

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minurin Flas 60 microgramos liofilizado oral
Minurin Flas 120 microgramos liofilizado oral
Minurin Flas 240 microgramos liofilizado oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Minurin Flas 60 microgramos liofilizado oral:
Cada liofilizado oral contiene 67 microgramos de acetato de desmopresina equivalente a 60 microgramos de desmopresina base.

Minurin Flas 120 microgramos liofilizado oral:
Cada liofilizado oral contiene 135 microgramos de acetato de desmopresina equivalente a 120 microgramos de desmopresina base.

Minurin Flas 240 microgramos liofilizado oral:
Cada liofilizado oral contiene 270 microgramos de acetato de desmopresina equivalente a 240 microgramos de desmopresina base.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado oral

Minurin Flas 60 microgramos liofilizado oral:
Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras.

Minurin Flas 120 microgramos liofilizado oral:
Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras.

Minurin Flas 240 microgramos liofilizado oral:
Liofilizado oral blanco, redondo, con la silueta de una gota en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Minurin Flas está indicado para:

- Tratamiento de la diabetes insípida central.

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

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Posología

Diabetes insípida central:

La dosis recomendada de inicio en adultos y niños es de 60 microgramos tres veces al día, administradas por vía sublingual. La dosis debe ser ajustada individualmente en la diabetes insípida según la respuesta de cada paciente. La dosis sublingual total diaria se encuentra en el intervalo de 120 microgramos a 720 microgramos. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60 a 120 microgramos administrada sublingualmente tres veces al día.

Enuresis nocturna primaria:

La dosis recomendada de inicio es de 120 microgramos a la hora de acostarse, administrada sublingualmente. En caso de no conseguir la respuesta deseada, la dosis diaria puede aumentarse hasta 240 microgramos por vía sublingual. Debe controlarse la ingesta de líquidos.

La duración del tratamiento con Minurin Flas debe ser, como máximo, de 3 meses. La necesidad de continuar con el tratamiento se valora interrumpiendo el tratamiento durante al menos 1 semana.

Información general

Si aparecen síntomas o signos de retención hídrica y/o hiponatremia (cefalea, náusea/vómito, ganancia de peso, y en casos graves, convulsiones), se debe interrumpir 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.).

Efecto de los alimentos: la ingesta de alimentos puede reducir la intensidad y la duración del efecto antidiurético a dosis bajas de desmopresina (ver 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Minurin Flas está contraindicada insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min).

Insuficiencia hepática: Se ha observado en estudios in vitro que desmopresina no experimenta un metabolismo hepático significativo (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada:

Ver sección 4.4.

Población pediátrica:

Minurin Flas está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central y en mayores de 5 años también para la enuresis primaria nocturna (ver arriba y sección 5.1) anteriormente en este apartado). Las dosis recomendadas son las mismas que en adultos.

Forma de administración

Minurin Flas son liofilizados orales que se colocan debajo de la lengua, donde se disuelve sin necesidad de ingerir líquidos.

4.3. Contraindicaciones

Minurin Flas NO DEBE SER UTILIZADO en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Polidipsia habitual o psicógena (resultando un exceso de producción de orina de 40

- ml/kg/24 horas);
- Antecedentes conocidos o sospecha de insuficiencia cardiaca y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos;
 - Insuficiencia renal moderada y severa (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min);
 - Hiponatremia conocida;
 - Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

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 entre 1 hora antes y hasta 8 horas después de la administración. Un tratamiento sin reducción concomitante de la ingesta de agua puede producir una retención hídrica y/o hiponatremia acompañada o no de síntomas y signos de alarma (dolor de cabeza, náusea/vómito, ganancia de peso, y en casos graves, convulsiones).

Todos los pacientes y, cuando corresponda, sus supervisores deben ser detenidamente instruidos para cumplir la restricción de líquidos.

