anno 2020.

Si chiede contestualmente, visto che la carenza di tale prodotto si protrarrà anche per l'anno prossimo, di inserire tale prodotto nei farmaci esteri (già richiesti con nota edocument n.138474 DEL 22/10/2020) per la quota del 2021 pari a 1500 fiale totali a costo totale di 6.750 euro + IVA.

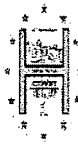
Si allega:

- Ordine S\_02-2020-3398 non evaso dalla ditta Kedrion
- Mail richiesta offerta ditte
- Offerta ditta Farmaceutica Internazionale

Cordiali saluti  
Dott.ssa C. Monaco



1



## ORDINE

### RIF-ORDINE

NUMERO : S\_02 - 2020 - 3398  
DEL : 27/10/2020  
DATA CONSEGNA : 28/10/2020  
UTENTE : FARMACISTA\_FARMACI  
TELEFONO :

### FORNITORE

Spett.le  
( 24168 ) KEDRION SPA  
LOC. AI CONTI  
55051 BARGA, LU  
Telefono : 0583/767194/199 FAX 0583/766121  
FAX : 02.57760985

PROVVEDIMENTO SDF - 2020 - 1379

Budget di Spesa : UAB-2020-3/98

Conto : 501010101 - MEDICINALI - CON AIC

Codice	Descrizione	UM	Quantita	Prezzo Unit.	%Sc	Imponibile	%IVA
15025098		FL	300,00	1,472	0,00	441,60	10,00
EMOSINT*IM EV SC 10F 4MCG0,5ML	**027665013**				0,00		
H01BA02 DESMOPRESSINA							
C/ditta : -							

CIG: 7182672072 - DESMOPRESSINA ACETATO

Mag: M2 FARMACIA SAN CAMILLO-FORLANINI - Dal LUN. al VEN. 7:30- 12:30 Q.tà 300,00

COD IVA	IVA%	IMPONIBILE	IMPOSTA
10	10,00	441,60	44,16

**TOTALE IMPONIBILE**

441,60

**TOTALE IVA**

44,16

**TOTALE ORDINE**

485,76

Luogo consegna

ML01 - MAG. FARMACIA FORLANINI dal LUN. al VEN. 7:30-12:30

PIAZZA CARLO FORLANINI, 1

ROMA,00151

TEL: (+39)06/55552530, FAX: 06/55552447

1. Il fornitore è tenuto a **RIPORTARE** su tutte le **BOLLE DI CONSEGNA DI CONTO VENDITA E DI CONTO DEPOSITO** i riferimenti del **CODICE CIG** relativo al contratto oggetto di fornitura;

2. Il Fornitore è tenuto a riportare il conto economico e gli estremi del presente ordine nella corrispondente fattura, al fine di consentire la liquidazione della stessa;

3. Il termine di pagamento dei corrispettivi deve avvenire entro e non oltre **60 giorni** dalla data di ricevimento della fattura da parte del debitore o di una richiesta di pagamento di contenuto equivalente. La fattura dovrà pervenire in duplice copia;

4. Nel caso di consegna della merce presso **REPARTI/LABORATORI**, si rende necessario rilasciare una copia della bolla anche al magazzino di riferimento, al fine di consentire la liquidazione della corrispondente fattura;

5. L'interesse moratorio per ritardato pagamento è pari al saggio di interesse del principale strumento di rifinanziamento della Banca Centrale Europea, la cui pubblicazione è prevista in G.U., maggiorato di **1(uno) punto**, ai sensi delle condizioni specifiche del mercato sanitario (ART.5 e 7 del D.Lgs N.231/2002);

6. In contraente si impegna a richiedere direttamente il pagamento degli interessi moratori "senza addebito di spese legali di recupero".

Ogni ordine deve essere emesso in duplice copia. Il contraente che intenda perfezionare l'accordo, deve sottoscrivere per accettazione le clausole suddette e restituire all'Azienda una copia dell'ordine.

Il Farmacista Proponente

IL DIRETTORE DEL SERVIZIO CENTRALE DI FARMACIA  
(Dott.ssa Cinzia Monaco)

RESTITUIRE FIRMATA PER ACCETTAZIONE INCONDIZIONATA



richiesta offerta e disponibilità desmopressina 4 mcg fiale

Maria Serena Fattori

Rispondi a tutti |

mar 27/10/2020 13:42

A:

info@finternazionale.it;

info@profarmaitalia.com;

kranz@multipharma.ch;

Clienti@unipharma.ch;

info@interfarmaciitalia.com

Cc:

Assunta Caiazza

Spett-le ditta si richiede la vostra disponibilità e miglior offerta economica del prodotto desmopressina 4 mcg fiale per le necessità dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma

Distinti saluti

*Dott.ssa Maria Serena Fattori*

U.O.C. Farmacia

A.O. San Camillo Forlanini di Roma

tel. 3491240659

4

# FARMACEUTICA INTERNAZIONALE ITALIANA S.r.l.

Partita I.V.A. 02130320035

Corso Marconi, 26 - 28883 GRAVELLONA TOCE

Tel.0323/86.55.57 - 84.08.05 - Fax 0323/84.52.67 cell.339/13.67.875

e-mail: [info@farmaceuticaitalia.it](mailto:info@farmaceuticaitalia.it)

**Oggetto : OFFERTA ECONOMICA**

Alla c.a. Dr.ssa Maria Serena Fattori

**Gravellona Toce 27 ottobre 2020**

Riferimento Cliente Num. 494 OSPEDALE SAN CAMILLO FORLANINI

Pos.	Nome commerciale	Principio attivo	LOTTO COD C.I.G.	Confezionamento e dosaggio	Ditta produttrice titolare AIC	Paese di origine	Quantità prevista per unità	Prezzo a Voi riservato per cpr. o f.l.a	Prezzo a Voi riservato per Confezione	Note
1 A	Ddavp	Dermopressina		10 F.le Inj. 4 mcg. 1 ml.	Ferring	Inghilterra		4,5000	45,00	OCCORRE PERMESSO A.I.F.A. - MINIMO D'ORDINE N. 20 CONFEZIONI - TEMPI DI CONSEGNA 15 GIORNI LAVORATIVI CIRCA DALLA DATA DI RICEZIONE DELL'ORDINE
1 B	Mimirin	Dermopressina		10 F.le 4 mcg. 1 ml.	Ferring	Svizzera		15,9000	159,00	OCCORRE PERMESSO A.I.F.A. - MINIMO D'ORDINE N. 8 CONFEZIONI - TEMPI DI CONSEGNA 10 GIORNI LAVORATIVI CIRCA DALLA DATA DI RICEZIONE DELL'ORDINE

Spese di imballaggio e trasporto: **GRATUITE**  
 Spese di sdoganamento: **GRATUITE**  
 I.V.A : 10%

*I prezzi rimarranno invariati salvo aumenti particolarmente significativi disposti dalla casa madre.*

*A disposizione per qualsiasi chiarimento in merito, l'occasione ci è gradita per inviarVi i ns. migliori saluti.*

Pagamento entro 90 gg. Dalla data emissione Fattura

**FARMACEUTICA INTERNAZIONALE ITALIANA S.r.l.**  
 UFFICIO OFFERTE  
 Daniela Ferroni

5

Modulo di richiesta per l'autorizzazione all'importazione di medicinali regolarmente registrati in Italia e temporaneamente carenti sul territorio nazionale (D.M. 11/05/2001) o di vaccini o medicinali emo o plasma derivati (D.M. 02/12/2016).

