

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minurin 4 microgramos/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 4 microgramos de acetato de desmopresina equivalente a 3,56 microgramos de desmopresina base.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Minurin solución inyectable está indicado para:

- Tratamiento de la Diabetes Insípida Central, en particular, cuando la administración por vía nasal es difícil o imposible:

La utilización de Minurin en pacientes con un diagnóstico establecido producirá una reducción del gasto urinario acompañada de un aumento concomitante en la osmolalidad urinaria y un descenso en la osmolalidad plasmática, resultando en una disminución de la frecuencia urinaria y de la nocturia.

- Prueba de Diagnóstico de la capacidad de concentración renal:

Minurin puede utilizarse para la prueba de la capacidad de los riñones en concentrar la orina; como prueba de diagnóstico en el examen de la función renal. Especialmente en el diagnóstico diferencial a nivel de las infecciones del tracto urinario. La cistitis al contrario que la pielonefritis no provocará una capacidad inferior a la normal para concentrar la orina.

- Tratamiento corrector y preventivo de accidentes hemorrágicos observados en los siguientes casos: Hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand (Tipo I, cuya actividad coagulante del factor VIII sea superior al 5%. Mantenimiento de la hemostasia antes de una intervención quirúrgica):

Minurin está indicado en el control terapéutico de las hemorragias y en la profilaxis de éstas relacionadas con intervenciones quirúrgicas menores en pacientes con hemofilia A leve y con la enfermedad de Von Willebrand que responden positivamente al tratamiento. En casos excepcionales pueden tratarse incluso formas moderadas de la enfermedad. En caso de tratamiento preventivo, la administración debe realizarse inmediatamente antes del acto quirúrgico.

4.2 Posología y forma de administración

Vía de administración intravenosa, intramuscular o subcutánea

Posología

Diabetes insípida central:

La solución inyectable se recomienda cuando la administración por vía nasal es inadecuada. Se ajusta la dosis individualmente a cada paciente dependiendo del volumen urinario y del nivel del sodio sérico.

Adultos:

Se recomienda una dosis de 1 a 4 microgramos (0,25 ml a 1 ml) de una o dos veces al día por vía intravenosa:

Niños (menores de 12 años)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 12 años para esta indicación.

A aquellos pacientes que se les ha administrado en primer lugar las gotas nasales (vía nasal) y posteriormente la solución inyectable debido a una absorción intranasal deficiente o a una intervención quirúrgica, la dosis comparable antidiurética de la solución inyectable es de aproximadamente el 10% de la dosis por vía nasal.

Prueba de la capacidad de concentración renal:

En niños, se recomienda utilizar en primer lugar las gotas nasales.

En el siguiente cuadro se describe la dosis recomendada según el peso del paciente. El medicamento debe administrarse vía intramuscular o subcutánea.

Peso	Dosis
< 10 kg	0,1 microgramos
Entre 10-20 kg	0,2 microgramos
Entre 20-30 kg	1 microgramos
Entre 30-50 kg	2 microgramos
> 50 kg	4 microgramos

Después de la administración del Minurin, debe desecharse la orina obtenida en la hora siguiente. A continuación, y durante las ocho horas siguientes, se recogen dos fracciones de orina para medir la osmolalidad. Se recomienda restringir la ingesta de líquidos (ver sección 4.4).

El nivel de referencia en la casi totalidad de los pacientes para una osmolalidad urinaria normal es de 800 mOsm/kg. Si se obtuviesen valores inferiores se debe repetir la prueba. Si se obtienen de nuevo un resultado bajo indica una disfunción en la capacidad de concentrar la orina por lo que se debe examinar al paciente para descubrir la causa subyacente de dicha disfunción.

Hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand (Tipo I, cuya actividad coagulante del factor VIII es superior al 5%) - Mantenimiento de la hemostasia antes de una intervención quirúrgica:

Se recomienda la administración lenta mediante perfusión intravenosa de 0,3 µg/kg de peso corporal en adultos y niños de más de 10 kg de peso, diluido en 50-100 ml de solución salina fisiológica, durante 15-30 minutos. Si se obtiene un efecto positivo, la dosis inicial puede repetirse 1 ó 2 veces en intervalos de 6-12 horas. Sin embargo, otra repetición de la dosis produciría una disminución del efecto.

El uso en niños requiere un cuidado especial para prevenir la aparición de hiponatremia. No se recomienda su utilización en niños menores de 3 meses.

