

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minurin 0,1 mg/ ml solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 100 microgramos de acetato de desmopresina equivalente a 89 microgramos de desmopresina.

Cada pulverización libera 10 microgramos de acetato de desmopresina

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

Solución incolora y con olor a clorobutanol

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Minurin solución para pulverización nasal está indicado, siempre que no sea posible la administración por vía oral (ver sección 4.4), para:

- Tratamiento de la diabetes insípida central sensible a vasopresina en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 3 meses.
- Tratamiento sintomático de corta duración de la enuresis primaria nocturna en pacientes (mayores de 5 años), con capacidad normal de concentrar la orina.

Prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Cada pulverización proporciona 0,1 ml, que corresponde a 10 microgramos de acetato de desmopresina.

Solamente utilice Minurin solución para pulverización nasal cuando no sea posible la administración oral y siempre comience por la dosis más baja (ver sección 4.4).

Se debe mantener la restricción de líquidos (ver instrucciones específicas en sección 4.4).

En caso de signos o síntomas de retención de líquidos y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, ganancia de peso y, en casos graves, convulsiones) el tratamiento debe interrumpirse hasta que el paciente se encuentre totalmente recuperado. Cuando se reinicie el tratamiento es obligatorio restringir estrictamente la ingesta de líquidos (ver sección 4.4).

Diabetes insípida central:

La dosis óptima de Minurin se debe establecer individualmente:

-Lactantes de 3 meses de edad y mayores y niños (de 2 años a menos de 12 años de edad) 5-10 microgramos al día (máximo 20 microgramos). Dividida en 1-2 dosis (ajustar independientemente la dosis de la mañana y la noche, dependiendo de la reposición de líquidos).

-Adolescentes (a partir de 12 años de edad) y adultos: 10-20 microgramos al día (máximo 40 microgramos/día). Dividida en 1-2 dosis (ajustar independientemente la dosis de la mañana y la noche dependiendo de la reposición de líquidos).

Los dos objetivos principales del tratamiento son: conseguir un balance normal de agua y una adecuada duración de horas de sueño (como resultado de la mejoría en la enuresis nocturna a menudo observada en la diabetes insípida central.)

Enuresis primaria nocturna en niños mayores de 5 años, adolescentes y adultos:

<i>Dosis diaria</i>	<i>Número de pulverizaciones</i>
<i>0,01 – 0,02 mg (10 – 20 microgramos)</i>	<i>1 - 2</i>

La dosis intranasal clínicamente efectiva debe ajustarse individualmente y puede variar de 10 a 20 microgramos. La dosis intranasal recomendada de inicio es 10 microgramos (una pulverización). En caso de no obtenerse respuesta, la dosis diaria puede incrementarse hasta la dosis máxima recomendada de 20 microgramos (2 pulverizaciones) con una duración mínima de una semana. La duración del tratamiento debe ser, como máximo, de 3 meses.

La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse durante un periodo de al menos una semana sin Minurin.

La ingesta de líquido debe controlarse (ver sección 4.4).

Prueba diagnóstica de la capacidad de concentración renal:

La dosis recomendada de Minurin se debe establecer individualmente según el peso del paciente:

<i>Peso</i>	<i>Dosis intranasal</i>	<i>Número de pulverizaciones</i>
<i>< 10 kg</i>	<i>0,01 mg (10 microgramos)</i>	<i>1</i>
<i>10-30 kg</i>	<i>0,02 mg (20 microgramos)</i>	<i>2</i>
<i>30-50 kg</i>	<i>0,03 mg (30 microgramos)</i>	<i>3</i>
<i>> 50 kg</i>	<i>0,04 mg (40 microgramos)</i>	<i>4</i>

La prueba diagnóstica se realiza para diferenciar diabetes insípida de poliurias de otra etiología y para determinar la capacidad reducida de concentración renal debida a infecciones del tracto urinario, al igual que para el diagnóstico previo de daño túbulo intersticial por ejemplo debido a litio, analgésicos, quimioterapia o inmunosupresores.

La prueba de desmopresina se lleva a cabo preferentemente por la mañana. La ingesta de líquido se deberá restringir durante las 12 primeras horas después de la administración del medicamento. Se recomienda que la vejiga esté vacía en el momento de la administración.

Los niños menores de 5 años y pacientes con enfermedades cardiovasculares o hipotensión deberán reducir su ingesta de líquido al 50% (ver sección 4.4).

