

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MINURIN[®] 0,1 mg/ ml GOTAS nasales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene: acetato de desmopresina 0,1 m g equivalente a 0,089 mg de desmopresina base.

Para excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas nasales en solución

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

MINURIN gotas nasales esta indicado:

- Tratamiento de la Diabetes Insípida Central sensible a vasopresina.
- Tratamiento sintomático de corta duración de la Enuresis Primaria Nocturna en pacientes (mayores de 5 años).
 - Causada por deficiencia nocturna de ADH.
- Prueba de Diagnóstico de la capacidad de concentración renal.

4.2. Posología y forma de administración

Para uso nasal

MINURIN[®] gotas nasales en solución:

Una marca en el catéter (0,05 ml) corresponde a 5 microgramos de acetato de desmopresina.

Diabetes Insípida Central:

	<i>Dosis diaria</i>	<i>Marcas del catéter</i>
<i>Adultos</i>	<i>10 – 20 microgramos</i>	<i>2 ó 4</i>
<i>Niños</i>	<i>5 – 10 microgramos</i>	<i>1 ó 2</i>

Si la eficacia es insuficiente, la dosis puede incrementarse caso por caso hasta 40 microgramos en adultos y 20 microgramos en niños.

Se recomienda que la dosis diaria se divida en 1 – 2 dosis (por la mañana y si se requiere a la hora de acostarse). La dosis óptima de Minurín se debe establecer individualmente y estará basada en medidas de volumen de orina y osmolaridad. 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 nocturna primaria en pacientes, mayores de 5 años y hasta 65:

<i>Dosis diaria (microgramos)</i>	<i>Marcas de catéter</i>
<i>10 – 20 microgramos</i>	<i>2 ó 4</i>

La dosis intranasal clínicamente efectiva debe ajustarse individualmente y puede variar entre 10 y 20 microgramos administrados como dosis única a la hora de acostarse.

La posología debe establecerse progresivamente comenzando con una dosis de 10 microgramos. En caso de no obtenerse respuesta, la dosis diaria debe incrementarse a 20 microgramos con una duración mínima de una semana. La dosis máxima no debe exceder de 20 microgramos. La ingesta de líquido debe controlarse y sólo satisfacer la sed desde una hora antes a 8 horas después de la administración de Minurín para aumentar el efecto antidiurético y evitar la hiperhidratación. Por favor ver sección 4.4 *Advertencias y Precauciones de uso*. El tratamiento debe interrumpirse en el caso de signos de retención de líquidos/hiponatremia.

La duración del tratamiento debe ser, como máximo, de 12 semanas seguidas de al menos una semana de interrupción del tratamiento, para determinar si se ha llegado a curar la enfermedad o si la terapia debe continuar.

Prueba diagnóstica de la capacidad de concentración renal:

<i>Peso</i>	<i>Dosis intranasal</i>	<i>Marcas del catéter</i>
<i>< 10 kg</i>	<i>10 microgramos</i>	<i>2(1/2 cánula)</i>
<i>10-30 kg</i>	<i>20 microgramos</i>	<i>4 (1 cánula completa)</i>
<i>30-50 kg</i>	<i>30 microgramos</i>	<i>6 (1 cánula completa+ 1/2 cánula)</i>
<i>> 50 kg</i>	<i>40 microgramos</i>	<i>8 (2 cánulas completas)</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. Los niños menores de 5 años y pacientes con enfermedades cardiovasculares o hipertensión deberán reducir su ingesta de líquido al 50 %. Se recomienda que la vejiga esté vacía en el momento de la administración.

La osmolalidad 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 osmolalidad 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 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 osmolalidad de la orina seguida 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 osmolalidad urinaria indican reducida capacidad de concentración renal.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de desmopresina en poblaciones con pacientes específicos (con disfunción renal o hepática u otras enfermedades concomitantes).

4.3. Contraindicaciones

MINURIN[®] gotas nasales en solución está contraindicado en casos de:

- Polidipsia habitual y polidipsia debida al abuso de alcohol.
- Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) porque este síndrome se relaciona con hiponatremia dilucional.
- Hiponatremia conocida
- Historial de Insuficiencia cardíaca conocida o sospechada y otras patologías que requieren tratamiento con diuréticos.
- Insuficiencia renal moderada y severa
- Hipersensibilidad a la desmopresina y /o alguno de los excipientes.
- Hipertensión no controlada

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

MINURIN gotas nasales se debe usar únicamente en pacientes donde las formulaciones de administración oral no sean factibles.

Cuando se prescribe MINURIN gotas nasales en solución se recomienda:

- Empezar con la dosis más baja
- Asegurar el cumplimiento con las instrucciones de restricción de líquidos
- Aumentar la dosis progresivamente, con precaución hasta un máximo de 20 microgramos/día en Enuresis Primaria Nocturna
- Asegurar que la administración en niños se realiza bajo la supervisión de personas adultas para controlar la dosis administrada evitando así una sobredosificación accidental.