En pacientes con hemofilia, se calcula un incremento determinado del factor VIII:C siguiendo el mismo criterio que para el tratamiento con factor VIII concentrado. Debe controlarse regularmente la concentración del factor VIII:C puesto que se ha observado en algunas ocasiones un descenso al administrar dosis repetidas. Si la perfusión de medicamento no alcanza el incremento esperado en la concentración plasmática del factor VIII:C, debe suministrarse de forma complementaria factor VIII concentrado. El tratamiento de pacientes con hemofilia debe supervisarse conjuntamente bajo la atención de un hematólogo.

Determinación del factor de coagulación y tiempo de hemorragia antes del tratamiento con Minurin: Los niveles plasmáticos del factor VIII:C y vWF:Ag aumentan sustancialmente tras la administración de desmopresina. Sin embargo, no es posible establecer una relación entre la concentración plasmática de dichos factores y el tiempo de hemorragia, tanto antes como después de la administración de desmopresina. Por consiguiente y si es posible, la acción de la desmopresina sobre el tiempo de hemorragia debe de ser analizada individualmente en cada paciente.

El tiempo de hemorragia debe estar estandarizado al máximo, es decir, con el uso de Simplate II. La determinación del tiempo de hemorragia y niveles plasmáticos de los factores de coagulación debe ser realizada por un hematólogo.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo desmopresina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Polidipsia habitual o psicógena.
- Insuficiencia cardiaca conocida o sospechada o antecedentes de la misma y otras patologías que requieran tratamiento con diuréticos.
- Angina de pecho inestable, insuficiencia cardiaca descompensada.
- Enfermedad de Von Willebrand tipo IIB.
- Hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand tipo I cuya actividad coagulante del factor VIII sea inferior al 5%.
- Hemofilia B y hemofílicos con anticuerpos antifactor VIII.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben de tomar precauciones especiales para prevenir la sobrecarga de líquidos en pacientes muy jóvenes o de edad avanzada, en afecciones caracterizadas por alteraciones del equilibrio hídrico y/o electrolítico y en pacientes con riesgo de hipertensión intracraneal.

Debe prestarse una atención especial al riesgo de retención hídrica. Debe restringirse al máximo la ingesta de líquidos y controlar el peso corporal regularmente. Si se utiliza con fines de diagnóstico, la ingesta de líquidos no debe superar los 0,5 l desde 1 hora antes de la administración del producto hasta 8 horas después de la misma.

Si se observara un aumento gradual del peso corporal, un descenso en el sodio sérico a un nivel inferior a 130 mmol/l o un descenso de la osmolalidad plasmática por debajo de 270 mOsm/kg de peso corporal, deberá reducirse drásticamente la ingesta de líquidos e interrumpirse la administración del fármaco.

La prueba de la capacidad de la concentración renal, únicamente debe de realizarse en niños menores de 2 años bajo la estrecha supervisión médica hospitalaria.

En el tratamiento de accidentes hemorrágicos, a causa de las diferentes respuestas individuales, se debe efectuar un test de eficacia que permita verificar la corrección del tiempo de hemorragia y en el caso de hemofilia la elevación del factor VIII.

Deben de tomarse medidas especiales para prevenir la sobrecarga de líquidos en pacientes bajo tratamiento con agentes diuréticos.

Debe controlarse regularmente la presión sanguínea del paciente.

Minurin no reduce el tiempo de hemorragia prolongado en la trombocitopenia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias como los antidepresivos tricíclicos, clorpromacina, carbamacepina, clofibrato, liberan la hormona antidiurética endógena, y por tanto pueden potenciar el efecto antidiurético y pueden incrementar el riesgo de retención hídrica y/o hiponatremia.

Glibenclamida pueden atenuar el efecto antidiurético de la desmopresina.

La administración concomitante con indometacina puede aumentar la magnitud pero no la duración de la respuesta a la desmopresina.

Aunque la actividad vasopresora de Minurin solución inyectable es mínima comparada con su actividad antidiurética, es necesario tenerla en cuenta en el caso de que se administren a la vez otros medicamentos vasopresores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Se han notificado 3 casos de malformaciones en niños de madres con diabetes insípida que habían sido tratadas con desmopresina durante el período de gestación. Diversos estudios publicados que incluyen más de 120 casos, demuestran que mujeres tratadas con desmopresina durante la gestación han dado a luz niños normales. Además, una exhaustiva revisión de datos obtenidos de 29 niños que habían sido expuestos a la desmopresina durante todo el período de gestación demuestra que no ha habido un aumento de malformaciones en neonatos.

