

## FICHA TÉCNICA MINURIN INYECTABLE 4 µg/ml

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minurin Inyectable 4 µg/ml

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por 1 ml:	Acetato de desmopresina	4 µg
	(expresada en base libre)	3,56 µg

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Ampollas conteniendo 1 ml de una solución estéril de 4 µg de acetato de desmopresina a una concentración de 4 µg/ml en agua calidad inyección. Envases de 10 ampollas de 1 ml.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 *Indicaciones Terapéuticas*

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 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 hemostasis 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*

### Diabetes insípida central:

Se recomienda la inyección cuando la administración por vía intranasal es considerada inadecuada. Se ajusta la dosis individualmente a cada paciente dependiendo del volumen urinario y del nivel del sodio sérico.

Se recomienda administrar las siguientes dosis por inyección intravenosa:

*Adultos:* 1-4  $\mu\text{g}$  (0,25-1 ml), 1 a 2 veces al día.

La seguridad y la eficacia en niños menores de 12 años no ha sido establecida para esta indicación.

En aquellos pacientes que se les administró en primer lugar la forma intranasal y posteriormente la forma inyectable debido a una absorción intranasal deficiente o a una intervención quirúrgica, la dosis comparable antidiurética del inyectable es de aproximadamente el 10% de la dosis intranasal.

### Prueba de la capacidad de concentración renal:

Se recomienda seguir la pauta de administración descrita a continuación. Se inyectará el producto intramuscular o subcutáneamente:

- 0,1  $\mu\text{g}$  (peso < 10 kg.)
- 0,2  $\mu\text{g}$  (peso entre 10 y 20 kg.)
- 1  $\mu\text{g}$  (peso entre 20 y 30 kg.)
- 2  $\mu\text{g}$  (peso entre 30 y 50 kg.)
- 4  $\mu\text{g}$  (peso > 50 kg.)

En niños, se recomienda utilizar en primer lugar la forma intranasal.

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 precauciones.

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

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

Se recomienda la administración lenta por infusión intravenosa de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . 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 infusión del Minurin no alcanzara 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 substancialmente 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***

No se debe utilizar Minurin cuando se diagnostica polidipsia habitual o de tipo psicógeno.

En la prueba de la capacidad de concentración renal, está contraindicado en casos de insuficiencia cardiaca y otras condiciones que exijan tratamiento con agentes diuréticos.

En su uso como hemostático, no debe utilizarse en casos de 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 de 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**

La administración concomitante de Indometacina puede aumentar la magnitud pero no la duración de la respuesta a la desmopresina. Se sabe que algunas sustancias como los antidepresivos tricíclicos, la clorpromacina, la carbamacepina y el clofibrato, liberan la hormona antidiurética endógena, pudiendo potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica.

Por el contrario, la glibenclamida disminuye la actividad antidiurética de Minurin.

Aunque la actividad vasopresora de Minurin 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 Embarazo y Lactancia**

##### Embarazo

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis 100 veces superiores a la dosis humana no han revelado evidencia de daños ocasionados al feto. Un investigador ha comunicado 3 casos de malformaciones en niños de madres con diabetes insípida que habían sido tratadas con desmopresina durante el período de gestación. Sin embargo, diversos estudios publicados que incluyen más de 120 casos, muestran 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 muestra que no ha habido un aumento de malformaciones en neonatos.

Sin embargo, esta experiencia clínica no es suficiente para aconsejar su uso en el embarazo. El médico valorará en cada caso el riesgo frente al beneficio del tratamiento.

### Lactancia

Los resultados de los análisis efectuados en la leche de madres durante el período de lactancia que habían sido tratadas con elevadas dosis de desmopresina (300 µg intranasalmente), indican que la cantidad de desmopresina que puede recibir el niño es considerablemente inferior a la necesaria para influir en la diuresis o hemostasia.

En su uso inyectable se recomienda sustituir la lactancia natural en el caso de tener que ser administrado a una mujer en período de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos o Utilizar Maquinaria**

No se han observado indicios de que la desmopresina afecte a la capacidad de conducir y/o utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones Adversas**

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

---

Común (>1/100)	General: Dolor de cabeza. Circulación:	Dosis altas: Fatiga Dosis altas: descenso transitorio de la presión sanguínea, con bradicardia por reflejo y rubor facial en el momento de la administración
	GI: Dolor de estómago, náuseas.	

---

Menos común (<1/100)	General:	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)

#### **4.9 Sobredosificación**

La sobredosis 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 FARMACOLOGICAS**

### **5.1 *Propiedades Farmacodinámicas***

Minurin Inyectable contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona natural arginina-vasopresina. Se han realizado dos cambios químicos en la hormona natural, una desaminación de la 1-cisteína y una sustitución de la 8-L-arginina por la 8-D-arginina. Esto produce una prolongación considerable en la duración de acción y una ausencia de la actividad presora a dosis terapéuticas. La duración de la actividad antidiurética es de entre 8 y 12 horas.

Minurin Inyectable a dosis elevadas, de 0,3 µg/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 observado 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***

Se alcanza una concentración plasmática máxima 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 vida media plasmática oscila entre 3 y 4 horas. La duración del efecto hemostático depende de la vida media plasmática del factor VIII:C siendo de 8-12 horas.

### **5.3 *Datos Preclínicos de Seguridad***

No se han encontrado datos inesperados durante la evaluación del perfil de seguridad del producto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 *Lista de Excipientes***

Cloruro sódico, ácido clorhídrico 1 M pH 4 y agua calidad inyección.

### **6.2 *Incompatibilidades***

No se han descrito.

**6.3 Período de Validez**

4 años

**6.4 Precauciones Especiales de Conservación**

Minurin Inyectable debe ser conservado en frigorífico entre 2° y 8°C.

**6.5 Naturaleza y Contenido del Envase**

Ampolla de 1 ml, transparente, de vidrio tipo I (Ph. Eur. V.2.1.).

Administrar el medicamento inmediatamente después de su apertura.

**6.6 Instrucciones de Uso/Manipulación**

No se ha especificado.

**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

**8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.413

**9. FECHA DE LA APROBACIÓN/REVISIÓN DEL RCP.**

Septiembre 2006