Se recomienda utilizar con precaución desmopresina en pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión o desequilibrio en el balance hídrico o electrolítico (pacientes con fallo renal o con fibrosis quística). El uso de desmopresina en pacientes con fallo renal puede teóricamente incrementar el riesgo de retención de agua e hiponatremia.

La terapia con desmopresina, sin ajuste concomitante de ingesta de líquidos, puede conducir a retención hídrica e hiponatremia, acompañada de síntomas como aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y edema. En casos severos puede aparecer edema cerebral, coma y convulsiones.

Niños y ancianos (dependiendo de su salud general) presentan mayor riesgo de padecer desequilibrio hídrico y electrolítico. Aparte de esto, se ha informado repetidamente de la aparición de edema cerebral en niños y jóvenes sanos tratados con desmopresina para la enuresis nocturna.

Como medida de precaución para evitar la hiperhidratación e hiponatremia, la ingesta de líquido debe reducirse en aquellas condiciones caracterizadas por desequilibrio hídrico y electrolítico o por aumento de presión intracraneal.

En el tratamiento de la enuresis nocturna, se debe restringir la ingesta de líquidos no bebiendo entre 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración.

El riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia puede también ser minimizado manteniendo las dosis de inicio recomendadas y evitando el uso concomitante de medicamentos que puedan potenciar el efecto antidiurético de desmopresina (ver sección 4.5). El riesgo de hiponatremia se ha notificado con mayor frecuencia asociado al uso de desmopresina por vía nasal.

Es importante monitorizar el peso corporal y la presión sanguínea durante el tratamiento con Minurin. Un incremento en el peso corporal puede ser debido a sobredosis o, más a menudo, debido a un incremento en la ingesta de líquidos.

Los pacientes tratados por enuresis primaria nocturna deberán ser advertidos para que eviten ingerir agua mientras están nadando y para que interrumpan Minurin durante cualquier episodio de vómitos y/o diarrea hasta que su balance hídrico vuelva a ser otra vez normal.

Continuando con la prueba de diagnóstico para diabetes insípida o capacidad de concentración renal, debe tenerse cuidado para evitar la sobrecarga de líquido. El líquido no será forzado, oralmente o parenteralmente, y los pacientes sólo tomarán el líquido que ellos requieran para satisfacer la sed.

La prueba de capacidad de concentración renal en niños de menos de un año sólo se llevará a cabo bajo condiciones de cuidadosa supervisión en un hospital.

En muy raras ocasiones pueden ocurrir reacciones alérgicas debidas a hipersensibilidad al conservante clorobutanol. En estos casos se usará una preparación de desmopresina sin conservante.

La absorción puede ser irregular en pacientes con edema, cicatrices u otras anomalías de la mucosa nasal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clofibrato, clorpromacina, carbamacepina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) pueden aumentar el efecto antidiurético de desmopresina y, por tanto, incrementar el riesgo de retención hídrica e hiponatremia.

Glibenclamida y litio pueden atenuar el efecto antidiurético de la desmopresina.

La desmopresina puede aumentar el efecto hipertensivo y atenuar el efecto antihipertensivo de los productos antihipertensivos.

4.6. Embarazo y lactancia

Hasta el momento no se han descrito efectos adversos en la madre y en el niño con el uso de desmopresina. La terapia de sustitución de ADH con desmopresina a la dosis adecuada puede llevarse a cabo durante el embarazo.

Se deberá tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Se recomienda monitorizar la presión sanguínea.

La desmopresina se excreta a través de la leche materna en muy pequeñas cantidades

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios del efecto de Minurin sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

No se conoce el efecto de desmopresina sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Se describen reacciones adversas obtenidas en los estudios clínicos pre y postcomercialización. Las reacciones adversas se agrupan de acuerdo a las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$
Frecuentes: : $\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco frecuentes: : $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raras: $> 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raras: $< 0,01\%$

Tracto respiratorio superior:

Frecuentes: congestión nasal, epistaxis, rinitis.

Trastornos oculares:

Frecuentes: conjuntivitis.

Tracto gastrointestinal:

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: calambres abdominales, vómitos.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza.

Raras: edema cerebral.

Piel/general:

Frecuentes: astenia.

Muy raras: reacciones alérgicas y de hipersensibilidad (por ejemplo: prurito, exantema, fiebre, broncoespasmos, anafilaxis).

Electrolitos:

Raro: hiponatremia.

Debido al incremento en la reabsorción de agua, la presión sanguínea puede elevarse y en algunos casos desarrollar hipertensión.

