

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MINIRIN® Melt 120 mcg (Desmopresina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta sublingual
<b>Fortaleza:</b>	120 mcg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC-OPA-AL-OPA- PVC/Papel ester de politereftalato-AL con 10 tabletas sublinguales cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	Ferring AG, Baar, Suiza.  CATALENT UK SWINDON ZYDIS LIMITED, Swindon, Reino Unido. Producto terminado.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A., Saint- Prex, Suiza. Acondicionador secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-209-H01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de diciembre de 2013
<b>Composición:</b>	
Cada tableta sublingual contiene:	
Desmopresina	120,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 5 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

### Contraindicaciones:

Minirin® Melt está contraindicado en casos de:

Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina mayor a 40 ml / kg / 24h).

Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos.

Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min).

Hiponatremia conocida.

Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones:**

Debe considerarse la disfunción grave de vejiga y la obstrucción de la uretra vesical antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes ancianos y aquellos con niveles de sodio sérico en el límite inferior del rango normal pueden presentar un riesgo incrementado de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina debe interrumpirse cuando se produzca alguna enfermedad intercurrente que se caracterice por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico (como: Infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Deben tomarse precauciones en el caso de pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe utilizarse con cuidado en el caso de pacientes con condiciones caracterizadas por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico.

En el caso de tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como en el caso de tratamiento concomitante con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) deben tomarse precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo prestar una cuidadosa atención a la restricción de flúidos y la realización de monitoreo frecuente del sodio sérico.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nicturia, la ingesta de fluidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8 horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de fluidos puede conducir a la retención de agua y / o hiponatremia con los signos de alarma acompañantes (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones).

Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de fluidos.

**Efectos indeseables:**

Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Adultos

Este resumen se basa en las frecuencias de reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos realizados sobre adultos con desmopresina, por vía oral, para el tratamiento de la nocturia (n = 1557), lo cual se combina con la experiencia post comercialización para todas las indicaciones (incluyendo diabetes insípida central). Las reacciones que sólo se han observado en la fase de post comercialización se han agregado bajo la columna que corresponde a la frecuencia "Desconocida".

Clase de órganos MedDRA	Muy común (> 10 %)	Común (1 a 10 %)	Poco común (0.1 a 1 %)	Raro (0.1 a 0.01 %)	Desconocida
Desórdenes del					Reacción

sistema inmunitario					anafiláctica
Desórdenes del metabolismo y la nutrición		Hiponatremia*			Deshidratación** Hipernatremia**
Desórdenes psiquiátricos			Insomnio	Estado confusional*	
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas*	Mareos*	Somnolencia Parestesias		Convulsiones* Astenia** Coma*
Desórdenes oftalmológicos			Déficit visual		
Desórdenes del oído y del laberinto			Vértigo*		
Desórdenes cardiacos			Palpitaciones		
Desórdenes vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática		
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales			Disnea		
Desórdenes gastrointestinales		Náuseas* Dolor abdominal* Diarrea Constipación Vómitos*	Dispepsia (tns) Flatulencias, hinchazón y distensión		
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo			Sudoración Prurito Rash Urticaria	Dermatitis alérgica	
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo			Espasmos musculares Mialgia		
Desórdenes renales y urinarios		(tns) Síntomas vesicales y uretrales			
Desórdenes		(tns)	Malestar*		

generales y condiciones del sitio de la administración		Edema Fatiga	Dolor de pecho Cuadro gripal		
Investigación			Aumento del peso* Elevación de las enzimas hepáticas Hipocalcemia		

\* La hiponatremia puede causar cefaleas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, déficit de memoria, vértigo, caídas y, en casos severos, convulsiones y coma.

\*\* Solo se ha visto con la indicación de diabetes insípida central

tns: término de nivel superior

Niños y adolescentes

Este resumen se basa en la frecuencia de reacciones adversas farmacológicas reportadas en los estudios clínicos realizados sobre niños y adolescentes con desmopresina, por vía oral, para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria (N = 1923). Las reacciones que sólo se vieron en la fase de post comercialización han se han agregado bajo la columna que corresponde a la frecuencia "Desconocida".

Clase de órganos MedDRA	Muy común (> 10 %)	Común (1 a 10 %)	Poco común (0.1 a 1 %)	Raro (0.1 a 0.01 %)	Desconocida
Desórdenes del sistema inmune					Reacción anafiláctica
Desórdenes del metabolismo y la nutrición					Hiponatremia*
Desórdenes psiquiátricos			Labilidad afectiva** Agresión***	(tns) Síntomas de ansiedad Pesadillas* Cambios de humor****	Comportamiento anormal Desórdenes emocionales Depresión Alucinación Insomnio
Desórdenes del sistema nervioso		Cefaleas*		Somnolencia	Desórdenes de la atención Hiperactividad psicomotora Convulsiones*