Precauciones

Debe considerarse la disfunción grave de vejiga y la obstrucción de la uretra vesical antes de iniciar el tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada y pacientes con niveles séricos de sodio en un rango inferior a lo normal pueden tener un riesgo incrementado de hiponatremia. Debe interrumpirse el tratamiento de desmopresina durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio hídrico y/o electrolítico (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

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

Desmopresina debe ser utilizada con precaución en aquellos pacientes caracterizados por un desequilibrio hídrico y/o electrolítico.

Se debe tener especial cuidado para evitar la hiponatremia prestando especial atención a la restricción de líquido y monitorizando más frecuentemente el suero sódico en casos de tratamiento concomitante con fármacos conocidos de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina y carbamacepina, en caso de tratamiento concomitante con AINEs.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aquellas sustancias de acción conocida de inducir SIADH, es decir, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, especialmente 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.).

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/hiponatremia. Aunque no se ha estudiado, otros fármacos que disminuyen el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto.

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 formales de interacción “*in vivo*”.

Una comida rica en un 27% en grasas disminuye significativamente la absorción de la Minurin comprimidos (en velocidad y volumen). No se observó ningún efecto significativo sobre la farmacodinamia (producción de orina y osmolalidad). La ingesta de comida puede reducir la intensidad y duración del efecto antidiurético a dosis bajas de Minurin comprimidos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos publicados en un número limitado (n = 53) de embarazos en mujeres con diabetes insípida así como los datos en un número limitado (n=54) de embarazos en mujeres con enfermedad de Von Willebrand no indican efectos adversos de desmopresina en el embarazo o en la salud del feto/neonato. Hasta hoy, no existen otros datos epidemiológicos relevantes. En el análisis *in vitro* de modelos de cotiledón humanos se observó que, a concentraciones terapéuticas, no hay transporte de desmopresina a través de la placenta.

Los estudios realizados en animales no han evidenciado directa o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/ fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se deberá tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

Los resultados de los análisis realizados en la leche de madres que recibieron grandes dosis de desmopresina (300 mcg intranasal), indican que las cantidades de desmopresina que pueden pasar al lactante son inferiores a las necesarias para ejercer una acción sobre la diuresis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad..

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

.

Tabla resumen de reacciones adversas

Está basada en la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos dirigidos a niños y adolescentes con tratamiento oral de desmopresina para la enuresis nocturna primaria (N=1923). En la columna de frecuencia “no conocida” se han añadido aquellas reacciones adversas observadas después de la comercialización en el tratamiento de la diabetes insípida central y enuresis nocturna primaria en todos los grupos de edad

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$	Poco Frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raros $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiponatremia*, Deshidratación**, Hipernatremia**
Trastornos psiquiátricos			Cambios de ánimo Agresividad	Síntomas de ansiedad (HTL) Pesadillas, Cambios de humor	Comportamiento anormal***, Trastorno emocional***, Depresión***, Alucinaciones***, Insomnio***
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza*		Somnolencia	Alteración en la atención***, Hiperactividad psicomotora***, Convulsiones*, Astenia**, Coma*
Trastornos vasculares				Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Epistaxis***
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal*, Náuseas*, Vómitos*, Diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Dermatitis alérgica***, Exantema*** Sudoración*** Urticaria***
Trastornos renales y urinarios			(HLT) Síntomas en la vejiga y uretrales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema periférico, Fatiga	Irritabilidad	

*La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareo, confusión, malestar, pérdida de memoria, vértigo, caídas y en casos severos convulsiones y coma

**Observados después de la comercialización en el tratamiento de Diabetes insípida

***Observados después de la comercialización en niños y adolescentes (<18 años) en el tratamiento de la Enuresis nocturna primaria

Descripción de ciertas reacciones adversas:

La reacción adversa más seria con desmopresina es hiponatremia, que puede causar, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareo, confusión, malestar, problemas de memoria, vértigo, caídas y en casos severos convulsiones y coma. La causa de la hiponatremia potencial es el efecto antiurético anticipado. La hiponatremia es reversible y se ha observado con frecuencia que en niños ocurre en relación a cambios en la rutina diaria que afectan a la ingesta de líquidos y/o transpiración. Tanto en adultos como en niños se debe tener especial atención a las precauciones descritas en la sección 4.4

Otras poblaciones especiales:

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con niveles séricos de sodio en un rango inferior a lo normal pueden tener un riesgo incrementado 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

La sobredosis de Minurin Flas provoca una duración más prolongada de la acción con un aumento del riesgo de retención hídrica e hiponatremia.