Il sottoscritto Medico curante Dr. \_\_\_\_\_ operante presso il Reparto/Divisione di \_\_\_\_\_ dell'Ospedale/ASL: \_\_\_\_\_;

considerato che in Italia il medicinale \_\_\_\_\_ risulta:

- regolarmente registrato in Italia, ma temporaneamente carente sul territorio nazionale \*;
- non registrato in Italia, ma legalmente in commercio nel Paese di provenienza (solo per vaccini o medicinali emo o plasma derivati)\*;

**CHIEDE**

l'autorizzazione ad importare dall'estero il seguente medicinale:

**Principio attivo** Desmopressina

**Nome commerciale** MINIRIN

**Forma farmaceutica** FIALE

**Dosaggio e via di somministrazione** 4 mcg. 1 ml.

**Quantità:** \_\_\_\_\_ N°Fiale/N°Confezioni \_\_\_\_\_ (numero) / \_\_\_\_\_ (lettere)

- per n. pazienti\* \_\_\_\_\_ ovvero  per scorta reparto\*

**Indicazione terapeutica/diagnostica** per la quale verrà utilizzato il medicinale:

**Paese di provenienza del medicinale** (in cui è regolarmente autorizzato alla immissione in commercio):  
SVIZZERA

**Titolare estero** FERRING n. AIC – n. Codice di Licenza e n. lotto nel Paese di provenienza \_\_\_\_\_

**Ditta estera produttrice** FERRING

A tal fine dichiara che non sono disponibili al momento in Italia valide alternative terapeutiche e che tale medicinale:

1) verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2) verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente medico curante dopo aver ottenuto, ai sensi della normativa vigente, il consenso informato dei pazienti o, in caso di minori o incapaci, di chi ne esercita la tutela o curatela.

*A cura del responsabile dell'importazione viene assicurato che il prodotto è preparato secondo i requisiti di qualità e sicurezza equivalenti a quelli previsti dalla normativa vigente e che, in caso di prodotti per i quali è previsto in Italia l'obbligo di controllo di stato (medicinali immunologici e emo o plasma derivati) i lotti importati saranno accettati solo se corredati di copia del Certificato del controllo di Stato rilasciato dalle autorità competenti.*

Data \_\_\_\_\_

\* (barrare la voce applicabile)

**Il Medico Curante**  
(firma per esteso e timbro)

**Il Dirigente del Servizio Farmaceutico**  
(firma per esteso e timbro)

**Recapiti del Servizio Farmaceutico**

**Regione:** \_\_\_\_\_ **A.S.L. /A.O.** \_\_\_\_\_

**Tel:** \_\_\_\_\_ **E-Mail:** \_\_\_\_\_

**P.E.C.:** \_\_\_\_\_

6

Modulo di richiesta per l'autorizzazione all'importazione di medicinali regolarmente registrati in Italia e temporaneamente carenti sul territorio nazionale (D.M. 11/05/2001) o di vaccini o medicinali emo o plasma derivati (D.M. 02/12/2016).

Il sottoscritto Medico curante Dr. \_\_\_\_\_ operante presso il Reparto/Divisione di \_\_\_\_\_ dell'Ospedale/ASL: \_\_\_\_\_;

considerato che in Italia il medicinale \_\_\_\_\_ risulta:

- regolarmente registrato in Italia, ma temporaneamente carente sul territorio nazionale \*;  
 non registrato in Italia, ma legalmente in commercio nel Paese di provenienza (solo per vaccini o medicinali emo o plasma derivati)\*;

#### CHIEDE

l'autorizzazione ad importare dall'estero il seguente medicinale:

**Principio attivo** Desmopressin Acetate

**Nome commerciale** DDAVP

**Forma farmaceutica** FIALA

**Dosaggio e via di somministrazione** 4 mcg. 1 ml.

**Quantità:** \_\_\_\_\_ N°Fiale/N°Confezioni \_\_\_\_\_ (numero) / \_\_\_\_\_ (lettere)

per n. pazienti\* \_\_\_\_\_ ovvero  per scorta reparto\*

**Indicazione terapeutica/diagnostica** per la quale verrà utilizzato il medicinale:

**Paese di provenienza del medicinale** (in cui è regolarmente autorizzato alla immissione in commercio):  
INGHILTERRA

**Titolare estero** FERRING n. AIC – n. Codice di Licenza e n. lotto nel Paese di provenienza \_\_\_\_\_

**Ditta estera produttrice** FERRING

A tal fine dichiara che non sono disponibili al momento in Italia valide alternative terapeutiche e che tale medicinale:

1) verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2) verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente medico curante dopo aver ottenuto, ai sensi della normativa vigente, il consenso informato dei pazienti o, in caso di minori o incapaci, di chi ne esercita la tutela o curatela.

*A cura del responsabile dell'importazione viene assicurato che il prodotto è preparato secondo i requisiti di qualità e sicurezza equivalenti a quelli previsti dalla normativa vigente e che, in caso di prodotti per i quali è previsto in Italia l'obbligo di controllo di stato (medicinali immunologici e emo o plasma derivati) i lotti importati saranno accettati solo se corredati di copia del Certificato del controllo di Stato rilasciato dalle autorità competenti.*

Data \_\_\_\_\_

\* (barrare la voce applicabile)

**Il Medico Curante**  
(firma per esteso e timbro)

**Il Dirigente del Servizio Farmaceutico**  
(firma per esteso e timbro)

#### Recapiti del Servizio Farmaceutico

**Regione:** \_\_\_\_\_ **A.S.L. /A.O.** \_\_\_\_\_

**Tel:** \_\_\_\_\_ **E-Mail:** \_\_\_\_\_

**P.E.C.:** \_\_\_\_\_

+

## Fachinformation

Galenisch Form und Wirkstoffmenge pro Einheit; Dosierung/Anwendung; Kontraindikationen; Packungen

---

MINIRIN® / - Melt

Zusammensetzung

Wirkstoff: Desmopressinacetat

Hilfsstoffe:

Minirin Injektionslösung: Natrii chloridum, Acidum hydrochloridum ad pH 4, Aqua ad iniectabilia q.s. ad solutionem pro 1 ml.

Minirin Nasaltropfen: Natrii chloridum, Acidum hydrochloridum, Conserv.: Chlorbutanolum hemihydricum, Aqua purificata ad 1 ml.