Desórdenes vasculares				Hipertensión	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales					Epistaxis
Desórdenes gastrointestinales			Dolor abdominal* Náuseas* Vómitos* Diarrea		
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo					Dermatitis alérgica Rash Sudoración Urticaria
Desórdenes renales y urinarios			(tns) síntomas vesicales y ureterales		
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la administración			Edema periférico Fatigo	Irritabilidad	

\* La hiponatremia puede causar cefaleas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso, mareos, confusión, malestar, déficit de memoria, vértigo, caídas y, en casos severos, convulsiones y coma

\*\* Reportado en la fase de comercialización de manera igual por niños y adolescentes (<18 años)

\*\*\* Reportado en la fase de comercialización casi exclusivamente en niños y adolescentes (<18 años)

\*\*\*\* Reportado en la fase de comercialización de manera primaria en niños (<12 años)

tns: término de nivel superior

Otras Poblaciones Especiales:

Los pacientes ancianos y aquellos que presenten niveles de sodio sérico en la parte inferior del rango normal pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hiponatremia.

### Posología y modo de administración:

General

Vía de administración sublingual.

Para administrar Minirin® Melt debe colocarse debajo de la lengua, donde se disuelve sin la

necesidad de tomar agua.

Efecto de los alimentos: La ingesta de alimentos puede reducir la intensidad y la duración del efecto antidiurético de bajas dosis de desmopresina (véase sección Interacciones con Otros Medicamentos y / o Otras Formas de Interacción).

Si surgieran signos o síntomas de retención hídrica y / o hiponatremia (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones) debe interrumpirse el tratamiento hasta que el paciente se recupere completamente. Cuando se vuelva a iniciar el tratamiento, deberá respetarse una estricta restricción de fluidos (véase sección Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso).

Si no se logra un efecto clínico adecuado durante las 4 semanas posteriores a la titulación apropiada de la dosis, el tratamiento con este medicamento debe ser discontinuado.

Específico de las Indicaciones

Diabetes insípida central:

En diabetes insípida central la dosis es individualizada; no obstante, la dosis diaria por vía sublingual usualmente se halla en el rango de los 120 mcg a los 720 mcg. Una dosis inicial adecuada en adultos y niños son 60 mcg, 3 veces al día, administrados por vía sublingual. Este régimen de dosificación luego debe ajustarse según la respuesta del paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60 mcg a 120 mcg, por vía sublingual, 3 veces al día.

Enuresis nocturna primaria:

La dosis inicial recomendada es de 120 mcg al momento de acostarse, administrados por vía sublingual. Si la dosis no fuera suficientemente efectiva puede incrementarse hasta los 240 mcg por vía sublingual. Debe observarse la restricción de fluidos. Minirin® Melt se aplica a períodos de tratamiento de hasta 3 meses. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse mediante un período de al menos 1 semana sin recibir Minirin® Melt.

Nicturia:

En pacientes con nicturia, debe utilizarse una carta miccional de frecuencia / volumen para realizar el diagnóstico de poliuria nocturna durante al menos 2 días antes de iniciar el tratamiento. Una producción nocturna de orina que exceda la capacidad funcional de la vejiga o que exceda 1 / 3 de la producción de orina de 24 h es considerada como poliuria nocturna.

La dosis inicial recomendada es de 60 mcg al momento de acostarse, administrados por vía sublingual.

Si la dosis no fuera suficientemente efectiva luego de una semana de tratamiento, ésta puede incrementarse hasta 120 mcg por vía sublingual y subsecuentemente hasta 240 mcg por vía sublingual mediante aumentos semanales.

Debe observarse la restricción de fluidos.

Poblaciones Especiales

Ancianos

No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes mayores a 65 años de edad. Si el médico decidiera iniciar el tratamiento en estos pacientes, deberá monitorear los niveles séricos de sodio antes de comenzar el tratamiento y luego de 3 días del inicio o del incremento de la dosis y en cualquier otro momento durante el tratamiento que el médico tratante considere necesario.

Insuficiencia Renal:

Véase Contraindicaciones

Insuficiencia Hepática:

Véase Interacciones con otros medicamentos

Población Pediátrica

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central y la enuresis nocturna primaria. Las recomendaciones para su dosificación son las mismas que para los adultos.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las sustancias que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, particularmente la clorpropamida, pueden causar un efecto antidiurético que lleve a un incremento del riesgo de retención hídrica y / o hiponatremia (véase sección Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso)

Los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) pueden inducir la retención de agua / hiponatremia (véase sección Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso).

El tratamiento concomitante con loperamida puede resultar en un incremento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de desmopresina, lo cual puede conducir a un riesgo incrementado de la retención hídrica / hiponatremia. Aunque no se ha investigado, otras drogas que disminuyen el tránsito intestinal pueden tener el mismo efecto.