Estos efectos adversos, excepto las reacciones alérgicas, pueden ser evitados y desaparecer si se reduce la dosis de desmopresina.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis prolonga el efecto antidiurético y como consecuencia incrementa el riesgo de hiperhidratación e hiponatremia. Por tanto, síntomas como incremento en el peso corporal, dolor de cabeza, náusea, calambres gastrointestinales y en casos severos edema cerebral, convulsiones generalizadas y coma pueden ser esperados.

No hay antídoto para desmopresina. El tratamiento de la sobredosis consiste en interrumpir la dosificación de Minurin y restringir la ingesta de líquidos hasta que el sodio sérico esté normalizado. En casos de sobredosis extensa con riesgo de retención hídrica, la administración de un diurético como furosemida seguido de monitorización concomitante de electrolitos séricos será considerada. En todos los casos de sospecha de edema cerebral se requiere admisión inmediata para medidas de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vasopresina y análogos.

Desmopresina es un análogo sintético de la hormona neurohipofisaria natural humana L-arginina- vasopresina. El grupo amino de la cisteína en posición 1 se ha suprimido y la L-arginina se ha sustituido por D-arginina. Estos cambios se traducen en una ausencia completa del efecto vasopresor, mientras que el efecto diurético incluso puede ser mayor.

En los túbulos distales y colectores de los riñones, la desmopresina aumenta la permeabilidad para el agua y de este modo la reabsorción del agua de la primera orina.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración intranasal de desmopresina, la concentración plasmática máxima se alcanza después de 50 minutos. El efecto antidiurético empieza a los 15 minutos. Dependiendo de la dosis se mantiene durante 6-24 horas.

La semivida plasmática es 2-3 horas. Desmopresina es excretada vía renal.

Tras la administración intranasal de Desmopresina, la biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 10% de la dosis administrada.

Un reciente meta-análisis determina que una dosis intranasal de 13 mcg equivale a una dosis oral de 400 mcg, representando por lo tanto, una proporción o ratio nasal/ oral de 1 a 25.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción, los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para el hombre.

Se ha descrito fallo de la función renal con elevación de creatinina sérica y degeneración hialina del epitelio tubular en ratas a la dosis diaria de 47,4 microgramos /kg de peso corporal, en exposiciones consideradas suficientemente mayores a la exposición máxima en humanos. Las alteraciones fueron reversibles al suspender el tratamiento con desmopresina.

Las investigaciones sobre las propiedades carcinogénicas no están disponibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

MINURIN[®] gotas nasales en solución 0.1 mg/ml:

Clorobutanol hemihidratado, Cloruro Sódico, Ácido hidroclicórico, Agua Purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

MINURIN[®] gotas nasales en solución 0.1 mg/ml: 3 años

Periodo de validez una vez abierto: 4 semanas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 y 8° C (en nevera).

Una vez abierto no almacenar a una temperatura superior a 25° C. Conservar en posición vertical.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio marrón de Tipo I.

Minurin® 0.1 mg/ml gotas nasales en solución: un set cuentagotas + 2 catéteres (se indica en el catéter las marcas de volumen de 0.025 a 0.20 ml impresas en negro).

Presentación: 1 x 2.5 ml.

6.6. Instrucciones de uso /manipulación

MINURIN® gotas nasales en solución:

- 1) Quitar el tapón del frasco cuentagotas.
- 2) Para abrir el frasco, cortar unos 2 mm la parte superior del mismo.
- 3) Tomar el tubo de plástico graduado con una mano y colocar los dedos de la otra alrededor de la parte superior del frasco cuentagotas.
- 4) Colocar el frasco cuentagotas en posición inclinada y apoyarlo en el tubo de plástico, por la parte final marcada con una flecha. Apretar el gotero para que la solución entre en el tubo y alcance la marca que se desea. Para prevenir que la solución vuelva a entrar en el frasco cuentagotas, mantener constante la presión. Separar el tubo del frasco cuentagotas.
- 5) Coger con los dedos el tubo de plástico graduado, que ya tiene en su interior la solución, a unos 1,5 ó 2 cm del final. Poner la cabeza hacia atrás e insertar en la nariz el tubo de plástico hasta que los dedos den en la misma. Poner el otro final del tubo en la boca y contener la respiración. Soplar fuertemente a través del tubo. Con este procedimiento la solución llegará al sitio correcto en la cavidad nasal y no pasará a la faringe.
- 6) Después de utilizar el tubo de plástico, lavarlo con agua y sacudirlo hasta que esté seco, para próximas aplicaciones.

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

7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización

FERRING S.A.U.
C/ Orense 4 – 7º derecha
28020 Madrid
España

7. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro Minurin® gotas nasales en solución: 55.637

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

Mayo 2007