Minirin Nasalspray: Natrii chloridum, Acidum citricum monohydricum, Dinatrii phosphas dihydricus, Conserv.: Benzalkonium chloridum 0,1 mg, Aqua purificata ad 1 ml.

Minirin Tabletten: Lactosum monohydricum, Amylum solani tuberosi, Povidonum K25, Magnesii stearas.

Minirin Melt, Sublingualtabletten: Gelatinum, Mannitolum, Acidum citricum anhydricum.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Minirin Injektionslösung: 4 µg Desmopressinacetat, entsprechend 3,56 µg Desmopressin pro 1 ml.

Minirin Nasaltropfen: 10 µg Desmopressinacetat, entsprechend 8,9 µg Desmopressin pro 0,1 ml.

Minirin Nasalspray: 10 µg Desmopressinacetat, entsprechend 8,9 µg Desmopressin pro Sprühstoss zu 0,1 ml.

Minirin Tabletten: 0,1 resp. 0,2 mg, Desmopressinacetat entsprechend 89 µg resp. 178 µg Desmopressin pro Tablette.

Minirin Melt, Sublingualtabletten: Desmopressin 60 resp. 120 µg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Diabetes insipidus centralis, Polyurie, Polydipsie nach Hypophysektomie bzw. Operationen im Hypophysenbereich.

Enuresis nocturna im Alter ab 5 Jahren, bei normaler Konzentrationsfähigkeit der Niere, nach

8

Versagen üblicher Massnahmen, nur bei Patienten mit normalem Blutdruck und Ausschluss einer organischen Ursache zur Kurzzeitbehandlung. Die nasalen Formen von Minirin (Nasaltropfen und Nasalspray) dürfen für die Behandlung der Enuresis nocturna nicht verwendet werden.

Untersuchung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren (Diagnostik des Diabetes insipidus).

### Dosierung/Anwendung

Diabetes insipidus centralis, Polyurie, Polydipsie nach Hypophysektomie bzw. Operationen im Hypophysenbereich

Zu Beginn der Behandlung muss die optimale Dosierung vom Arzt individuell durch Bestimmung der Harnmenge und Harnosmolalität ermittelt werden. Die Therapie sollte sich an zwei Parametern ausrichten: einer adäquaten Schlafdauer und einer ausgewogenen Wasserbilanz.

### Parenterale Anwendung

Erwachsene: Tagesdosis 1 - 4 µg, entsprechend 0,25 - 1,0 ml i.v. oder i.m, verteilt auf 1 - 2 Einzeldosen.

Kinder: Tagesdosis 0,4 - 1 µg entsprechend 0,1 - 0,25 ml i.v. oder i.m, verteilt auf 1 - 2 Einzeldosen.

Säuglinge: Vorsichtige Einstellung mit 0,025 ml resp. 0,1 µg beginnend, i.v. oder i.m.

Injektion intravenös oder intramuskulär (1 - 2 mal täglich):

	Tagesdosis (Mikrogramm)	Injektionslösung (ml)	Anzahl Ampullen
Erwachsene:	1 - 4	0.25 - 1.0	¼ - 1
Kinder:	0.4 - 1	0.10 - 0.25	1/10 - ¼
Säuglinge (vorsichtig einstellen)	Mit 0.1 beginnend mit 0.025 beginnend mit 1/40 beginnend		

Verdünnungstabelle:

Verdünnung mit isotonischer, steriler, pyrogenfreier Natriumchloridlösung:

ρ

Zur Verabreichung von:	1 Ampulle verdünnen mit:	Gesamtmenge Lösung:	Lösungsmenge zur Injektion
¼ Ampulle	3 ml NaCl-Lsg.	4 ml	1 ml
1/10 Ampulle	9 ml NaCl-Lsg.	10 ml	1 ml
1/40 Ampulle	39 ml NaCl-Lsg.	40 ml	1 ml

### Intranasale Anwendung

Erwachsene: Tagesdosis 10–40 µg, entsprechend 0,1–0,4 ml Nasaltropfen resp. 1–4 Sprühstöße Nasalspray, verteilt auf 1-2 Einzeldosen.

Kinder: Tagesdosis 5–20 µg, entsprechend 0,05–0,20 ml Nasaltropfen, resp. 1-2 Sprühstößen Nasalspray, verteilt auf 1-2 Einzeldosen. Minirin Nasalspray ist für die Behandlung von Kindern, welche eine Dosis von 5 µg benötigen, ungeeignet, da Dosierungen unter 10 µg nicht mit dem Nasalspray verabreicht werden können.

Säuglinge: Vorsichtige Einstellung beginnend mit 1 µg Nasaltropfen. Um ein geeignetes Applikationsvolumen zu erreichen, sollte die Nasaltropfen Lösung vorher mit 0.9 % iger Kochsalzlösung verdünnt werden (z.B.: 0,1 ml einer 1:10 Verdünnung entsprechen 1 µg Desmopressin). Die verdünnte Lösung muss sofort verwendet werden. Reste müssen verworfen werden.

### Perorale Anwendung

Erwachsene, Kinder: Initial 0,1 mg peroral 3× täglich. Die Dosierung wird dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst. Die mittlere Tagesdosis liegt zwischen 0,2–1,2 mg. Die Mehrzahl der Patienten ist mit 3× täglich 0,1–0,2 mg optimal eingestellt.

Säuglinge: Keine Anwendung bei Säuglingen.

### Sublinguale Anwendung

Erwachsene, Kinder: Initial 60 µg 3× täglich. Die Dosierung wird dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst. Die mittlere Tagesdosis liegt zwischen 120 µg – 720 µg. Die Mehrzahl der Patienten ist mit 3× täglich 60–120 µg optimal eingestellt. Die Sublingualtablette soll vor dem Schlucken 10 Sekunden unter der Zunge gehalten werden.

Säuglinge: Keine Anwendung bei Säuglingen.

Nach Operationen im Hypophysenbereich, bei Hypophysenhinterlappeninsuffizienz

Dosierung nach Messung der Osmolalität des Urins festlegen.

Bei Anzeichen von Wasserretention/Hyponatriämie muss die Behandlung unterbrochen und die

Dosierung angepasst werden.

## Enuresis Nocturna

Die effektive therapeutische Dosis ist individuell verschieden und wird entsprechend der Reaktion angepasst.

Kinder ab 5 Jahren, Jugendliche und Erwachsene

Perorale Anwendung: Initial 0,2 mg. Bei Bedarf schrittweise erhöhen auf 0,4 mg.

Sublinguale Anwendung: Initial 120 µg. Bei Bedarf schrittweise erhöhen auf 240 µg. Die Sublingualtablette soll vor dem Schlucken 10 Sekunden unter der Zunge gehalten werden.

Minirin Tabletten und Minirin Melt Sublingualtabletten sind indiziert zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus und der Enuresis nocturna. Dabei entsprechen 0,2 mg per os 120 µg sublingual.