La osmolaridad urinaria se determinará antes y dos veces después de la administración de desmopresina. La recogida de orina dentro de la primera hora deberá descartarse. Se determina la osmolaridad de la orina en las dos muestras consecutivas de orina, preferentemente tomadas dos y cuatro horas después de la

administración de desmopresina. Para determinar la capacidad de concentración de la orina, se compara el valor más alto con el valor base o con el valor de referencia específico para la edad.

Un incremento substancial en la osmolaridad de la orina seguido de un descenso significativo en el volumen de la orina es indicativo de diabetes insípida central. Valores bajos, ausencia de incremento o solo un ligero incremento en la osmolaridad urinaria indican reducida capacidad de concentración renal.

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada:

Ver sección 4.4.

Pacientes con disfunción renal:

Minurin solución para pulverización nasal está contraindicada en insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min).

Pacientes con disfunción hepática:

Estudios in vitro muestran que la desmopresina no sufre un metabolismo hepático significativo (Ver sección 4.5).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Minurin solución para pulverización nasal en niños menores de 5 años para la enuresis nocturna y en lactantes menores de 3 meses para la diabetes insípida. Para niños menores de 1 año ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía nasal.

Para la diabetes insípida central este medicamento se deberá administrar por la mañana y si se requieren dos dosis diarias también por la noche, para la enuresis nocturna administrar por la noche.

Hay otras formas farmacéuticas disponibles para la administración de dosis de 5 microgramos o menores (Minurin gotas nasales en solución).

Antes de usar Minurin solución para pulverización nasal por primera vez, preparar la bomba presionando hacia abajo 4 veces o hasta que se obtenga una nebulización constante. Si la solución para pulverización nasal no se ha utilizado en una semana será necesario preparar la bomba otra vez presionando la misma hacia abajo una vez o hasta que se obtenga una nebulización constante.

Antes de la aplicación el paciente deberá sonarse la nariz.

1. Retirar la tapa protectora del aplicador.
2. Comprobar que el final del tubo del interior del frasco está sumergido en el líquido.
3. Preparar la bomba si la solución para pulverización nasal no ha sido usada en la última semana.
4. Una vez preparada, la bomba liberará una dosis cada vez que se presione.
5. Sujete la el frasco con los dedos pulgar, índice y medio. La cabeza debe inclinarse ligeramente hacia atrás mientras se inserta el aplicador directamente en el orificio nasal. Iniciar la nebulización tapando, simultáneamente el otro orificio nasal. Inhalar suavemente el producto en cada dosificación.

6. Cada pulverización libera una dosis de 0,01 mg (10 microgramos). Cuando se necesite una dosis mayor, pulverizar alternativamente en cada orificio nasal. Mientras se pulveriza respirar suavemente
7. Colocar la tapa protectora después de su uso y almacenar en posición vertical.

Si tiene alguna duda respecto a la correcta administración de la dosis, no deberá readministrarse la solución para pulverización nasal hasta la siguiente dosis programada.

En niños, se deberá administrar la dosis bajo la estricta supervisión de un adulto para asegurar la correcta dosificación, y evitar una sobredosificación accidental.

4.3. Contraindicaciones

Minurin solución para pulverización nasal esta contraindicado en casos de:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- polidipsia habitual o psicógena (que resulte en una producción de orina que exceda de 40 ml/kg/24 horas)
- síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH)
- historia de insuficiencia cardíaca o sospechada y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos.
- insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min)
- hiponatremia conocida

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Minurin solución para pulverización nasal se debe usar únicamente en pacientes donde las formulaciones de administración oral no sean posibles.

Cuando se prescriba Minurin solución para pulverización nasal se recomienda:

- empezar con la dosis más baja
- asegurar el cumplimiento con las instrucciones de restricción de líquidos
- aumentar la dosis progresivamente, con precaución
- asegurar que la administración en niños se realiza bajo la supervisión de personas adultas para controlar la dosis administrada

Cuando se utilice para enuresis primaria nocturna, se debe restringir la ingesta de líquidos al mínimo no bebiendo entre 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. La terapia con desmopresina, sin ajuste concomitante de ingesta de líquidos, puede conducir a retención hídrica e hiponatremia, acompañada o no de los signos y síntomas de alarma (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, ganancia de peso y en casos graves convulsiones).

Tanto los pacientes, como sus tutores, deben ser cuidadosamente informados sobre las instrucciones de restricción de líquidos.