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de desmopresina en mujeres embarazadas. El médico debe realizar una consideración cuidadosa sobre las ventajas frente a los posibles riesgos en cada caso.

Lactancia

Los resultados de los análisis efectuados en leche de madres lactantes tratadas con altas dosis de desmopresina (300 microgramos por vía nasal), demuestran que la cantidad de desmopresina que puede pasar el niño es considerablemente inferior a la cantidad necesaria para influir en la diuresis o hemostasia.

Cuando la vía de administración es la inyectable, se recomienda sustituir la lactancia natural por lactancia artificial en el caso de tener que ser administrado en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de desmopresina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y los datos recogidos tras la comercialización.

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

En ocasiones, pacientes tratados con desmopresina experimentaron cefalea, dolor de estómago y náuseas.

Clasificación de órganos Sistema MedDRA Frecuencia	Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)
Trastornos generales	Cefalea Dosis alta: Fatiga	
Trastornos vasculares	Dosis altas: descenso transitorio de la presión sanguínea, con bradicardia por reflejo y rubor facial en el momento de la administración	
Trastornos gastrointestinales	Dolor de estómago Náuseas	
Trastornos generales	Dosis altas: Mareos	

El tratamiento sin restricción concomitante de la absorción de agua puede dar lugar a una retención hídrica acompañada de signos y síntomas (reducción del sodio sérico, ganancia de peso y, en casos graves, convulsiones)

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 prolonga el efecto antidiurético y como consecuencia incrementa el riesgo de retención hídrica e hiponatremia. Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe de ser individualizado, se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

En hiponatremia asintomática, suspender el tratamiento con desmopresina y restringir la ingesta de líquidos. En hiponatremia sintomática, infundir una solución isotónica o hipertónica de cloruro sódico (suero fisiológico). En casos de retención hídrica grave (convulsiones o pérdida de la consciencia) inducir diuresis con furosemida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos, código ATC: H01B A02

Minurin contiene desmopresina como principio activo que es un análogo estructural de la hormona neurohipofisaria natural arginina-vasopresina. La diferencia consiste en la desaminación de la 1-cisteína y una sustitución de la 8-L-arginina por la 8-D-arginina. Estos cambios producen un considerable incremento de la duración del efecto antidiurético y una ausencia total del efecto vasopresor a dosis terapéuticas. La duración de la actividad antidiurética dura entre 8 y 12 horas.

Minurin solución inyectable a dosis elevadas, de 0,3 μ g/kg de peso corporal administrado intravenosamente o subcutáneamente, permite un aumento de entre 2 y 4 veces la actividad coagulante del factor VIII en el plasma (VIII:C). Aumenta también el contenido del factor -antígeno de Von Willebrand

(vWF:Ag) aunque en menor medida. Se produce al mismo tiempo una liberación del activador del plasminógeno (t-PA).

Se ha notificado también que la administración de desmopresina está relacionada con la disminución o normalización del tiempo de hemorragia en pacientes con un tiempo de hemorragia prolongado en casos de uremia, cirrosis hepática, insuficiencia trombocitaria congénita o relacionada a fármacos y en aquellos de etiología desconocida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de desmopresina, se alcanza una concentración plasmática máxima (C_{mx}) de alrededor de 600 pg/ml tras la administración de una dosis de 0,3 µg/kg de peso corporal en aproximadamente 60 minutos. La semivida plasmática oscila entre 3 y 4 horas. La duración del efecto hemostático depende de la semivida plasmática del factor VIII:C siendo de 8-12 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no demuestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico, ácido clorhídrico, agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conser en nevera (entre 2°C y 8°C).

La solución inyectable se debe administrar inmediatamente después de su apertura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Minurin 4 microgramos/ml solución inyectable se presenta en envases de 10 ampollas de 1 ml transparentes de vidrio tipo I.

Cada ampolla tiene 1 ml de la solución estéril de 4 microgramos de acetato de desmopresina a una concentración de 4 microgramos/ml en agua para inyección.

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/ Orense 4 -7º derecha
28020 Madrid
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.413

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

Primera autorización: Septiembre 1997 /
Renovación de la autorización: Marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2017