Bei Anzeichen von Wasserretention/Hyponatriämie muss die Behandlung unterbrochen und die Dosierung angepasst werden.

Es ist ein Behandlungszeitraum von bis zu 3 Monaten vorgesehen. Die Notwendigkeit für eine weitere Behandlung sollte nach einer Unterbrechung der Einnahme von mindestens 1 Woche überprüft werden.

## Untersuchung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren

Die Untersuchung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren mit Minirin bei Kleinkindern unter 1 Jahr sollte nur unter Klinik-Bedingungen durchgeführt werden.

Der Kurztest wird vorzugsweise morgens durchgeführt. Die Trinkmenge sollte während der ersten 12 Stunden nach der Applikation eingeschränkt werden. Kinder unter 5 Jahren und Patienten mit Herzerkrankungen oder Hochdruck sollten die Flüssigkeitsaufnahme auf die Hälfte reduzieren.

Vor Testbeginn sollte die Osmolalität des Urins bestimmt werden. Nach der Desmopressin-Gabe werden 2 Urinproben genommen (vorzugsweise nach etwa 2 und 4 Stunden). Innerhalb der ersten Stunde sollte Urin abgenommen und verworfen werden. In den beiden Urinproben wird die Osmolalität ermittelt. Zur Bestimmung der renalen Konzentrationsfähigkeit wird dann der höhere Wert mit dem Ausgangswert vor Testbeginn oder dem altersspezifischen Referenzwert (Erwachsene 800-1000 mOsm/kg) verglichen. Erniedrigte Werte, ein fehlender oder nur geringer Anstieg der Urinosmolalität deuten auf eine eingeschränkte Nierenkonzentrationsfähigkeit hin. Eine durch zentralen Diabetes insipidus bedingte Polyurie liegt vor, wenn die Urinosmolalität deutlich ansteigt und das Urinvolumen deutlich abnimmt.

## Parenterale Anwendung

Erwachsene: 1 ml bzw. 4 µg i.v.

Kinder, 10–16 Jahre: 0,5 ml bzw. 2 µg i.v.



Säuglinge und Kleinkinder: 0,25 ml bzw. 1 µg i.v.

#### Intranasale Anwendung

Erwachsene: 40 µg (0,4 ml Nasaltropfen oder 4 Sprühstöße Nasalspray).

Kinder, 10–16 Jahre: 20 µg (0,2 ml Nasaltropfen oder 2 Sprühstöße Nasalspray).

Säuglinge und Kleinkinder: 10 µg (0,1 ml Nasaltropfen oder 1 Sprühstoss Nasalspray).

#### Kontraindikationen

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- primärer oder psychogener Polydipsie;
- Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern;
- bei Patienten mit Hyponatriämie;
- moderater oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min);
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH);
- schwerem klassischem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (Typ IIb), Patienten mit 5% Faktor VIII-Aktivität, Faktor VIII-Antikörpern;
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei der Gabe von Minirin Tabletten oder Sublingualtabletten bei Enuresis nocturna soll als Vorsichtsmassnahme die Flüssigkeitsaufnahme 1 Stunde vor bis 8 Stunden nach Verabreichung von Minirin eingeschränkt und auf das Durstlöschten reduziert werden. Eine Behandlung ohne gleichzeitige Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme kann zu Wasserretention und/oder Hyponatriämie mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen zu Hirnödemen, Krampfanfällen und Koma führen. Die Sicherheit der Langzeitanwendung bei Enuresis nocturna ist nicht belegt.

Über das Auftreten von Hirnödemen und Krampfanfällen wurde wiederholt berichtet bei sonst gesunden Kindern und jungen Erwachsenen, die wegen einer Enuresis nocturna mit Desmopressin behandelt wurden. Dieses Risiko scheint in der ersten Behandlungswoche besonders hoch zu sein.

Ältere Patienten (>65 Jahre) und Patienten mit niedrigen Natriumspiegeln können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben.

Die Wirkungsdauer nimmt mit höheren Dosierungen zu, und somit auch das Hyponatriämierisiko. Die Dosierung soll entsprechend von unten nach oben titriert werden.

Desmopressin sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit zystischer

Fibrose, koronarer Herzkrankheit, Hypertonie, Thromboseneigung, chronischem Nierenleiden, Pre-Eklampsie, erhöhtem intrakraniellen Druck oder mit Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes.

Bei Patienten mit Hypertonie und chronischem Nierenleiden können die unter «Unerwünschte Wirkungen» genannten Symptome verstärkt auftreten. Bei sehr jungen und älteren Patienten und beim Bestehen von Risikofaktoren, welche zu einem erhöhten intrakraniellen Druck führen können, muss beim Einsatz von Minirin sorgfältig darauf geachtet werden, dass keine Wasserretention auftritt.

Die Behandlung mit Desmopressin kann ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr zu einer Wasserretention und Hyponatriämie führen.

Patienten, und im Falle von Kindern deren Eltern, sind darauf aufmerksam zu machen, dass eine übermäßige Flüssigkeitsaufnahme zu vermeiden ist und dass bei Erbrechen, Durchfall, systemischen Infektionen und Fieber die Anwendung von Desmopressin solange zu unterbrechen ist, bis sich der Flüssigkeitshaushalt wieder normalisiert hat.

Um das Risiko einer Hyponatriämie bzw. Wasserintoxikation zu vermindern, ist eine Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme besonders wichtig bei:

-Einsatz von Arzneimitteln, welche bekanntermassen ein SIADH herbeiführen (trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin, Chlorpropamide und Carbamazepin);

-gleichzeitiger Behandlung mit NSAID's.

Es ist wichtig, während der Behandlung das Körpergewicht zu überwachen.

Bei Patienten im Alter über 65 Jahren soll das Serum-Natrium vor Beginn der Therapie und 3 Tage nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhungen bestimmt werden. Beim Auftreten von Kopfschmerzen und/oder Nausea muss die Behandlung abgebrochen werden.

Organische Ursachen für eine Polyurie oder gesteigerte Miktionsrate oder Nykturie wie benigne Prostatahyperplasie (BPH), Harnwegsinfekte, Blasensteine bzw. -tumore, Störungen des Blasensphinkters, Polydipsie oder unzureichend behandelten Diabetes mellitus sollten ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden. Jede Nebennieren- oder Schilddrüseninsuffizienz muss vor Beginn der Desmopressintherapie behandelt werden.

Bei intranasaler Anwendung können Veränderungen oder Erkrankungen der Nasenschleimhaut zu einer veränderten Absorption führen. In diesen Fällen sollte Desmopressin nicht angewendet werden. Das in Minirin Nasalspray enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann zu Bronchospasmen führen und insbesondere bei längerer Anwendung, eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – soweit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Minirin Tabletten nicht einnehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxytocin ist eine Erhöhung des antidiuretischen Effektes möglich und mit einer Abschwächung der Uterusdurchblutung zu rechnen. Glibenclamid und Lithium können die antidiuretische Wirkung von Minirin verringern.