Tratamiento

Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser ajustado a cada paciente, pueden seguirse 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: H01B A02.

Minurin Flas contiene desmopresina como principio activo que es un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural arginina vasopresina. La diferencia consiste en la desaminación de la cisteína en posición 1 y en la sustitución de la L-arginina por la D-arginina. Estos cambios producen un considerable incremento de la duración del efecto antiurético y una ausencia total del efecto vasopresor a dosis terapéuticas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad sistémica absoluta de la desmopresina administrada vía sublingual a las dosis de 200, 400 y 800 microgramos es 0,25% con un 95 % de intervalo de confianza de 0.21 – 0.31 %. La Cmax fue 14, 30 y 65 pg/mL después de la administración de 200, 400 y 800 microgramos, respectivamente.

Se observó la tmax a las 0.5 – 2.0 horas después de la administración.

Tabla de correlación entre Minurin comprimido y Minurin Flas:

MINURIN comprimidos	MINURIN comprimidos	MINURIN Flas	MINURIN Flas
Desmopresina acetato	Desmopresina base libre	Desmopresina base libre	Desmopresina acetato
0.1 mg	89 microgramos	60 microgramos	Approx. 67 microgramos*
0.2 mg	178 microgramos	120 microgramos	Approx. 135 microgramos*
0.4 mg	356 microgramos	240 microgramos	Aprox. 270 microgramos*

(*) Calculado para fines comparativos

Distribución

La distribución de desmopresina se describe mediante un modelo bicompartimental con un volumen de distribución durante la fase de eliminación de 0,3 a 0,5 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo *in vivo* de la desmopresina. Se ha observado en preparaciones de microsomas hepáticos humanos *in vitro*, que no se metabolizan cantidades significativas de desmopresina en el hígado por el sistema citocromo P450. Por tanto es improbable que *in vivo* se metabolice a nivel hepático mediante el sistema del citocromo P450. Es probable que el efecto de la desmopresina sobre la PK de otros medicamentos sea mínimo debido a su ausencia de inhibición de sistema de metabolización de medicamentos citocromo P450.

Eliminación

Se ha calculado un aclaramiento total de desmopresina de 7,6 l/h. Se estima una vida media terminal de desmopresina de 2,8 h. En sujetos sanos la fracción excretada inalterada fue del 52 % (44 %-60 %)..

Linealidad/ No linealidad

No existen indicios sobre la no-linealidad en cualquiera de los parámetros farmacocinéticos de desmopresina.

Características en grupos específicos de pacientes:

Insuficiencia renal:

Dependiendo del grado de insuficiencia renal el AUC y la vida media aumentaron con la gravedad de la insuficiencia renal. La desmopresina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min).

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios.

Niños:

Se ha estudiado la farmacocinética poblacional de Minurin comprimidos en niños con enuresis nocturna primaria y no se han detectado diferencias significativas con los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios 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

Gelatina
Manitol
Ácido cítrico anhídrido

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el envase original para proteger de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de Aluminio/ Aluminio de 10 liofilizados orales en envases de 10, 30 y 100 liofilizados orales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

A.E.M. No.: Minurin Flas 60 microgramos liofilizado oral: 68.267
 Minurin Flas 120 microgramos liofilizado oral: 68.268
 Minurin Flas 240 microgramos liofilizado oral: 68.269

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2006
Fecha de la renovación de la autorización: Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019