Cuando se utilice con fines diagnósticos, la ingesta de líquidos debe limitarse a un máximo de 0.5 L para calmar la sed no bebiendo entre 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. La prueba

diagnóstica de la capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año deberá realizarse solamente en el hospital y bajo cuidadosa supervisión.

Precauciones

Antes de iniciar el tratamiento, se deben considerar disfunciones graves de vejiga y obstrucciones del flujo vesical.

Los niños, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles de sodio sérico en el límite inferior de la normalidad, pueden presentar un riesgo aumentado de hiponatremia. Se deberá interrumpir o ajustar cuidadosamente el tratamiento con desmopresina durante enfermedades agudas concomitantes que se caractericen por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos (tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina se debe utilizar con precaución en pacientes con condiciones caracterizadas por desequilibrio de líquidos y/o electrolitos.

Se debe tener especial cuidado para evitar la hiponatremia prestando especial atención a la restricción de líquidos y monitorización más frecuente del sodio sérico en casos de tratamiento concomitante con fármacos conocidos de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina, carbamacepina, y algunos antidiabéticos del grupo de la sulfonilurea en particular la clorpropamida, y en caso de tratamiento concomitante con AINEs.

Hay cierta evidencia de los datos post-comercialización de hiponatremia grave asociada al uso de desmopresina de formulación en solución para pulverización cuando se utiliza para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Población pediátrica

En lactantes menores de 3 meses existe una mayor posibilidad de hiponatremia y una gran variabilidad del efecto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aquellas sustancias conocidas de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de la sulfonilurea en particular la clorpropamida, pueden potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica/hiponatremia (ver sección 4.4.).

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

Es improbable que la desmopresina interaccione con otros fármacos que afectan al metabolismo hepático, puesto que se conoce a través de estudios *in vitro* con microsomas humanos que la desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo. Sin embargo, no se han realizado estudios convencionales de interacción *in vivo*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de mujeres embarazadas con diabetes insípida expuestas, así como los datos de mujeres embarazadas con complicaciones hemorrágicas expuestas (n = 216) no indican efectos adversos de desmopresina sobre el embarazo o en la salud del feto/ neonato. Hasta la fecha, no existen otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios realizados en animales no han evidenciado directa o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Los resultados de los análisis de la leche de madres lactantes que recibieron elevadas dosis de acetato de desmopresina (300 µg por vía intranasal), mostraron que las cantidades de desmopresina que se pueden transferir al niño son considerablemente menores que las cantidades que se requieren para ejercer una acción sobre la diuresis.

Fertilidad:

Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado efectos clínicamente significativos en los padres y en la descendencia. Los análisis *in vitro* en modelos de cotiledones humanos han mostrado que no existe un transporte de desmopresina transplacenta cuando se administra a una concentración terapéutica correspondiente a la dosis recomendada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Minurin solución para pulverización nasal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

La reacción adversa más grave con desmopresina es hiponatremia, que puede causar signos y síntomas tales como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del sodio sérico, ganancia de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la consciencia y en casos graves convulsiones y coma.

La mayor parte del resto de acontecimientos se notifican como no-graves.

Los acontecimientos adversos comunicados más frecuentemente durante el tratamiento fueron congestión nasal (27%), temperatura corporal elevada (15%), y rinitis (12%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron dolor de cabeza (9%), infección de las vías respiratorias altas (9%), gastroenteritis (7%), dolor abdominal (5%). No se han detectado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos sin embargo sí se han recibido notificaciones espontáneas.

Tabla resumida de reacciones adversas:

La siguiente tabla está basada en la frecuencia de reacciones adversas graves notificadas en ensayos clínicos con Minurin, realizados con niños y adultos en el tratamiento de la diabetes insípida central, enuresis primaria nocturna y prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal (N=745), en combinación con la experiencia post-comercialización en todas las indicaciones. En la columna de frecuencia “desconocida” se han añadido las reacciones que solo se han detectado post-comercialización o en otras formulaciones de desmopresina.

Clasificación MedDRA por órganos	Muy Frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Raras (≥1/1.000 a < 1/100)	Desconocida
Trastornos del sistema inmune				Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiponatremia	Deshidratación***
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, Inestabilidad afectiva**, Pesadillas**, Nerviosismo**, Agresividad**		Estado confusional*
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza*		Convulsiones*, Coma*, Mareos*, Somnolencia
Trastornos vasculares				Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, Rinitis	Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas**		Disnea
Trastornos gastrointestinales		Gastroenteritis, Náuseas*, Dolor abdominal*	Vómitos*	Diarrea
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo				Prurito, Exantema, Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Espasmos musculares*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Fatiga*, Edema periférico*, Dolor torácico, Escalofríos
Investigaciones	Aumento de la temperatura corporal**			Ganancia de peso*

*Notificados en conexión con hiponatremia.