Clofibrat, Indomethacin und andere NSARs, Chlorpromazin, Carbamazepin, Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer sowie alle Arzneimittel mit Wirkung auf den Wasser-Elektrolythaushalt können die antidiuretische Wirkung von Minirin verstärken und damit das Risiko der Wasserretention/Hyponatriämie erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung der obengenannten Medikamente sollten Blutdruck, Plasma-Natriumspiegel und Harnausscheidung überwacht werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann zu einer bis zu 3-fach höheren Desmopressinplasmakonzentration führen, die wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen kann.

Es ist unwahrscheinlich, dass Desmopressin Wechselwirkungen mit Stoffen, die den Lebermetabolismus beeinflussen, hat, da Desmopressin in in-vitro Studien an humanen Mikrosomen keinen signifikanten Metabolismus in der Leber zeigt. In-vivo Studien zu möglichen Wechselwirkungen wurden bisher nicht durchgeführt.

Eine standardisierte Diät mit 27% Fett verringert die Absorption (Menge und Dauer) von oral verabreichtem Desmopressin signifikant. Hinsichtlich der pharmakodynamischen Eigenschaften (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet, daher kann Desmopressin, wenn gewünscht, zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Jedoch kann Nahrungsaufnahme bei einer geringen oralen Dosierung von Desmopressin Intensität und Dauer der antidiuretischen Wirkung verringern.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Die vorliegenden Daten bei einer begrenzten Anzahl (n=53) schwangerer Frauen mit Diabetes insipidus zeigen, dass Desmopressin keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Gesundheitszustand des Foeten oder Neugeborenen hat. Bis heute liegen keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte auf die Schwangerschaft, die embryonale/foetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

Bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Bei der Behandlung des Diabetes insipidus in der Schwangerschaft ist die Dosis den individuellen Erfordernissen anzupassen, da sie sich während der Schwangerschaft verändern kann. Eine Blutdrucküberwachung wird empfohlen.

Untersuchungen der Muttermilch von Frauen, die eine hohe Dosierung von 300 µg Desmopressin (intranasal) erhalten hatten, zeigten, dass die Mengen an Desmopressin, die auf das Kind übertragen werden könnten, zu gering sind, um die Diurese zu beeinflussen.

#### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

#### Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeitsgraden gegliedert unter Berücksichtigung folgender Definition: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ); sehr selten ( $< 1/10'000$ ).

#### Störungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Juckreiz, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie).

#### Stoffwechselstörungen

Sehr selten: Hyponatriämie, Wasserintoxikation.

#### Psychiatrische Störungen

Sehr selten: Emotionale Störungen (bei Kindern).

#### Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Selten: Hirnödem, hyponatriämische Krämpfe.

#### Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen

Häufig: (Nasaltropfen, Nasalspray) Nasale Kongestion, Epistaxis, Rhinitis.

#### Gastrointestinale Störungen

Häufig: Abdominale Schmerzen, Krämpfe, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen.

#### Funktionsstörungen der Gefäße

Häufig: Vorübergehender Blutdruckabfall, erhöhte Pulsfrequenz, Flush-Phänomene.

Unbekannt: thrombotische Komplikationen (Hirn- und Koronararterien).

#### Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Häufig: Müdigkeit.

Bei übermäßiger Flüssigkeitszufuhr sowie bei Anwendung von zu hohen Dosierungen können durch Wasserretention Gewichtszunahme, Hyponatriämie, Krämpfe, Hirnödeme und Koma auftreten. Dies gilt besonders für Kinder bis 1 Jahr oder ältere Patienten, abhängig von ihrem Allgemeinzustand. Um eine Wasserintoxikation zu vermeiden, sollte auf eine ausgewogene Wasserbilanz geachtet werden.

Auf Grund der verstärkten Wasserrückresorption kann der Blutdruck steigen, und es kann sich in einigen Fällen eine Hypertonie entwickeln. Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit kann es zu Angina pectoris kommen.

### Überdosierung

Bei akuter Überdosierung von Minirin treten die oben erwähnten Nebenwirkungen verstärkt auf. Eine Überdosierung kann insbesondere bei der unvorsichtigen Einstellung von Kleinkindern auftreten.

Bei Überdosierung erhöht sich das Risiko einer Flüssigkeitsretention und einer Hyponatriämie. Obwohl die Behandlung der Hyponatriämie individuell gestaltet werden soll, bewährten sich die folgenden allgemeinen Empfehlungen:

Bei asymptomatischer Hyponatriämie wird die Therapie mit Desmopressin abgebrochen und die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt. Bei symptomatischer Hyponatriämie können zusätzlich Infusionen von isotonischer oder hypertonischer Kochsalzlösung gegeben werden. Bei Hirnödem ist eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie notwendig. Krämpfe im Kindesalter bedürfen ebenfalls Intensivmassnahmen.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: H01BA02

Die pharmakologische Wirkung von Minirin ist ungeachtet der verschiedenen Anwendungsarten und galenischen Formen gleich.

Desmopressin ist ein Analogon des menschlichen Hypophysenhinterlappenhormons Arginin-Vasopressin, bei welchem eine Aminogruppe des Cysteins (in Stellung 1 des Peptids) entfernt und L-Arginin (in Position 8) durch D-Arginin ersetzt wurde. Damit wird im Vergleich zum nativen L-Arginin-Vasopressin eine wesentliche Verlängerung der antidiuretischen Wirkung erreicht, während der vasopressorische Effekt bei therapeutischer Dosierung stark verringert wird.

Die antidiuretische Wirkung nach intravenöser oder subkutaner Gabe von 1 µg Desmopressin dauert 5–20 Stunden, nach intranasaler Gabe von 20 µg 8–12 Stunden, und nach peroraler Gabe von 0,1 mg ca. 8 Stunden.

In hohen Dosen besitzt Desmopressin zudem die Eigenschaft, sowohl den Antihämophilie-Faktor (Faktor VIII) als auch den von-Willebrand-Faktor (vWF) zu aktivieren.

### Pharmakokinetik

Absorption

Die systemische Verfügbarkeit von intravenös verabreichtem Desmopressin ist nahezu vollständig, jene von subkutan verabreichtem Desmopressin beträgt ca. 90% im Vergleich zur intravenösen Gabe.  $t_{max}$  beträgt weniger als 20 Minuten bei i.v.- und ungefähr 1 Stunde bei subkutaner Injektion.

Minirin, intranasal und oral verabreicht, wird schnell, aber unvollständig resorbiert, wobei die Bioverfügbarkeit im Vergleich zur i.v. Gabe nach intranasaler Gabe etwa 3–5% beträgt. Nach intranasaler Gabe von Desmopressin wird die maximale Plasmakonzentration nach ca. 50 min. erreicht.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 2 und 3 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Desmopressin nach oraler Gabe liegt zwischen 0,08 und 0,16%. Die mittlere maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 2 Stunden erreicht.

Die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von sublingual verabreichtem Desmopressin wie Minirin Melt in Dosen von 200, 400 und 800  $\mu\text{g}$  liegt bei 0,25% mit einem 95%igen Vertrauensintervall von 0,21–0,31%.  $C_{max}$  lag bei 14, 30 bzw. 65  $\text{pg/ml}$  nach Verabreichung von 200, 400 bzw. 800  $\mu\text{g}$ .  $t_{max}$  wurde 0,5–2,0 Stunden nach Dosierung beobachtet. Die geometrische mittlere Halbwertszeit ist 2,8 (CV = 24%) Stunden.

Desmopressin verfügt über eine hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit sowohl inter- als auch intraindividuell.

#### Distribution

Das Distributionsvolumen beträgt 0,2–0,3 l/kg. Desmopressin passiert die Blut/Hirn-Schranke nicht. Desmopressin tritt in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über.

#### Metabolismus

Mit humanen Leber-Mikrosomen konnte *in vitro* gezeigt werden, dass nur ein geringer Teil von Desmopressin in der Leber metabolisiert wird. Demnach ist der Metabolismus von Desmopressin in der Leber *in vivo* von geringer Bedeutung.

#### Elimination

Die Elimination von Desmopressin folgt einer Kinetik erster Ordnung, verläuft jedoch etwas langsamer als die Elimination des nativen Vasopressins. Die Plasma-Halbwertszeit von Desmopressin nach parenteraler und intranasaler Gabe liegt zwischen 2,5 und 4,5 Stunden, nach oraler Gabe zwischen 2,0 und 3,2 Stunden. Ca. 65% des nach oraler Gabe resorbierten Desmopressin (nach i.v. Injektion 45%) wird innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten von Desmopressin.

#### Präklinische Daten

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten können.

In einem Ames-Test gab es keinen Hinweis auf mutagenes Potential. Langzeitstudien zum karzinogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Embryotoxizität nach subkutaner Gabe von maximal 10 µg/kg Desmopressin an den Tagen 6-18 post conceptionem an Kaninchen ergaben in der hohen Dosisgruppe einen höheren Postimplantationsverlust von 10,6% im Vergleich zu Kontrollen (1,2%) und eine geringere Anzahl lebender Feten. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

#### Sonstige Hinweise

##### Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „Exp“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Minirin Nasaltropfen: Nach Anbruch sind die Nasaltropfen 2 Monate bei 2°C - 8°C haltbar. Für Säuglinge verdünnte Minirin Nasaltropfen müssen sofort verwendet werden, Reste müssen verworfen werden.

Minirin Nasalspray: Nach Anbruch ist der Nasalspray 2 Monate bei max. 25°C haltbar.

Minirin Injektionslösung: Die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel. Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Injektionslösung unmittelbar nach Anbruch zu verwenden. Restmengen sind zu verwerfen.

##### Besondere Lagerungshinweise

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Minirin Injektionslösung: Im Kühlschrank (2–8°C) in der Originalverpackung vor Licht geschützt lagern. Nicht einfrieren.

Minirin Nasaltropfen: Im Kühlschrank (2–8°C) in der Originalverpackung vor Licht geschützt lagern. Nicht einfrieren.

Minirin Nasalspray: Bei Raumtemperatur (15–25°C) in der Originalverpackung vor Licht geschützt lagern. Nicht einfrieren.

Minirin Tabletten: Nicht über 25°C in der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

Minirin Melt, Sublingualtabletten: Bei Raumtemperatur (15–25°C) in der Originalverpackung vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

##### Hinweise für die Handhabung

##### Minirin Injektionslösung:

Das Volumen einer Ampulle erlaubt die Entnahme und Verabreichung einer Dosis bis zu 1.0 ml (4 µg) Injektionslösung.

Minirin Melt Sublingualtabletten:

Gebrauchsanweisung zum Öffnen der Blister:

1. Blisterstreifen am markierten Ende öffnen.
2. Den ersten Blister entlang der perforierten Linie abtrennen.

Die nicht versiegelte Ecke jedes einzelnen Blisters ist mit einem Pfeil markiert und mit einer kleinen dreieckigen Schutzkappe versehen. Die Schutzkappe entfernen und die Abdeckung des Blisters anheben und entfernen. Die Tablette kann nun entnommen werden.

3. Zur Entnahme der übrigen Tabletten folgen Sie Punkt 2.

4. Falls die Blister-Abdeckung reißt, können die Ränder entlang der perforierten Linie mit einer Schere abgeschnitten werden.

Falls eine Tablette auseinander bricht, können die einzelnen Teile eingenommen werden. Falls eine Tablette in mehr als 3 Teile zerbricht, werden die Teile im Blister belassen und weggeworfen.

Gebrauchsanweisung zur korrekten Anwendung von Minirin Nasaltropfen:

1. Plastikband am Flaschenhals aufreißen und braune Plastik-Kappe entfernen.
2. Den geriffelten Spitzenverschluss der Tropfflasche abdrehen und als späteren Verschluss behalten.
3. Umfassen Sie das mit einem Pfeil markierte Ende der Rhinyle® (Plastikröhrchen) mit einer Hand und mit den Fingern der anderen Hand den zylindrischen Kunststoff-Verschluss der Tropfflasche. Setzen Sie die Spitze der nach unten gerichteten Tropfflasche an das markierte Ende der Rhinyle und drücken Sie vorsichtig auf den Kunststoffverschluss, bis die Lösung die gewünschte Markierung erreicht.

Bei der Entnahme einer Einzeldosis sollte darauf geachtet werden, dass beim Absetzen der Rhinyle vom zylindrischen Kunststoffverschluss der Druck auf den Verschluss erhalten bleibt bis die Rhinyle abgenommen wurde. Ansonsten kommt es aufgrund des entstandenen Unterdrucks zum Rücksaugen der Lösung in die Flasche.

4. Ein Ende der Rhinyle ca. 2 cm in die Nase einführen und das andere in den Mund nehmen. Kurz den Atem anhalten und den Kopf nach hinten neigen. Mittels eines kurzen, kräftigen Luftstosses durch die Rhinyle wird die Lösung auf die Nasenschleimhaut gebracht.
5. Um die Flasche zu verschliessen, wird der geriffelte Spitzenverschluss umgekehrt aufgesetzt. Die Rhinyle wird mit Wasser gründlich ausgewaschen und anschliessend ausgeschüttelt, bis kein Wasser mehr darin enthalten ist. Danach ist die Rhinyle für die nächste Anwendung bereit.

Gebrauchsanweisung zur korrekten Anwendung von Minirin Nasalspray:

1. Schutzkappe entfernen.

2. Die Sprayflasche aufrecht halten. Vor dem erstmaligen Gebrauch oder wenn die Sprayflasche 1 Woche und länger nicht benutzt wurde: Pumpventil drücken (ca. 4x), bis die Pumpe einen gleichmässigen Sprühnebel abgibt. Darauf achten, dass das Ende des Schläuchleins in der



Sprayflasche immer in Flüssigkeit eingetaucht bleibt.