**Notificados principalmente en niños y adultos.

***Notificados en la indicación diabetes insípida central.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

La reacción adversa más grave con desmopresina es hiponatremia, y sus complicaciones en casos graves, por ejemplo convulsiones y coma. La causa de la posible hiponatremia es el efecto antidiurético previsto.

Población pediátrica:

La hiponatremia es reversible y en niños con frecuencia se observa que ocurre en relación con cambios en los hábitos diarios en la ingesta de líquidos y/o sudoración. En niños se deberá prestar especial atención a las precauciones descritas en la sección 4.4.

Otras poblaciones especiales:

Los niños, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles de sodio séricos en el límite inferior de la normalidad, pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar hiponatremia (ver sección 4.4).

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de Minurin solución para pulverización nasal conduce a una prolongación de la duración de acción con un riesgo aumentado de hiperhidratación e hiponatremia.

Tratamiento

El tratamiento de la hiponatremia debe individualizarse y podría incluir la interrupción del tratamiento con desmopresina, restricción de líquidos y tratamiento sintomático.E.

.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos.

Código ATC: H01B A02

Minurin solución para pulverización nasal contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural humana arginina vasopresina. La diferencia radica en la desaminación de la cisteína y la sustitución de L-arginina por D-arginina. Esto resulta en una duración de acción más prolongada y en una completa falta de efecto vasopresor a las dosis que se utilizan clínicamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad es alrededor del 3,4-7,6 %. La concentración plasmática máxima se alcanza después de aproximadamente cincuenta minutos.

Distribución

La distribución de desmopresina se describe más adecuadamente por un modelo de distribución bicompartimental con un volumen de distribución en el estado estacionario de de 0,33l/kg.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de desmopresina *in vivo*. Los estudios *in vitro* de metabolización de desmopresina en microsomas hepáticos humanos han mostrado que no se metaboliza una cantidad significativa en hígado por el sistema del citocromo P450 y, por tanto, es poco probable que se produzca metabolización hepática *in vivo* en humanos por el sistema del citocromo P450. El efecto de la desmopresina sobre la inhibición del sistema metabólico del citocromo P450 de otros fármacos es probablemente mínimo debido a que carece de esta actividad *in vitro*.

Eliminación

Se ha calculado el aclaramiento total de desmopresina en 7,6 l/hr. Se estima la semivida terminal de desmopresina en 2,8 horas. En sujetos sanos la fracción excretada no modificada en la orina fue del 52% (44-60%).

Farmacocinética en situaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio que valoraba la farmacocinética de desmopresina tras una dosis única intravenosa de 2 microgramos de desmopresina se observó que el aclaramiento sistémico total disminuyó con el aumento del grado de insuficiencia renal. El AUC medio aumentó de 186 pg*h/ml en sujetos normales a 281, 453 y 682 pg*h/ml para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Los aumentos fueron estadísticamente significativos para insuficiencia renal moderada y grave, pero no para insuficiencia renal leve. La semivida terminal aumentó significativamente de 2,8 horas en sujetos normales a 4,0, 6,6 y 8,7 horas para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico con desmopresina. Al ser una molécula estrechamente relacionada con la hormona peptídica natural no se supone riesgo de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Clorobutanol hemihidrato,
Cloruro de sodio,
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez una vez abierto: el producto puede almacenarse 4 semanas por debajo de 25°C en posición vertical pero debe desecharse inmediatamente después.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 y 8° C). Mantener en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I marrón.

Frasco aerosol con aplicador nasal y cápsula de protección.

Minurin 0,1 mg/ ml solución para pulverización nasal se acciona mediante bomba manual sin propelente. La bomba de aerosol se proyecta para liberar 0.1 ml de solución (=10 microgramos de acetato de desmopresina) por dosis. Contiene 5 ml y libera un total de 50 dosis.

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

FERRING S.A.U.

C/ del Arquitecto Sánchez Arcas nº 3, 1º

28040 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro Minurin 0,1 mg/ ml solución para pulverización nasal: 58.566

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

Renovación de la autorización 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)