3. Den Kopf leicht nach hinten neigen und die Sprühdüse an ein Nasenloch führen (Sprühdüse nicht zu tief in die Nase einführen). Die Atmung anhalten und das Pumpventil einmal drücken.

4. Beträgt die verschriebene Dosis 2 Sprühstöße, ist der Vorgang beim zweiten Nasenloch gemäss Punkt 3 zu wiederholen. Beträgt die verschriebene Dosis mehr als 2 Sprühstöße, muss ca. 5 Min. gewartet werden, bis das erste Nasenloch erneut besprüht werden kann.

5. Schutzkappe aufsetzen. Sprayflasche stehend aufbewahren.

#### Zulassungsnummer

38088, 43585, 48069, 49002, 57151 (Swissmedic).

#### Packungen

Minirin Injektionslösung: 4 µg Amp, 10 × 1 ml. B

Minirin Nasaltropfen: 0,1 mg/ml, 2,5 ml\*. B

Minirin Tabletten: 0,1 mg, 30\*. B

Minirin Tabletten: 0,1 mg, 90\*. B

Minirin Tabletten: 0,2 mg, 30\*. B

Minirin Tabletten: 0,2 mg, 90\*. B

Minirin Nasalspray: 6 ml\*. B

Minirin Nasalspray: 3 × 6 ml\*. B

Minirin Melt Sublingualtabletten: 60 µg, 30\*. B

Minirin Melt Sublingualtabletten: 60 µg, 100\*. B

Minirin Melt Sublingualtabletten: 120 µg, 30\*. B

Minirin Melt Sublingualtabletten: 120 µg, 100\*. B

#### Zulassungsinhaber

Ferring AG, 6340 Baar

Stand der Information

Dezember 2013

# DDAVP/Desmopressin Injection

Summary of Product Characteristics Updated 25-Jul-2012 | Ferring Pharmaceuticals Ltd

## 1. Name of the medicinal product

DDAVP<sup>®</sup>/Desmopressin Injection.

## 2. Qualitative and quantitative composition

Each 1ml ampoule contains Desmopressin acetate 4 micrograms per ml.

## 3. Pharmaceutical form

Solution for injection.

## 4. Clinical particulars

### 4.1 Therapeutic indications

DDAVP<sup>®</sup>/Desmopressin Injection is indicated as follows :

- 1) Diagnosis and treatment of cranial diabetes insipidus.
- 2) To increase Factor VIII:C and Factor VIII:Ag in patients with mild to moderate haemophilia or von Willebrand's disease undergoing surgery or following trauma.
- 3) To establish renal concentration capacity.
- 4) To treat headache resulting from a lumbar puncture.
- 5) To test for fibrinolytic response.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Treatment of Cranial Diabetes Insipidus:

By subcutaneous, intramuscular or intravenous injection.

#### Adults:

The usual dose is 1 to 4 micrograms given once daily.

#### Children and infants:

Doses from 0.4 micrograms (0.1ml) may be used.

#### Diagnosis of Cranial Diabetes Insipidus:

The diagnostic dose in adults and children is 2 micrograms given by subcutaneous or intramuscular injection. Failure to elaborate a concentrated urine after water deprivation, followed by the ability to do so after the administration of Desmopressin confirms a diagnosis of cranial diabetes insipidus. Failure to concentrate after the administration suggests nephrogenic diabetes insipidus.

#### Mild to moderate haemophilia and von Willebrand's disease:

By intravenous administration.

The dose for adults, children and infants is 0.4 micrograms per kilogram body weight administered by intravenous infusion. Further doses may be administered at 12 hourly intervals so long as cover is required. As some patients have shown a diminishing response to successive doses, it is recommended that monitoring of Factor VIII levels should continue. The dose should be diluted in 50ml of 0.9% sodium chloride for injection and given over 20 minutes. This dose should be given immediately prior to surgery or following trauma. During administration of intravenous Desmopressin, vasodilation may occur resulting in decreased blood pressure and tachycardia with facial flushing in some patients.

Increase of Factor VIII levels are dependent on basal levels and are normally between 2 and 5 times the pre-treatment levels. If results from a previous administration of Desmopressin are not available then blood should be taken pre-dose and 20 minutes post-dose for assay of Factor VIII levels in order to monitor response.

Unless contraindicated, when surgery is undertaken, tranexamic acid may be given orally at the recommended dose from 24 hours beforehand until healing is complete.

#### Renal Function Testing:

By subcutaneous or intramuscular injection.

Adults and children can be expected to achieve urine concentrations above 700mOsm/kg in the period of 5 to 9 hours following a dose of 2 micrograms DDAVP®/Desmopressin Injection. It is recommended that the bladder should be emptied at the time of administration.

In normal infants, a urine concentration of 600mOsm/kg should be achieved in the five hour period following a dose of 0.4 micrograms DDAVP®/Desmopressin Injection. The fluid intake at the two meals following the administration should be restricted to 50% of the ordinary intake to avoid water overload.

#### **Post Lumbar Puncture Headache:**

By subcutaneous or intramuscular injection.

Where a headache is thought to be due to a lumbar puncture, an adult patient can be given a dose of 4 micrograms DDAVP®/Desmopressin Injection which may be repeated 24 hours later if necessary. Alternatively, a prophylactic dose of 4 micrograms can be given immediately prior to the lumbar puncture and repeated 24 hours later.

#### **Fibrinolytic Response Testing:**

By intravenous administration.

The dose for adults and children is 0.4 micrograms per kilogram body weight administered by intravenous infusion. The dose should be diluted in 50ml of 0.9% sodium chloride for injection and given over 20 minutes.

A sample of venous blood should be taken 20 minutes after the infusion. In patients with a normal response the sample should show fibrinolytic activity of euglobulin clot precipitate on fibrin plates of at least 240mm<sup>2</sup>.

### **4.3 Contraindications**

DDAVP®/Desmopressin Injection is contraindicated in cases of:

#### **GENERAL:**

- habitual and psychogenic polydipsia

#### **RENAL FUNCTION TESTING, TREATMENT OF LUMBAR PUNCTURE HEADACHE OR FIBRINOLYTIC RESPONSE TESTING:**

- should not be carried out in patients with hypertension, heart disease, cardiac insufficiency and other conditions requiring treatment with diuretic agents

#### **FOR HAEMOSTATIC USE**

- unstable angina pectoris
- decompensated cardiac insufficiency
- von Willebrand's Disease Type IIB where the administration of Desmopressin may result in pseudothrombocytopenia due to the release of clotting factors which cause platelet aggregation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### **GENERAL**

Precautions to prevent fluid overload must be taken in:

- conditions characterised by fluid and/or electrolyte imbalance
- patients at risk for increased intracranial pressure

Care should be taken with patients who have reduced renal function and/or cardiovascular disease.

When DDAVP®/Desmopressin Injection is used for diagnostic purposes, fluid intake must be limited and not exceed 0.5 litres from 1 hour before until 8 hours after administration.

Renal concentration capacity testing in children below the age of 1 year should only be performed under carefully supervised conditions in hospital.

#### **FOR HAEMOSTATIC USE**

When repeated doses are used to control bleeding in haemophilia or von Willebrand's disease, care should be taken to prevent fluid overload. Fluid should not be forced, orally or parenterally, and patients should only take as much fluid as they require to satisfy thirst. Intravenous infusions should not be left up as a routine after surgery. Fluid accumulation can be readily monitored by weighing the patient or by determining plasma sodium or osmolality.

Measures to prevent fluid overload must be taken in patients with conditions requiring treatment with diuretic agents.

Special attention must be paid to the risk of water retention. The fluid intake should be restricted to the least possible and the body weight should be checked regularly.

If there is a gradual increase of the body weight, decrease of serum sodium to below 130mmol/l or plasma osmolality to below 270mOsm/kg, the fluid intake must be reduced drastically and the administration of DDAVP®/Desmopressin Injection interrupted.

During infusion of DDAVP®/Desmopressin Injection for haemostatic use, it is recommended that the patient's blood pressure is monitored continuously.

DDAVP®/Desmopressin Injection does not reduce prolonged bleeding time in thrombocytopenia.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Substances which are known to induce SIADH e.g. tricyclic antidepressants, selective serotonin re-uptake inhibitors, chlorpromazine and carbamazepine, may cause an additive antidiuretic effect leading to an increased risk of water retention and/or hyponatraemia.

NSAIDs may induce water retention and/or hyponatraemia.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy:*

Data on a limited number (n=53) of exposed pregnancies in women with diabetes insipidus indicate rare cases of malformations in children treated during pregnancy. To date, no other relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development.

Caution should be exercised when prescribing to pregnant women. Blood pressure monitoring is recommended due to the increased risk of pre-eclampsia.

##### *Lactation:*

Results from analyses of milk from nursing mothers receiving high dose Desmopressin (300 micrograms intranasally) indicate that the amounts of Desmopressin that may be transferred to the child are considerably less than the amounts required to influence diuresis or haemostasis.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

None

#### **4.8 Undesirable effects**

Side-effects include headache, stomach pain and nausea. Isolated cases of allergic skin reactions and more severe general allergic reactions have been reported. Very rare cases of emotional disorders including aggression in children have been reported. Treatment with Desmopressin without concomitant reduction of fluid intake may lead to water retention/hyponatraemia with accompanying symptoms of headache, nausea, vomiting, weight gain, decreased serum sodium and in serious cases, convulsions.

#### **4.9 Overdose**

An overdose of DDAVP®/Desmopressin injection leads to a prolonged duration of action with an increased risk of water retention and/or hyponatraemia.

##### *Treatment:*

Although the treatment of hyponatraemia should be individualised, the following general recommendations can be given. Hyponatraemia is treated by discontinuing the desmopressin treatment, fluid restriction and symptomatic treatment if needed.

### **5. Pharmacological properties**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Desmopressin is a structural analogue of vasopressin in which the antidiuretic activity has been enhanced by the order of 10, while the vasopressor effect has been reduced by the order of 1500. The clinical advantage of this highly changed ratio of antidiuretic to vasopressor effect is that clinically active antidiuretic doses are far below the threshold for a vasopressor effect.

Like vasopressin, Desmopressin also increases concentrations of Factor VIII:C, Factor VIII:Ag and Plasminogen Activator.

#### **5.2 Pharmacokinetic properties**

Following intravenous injection, plasma concentrations of Desmopressin follow a biexponential curve. The initial fast phase of a few minutes duration and with a half life of less than 10 minutes is thought mainly to represent the diffusion of Desmopressin from plasma to its volume of distribution. The second phase with a half life of 51-158 minutes represents the elimination rate of Desmopressin from the body.

As a comparison, the half life of vasopressin is less than 10 minutes.

*In vitro*, in human liver microsome preparations, it has been shown that no significant amount of desmopressin is metabolised in the liver and thus human liver metabolism *in vivo* is not likely to occur.

It is unlikely that desmopressin will interact with drugs affecting hepatic metabolism, since desmopressin has been shown not to undergo significant liver metabolism in *in vitro* studies with human microsomes. However, formal *in vivo* interaction studies have not been performed.

### **5.3 Preclinical safety data**

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to those already included in other sections of the SPC.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

Sodium Chloride EP  
Hydrochloric Acid EP  
Water for Injection EP

### **6.2 Incompatibilities**

None known

### **6.3 Shelf life**

Shelf life of unopened ampoule: 48 months.

### **6.4 Special precautions for storage**

To be stored in a refrigerator at 2°C to 8°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

Carton containing 10 x 1ml clear Type I glass ampoules. Each ampoule contains 1ml of a sterile, clear, colourless solution for injection.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

As indicated under the posology and method of administration section.

## **7. Marketing authorisation holder**

Ferring Pharmaceuticals Ltd.  
Drayton Hall  
Church Road  
West Drayton  
UB7 7PS  
United Kingdom

## **8. Marketing authorisation number(s)**

PL 03194/0002

## **9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation**

10th September 1998

## **10. Date of revision of the text**

June 2011

24

## Company Contact Details

Ferring Pharmaceuticals Ltd

<http://www.ferring.co.uk>

### Address

Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7  
7PS, UK

### Fax

+44 (0)844 931 0051

### Telephone

+44 (0)844 931 0050

### Medical Information e-mail

[medical.uk@fering.com](mailto:medical.uk@fering.com)

## U.O.C. Programmazione Strategica e Controllo di Gestione

### ALLEGATO " ASSUNZIONE AUTORIZZAZIONI "

Il presente Allegato costituisce parte integrante della proposta  
 di deliberazione : BSDG 371 / 2020

Il Dirigente addetto al controllo del budget, con la sottoscrizione del presente atto, attesta che lo stesso non comporta scostamenti sfavorevoli rispetto al budget economico/investimenti generale aziendale.

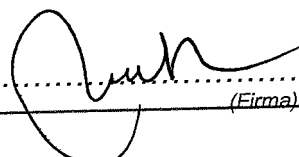
Voce del Conto Economico / Patrimoniale su cui si imputa la spesa:

Scheda Budget N°	SUB N°	Mod N°	Conto	Budget 2020	Utilizzato	Presente prenotazione	Residuo disponibile
1	41		50100113	/	/	1'485,00	/
TOTALE PRESENTE AUTORIZZAZIONE €:						1'485,00	

Conto Economico/Patrimoniale	DESCRIZIONE
50010113	VIAGGINAZI ESTERI - SENZA AIC

Data 5/11/2020

Il Direttore: **Dr.ssa Miriam Piccini**

  
 (Firma)