Una comida estándar con un 27 % de grasa disminuye significativamente la absorción (tanto en tasa como extensión) de MINIRIN® Comprimidos. No se han observado efectos significativos con respecto a la farmacodinamia (producción de orina ni osmolalidad).

La ingesta de alimentos puede reducir la intensidad y la duración del efecto antidiurético de dosis bajas por vía de MINIRIN® comprimidos por vía oral.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

La información sobre un número limitado (n = 53) embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida, así como también la información sobre un número limitado (n = 54) de embarazos expuestos en mujeres con enfermedad de von Willebrand indican que la desmopresina no presenta efectos adversos sobre el embarazo ni sobre la salud del feto / neonato. A la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicamente relevantes. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto y el desarrollo post natal.

Debe procederse con precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios sobre la fertilidad. Los análisis *in vitro* sobre modelos de cotiledón humano han demostrado que no se produce transporte transplacentario de la desmopresina cuando se administra a las concentraciones terapéuticas que corresponden a las dosis recomendadas.

Lactancia

Los resultados obtenidos a partir de la leche de mujeres en período de lactancia que recibieron altas dosis de desmopresina (300 µg por vía intranasal) indican que la cantidad de desmopresina que puede ser transferida al lactante es considerablemente menor a la cantidad requerida para influenciar la diuresis.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

El efecto de MINIRIN® Melt sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria es nulo o despreciable.

#### **Sobredosis:**

La sobredosis de Minirin® Melt conduce a una prolongación de la duración de acción, con un riesgo incrementado de retención de agua e hiponatremia.

Tratamiento:

El tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado; no obstante, pueden darse las siguientes recomendaciones: discontinuar el tratamiento con desmopresina e instaurar una restricción de fluidos; de ser necesario, tratamiento sintomático

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: H01B A02.

Grupo farmacoterapéutico: Preparados hormonales sistémicos excl. hormonas sexuales e insulina, Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, Hormonas del lóbulo superior de la hipófisis, Vasopresina y análogos.

Minirin® Melt contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona hipofisaria natural arginina vasopresina. La diferencia radica en la desaminación de la cisteína y la sustitución de la L-arginina por la D-arginina. Esto resulta en una duración de la acción considerablemente mayor y en una completa pérdida del efecto presor, a las dosis utilizadas en la práctica clínica.

Los ensayos clínicos con desmopresina en comprimidos sobre el tratamiento de la nicturia han mostrado lo siguiente:

Una reducción de al menos el 50% en el número promedio de micciones nocturnas, que fue obtenida en el 39% de los pacientes tratados con desmopresina, en comparación con un 5% en el grupo de pacientes tratados con placebo ( $p < 0.0001$ ).

El número promedio de micciones por noche disminuyó en un 44% en el grupo de pacientes tratados con desmopresina, en comparación con un 15% que se obtuvo con el grupo de pacientes tratados con placebo ( $p < 0.0001$ ).

La duración media del primer período de sueño libre de disturbios se incrementó en un 64% en el grupo de desmopresina, en comparación con un 20% en el grupo de placebo ( $p < 0.0001$ ).

La duración promedio del primer período de sueño libre de disturbios se incrementó en 2 horas en el grupo de desmopresina, en comparación con los 31 minutos obtenidos con el placebo ( $p < 0.0001$ ).

Efectos del tratamiento con dosis oral individual de desmopresina, de entre 0.1 y 0.4 mg durante 3 semanas, comparados con el placebo (datos agrupados).

8% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con desmopresina durante la fase de titulación de la dosis debido a efectos adversos y un 2% en la fase subsecuente de doble ciego (0.63% en el grupo de desmopresina y 1.45% en el grupo de placebo).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La biodisponibilidad sistémica promedio general de la desmopresina administrada por vía sublingual, como MINIRIN® Melt, a dosis de 200, 400 y 800 µg es del 0.25%, con un intervalo de confianza del 95% en 0.21 - 0.31%. La cMAX fue de 10, 30 y 65 pg/ml luego de la administración de dosis de 200, 400 y 800 µg, respectivamente. La tMAX se presentó luego de 0.5 - 2.0 hs después de la administración. La media geométrica de la vida media terminal es de 2.8 (CV=24%) horas.

Tabla de correlación entre MINIRIN® Comprimidos y MINIRIN® Melt:

MINIRIN® Comprimidos	MINIRIN® Comprimidos	MINIRIN® Melt	MINIRIN® Melt
Desmopresina acetato	Desmopresina base libre	Desmopresina base libre	Desmopresina acetato
0.1 mg	89 µg	60 µg	Aprox. 67 µg*
0.2 mg	178 µg	120 µg	Aprox. 135 µg*

Variable	Desmopresina		Placebo		Significancia estadística vs placebo
	Valor promedio de base	Valor promedio durante 3 semanas de tratamiento	Valor promedio de base	Valor promedio durante 3 semanas de tratamiento	
Número de micciones nocturnas	2.97 (0.84)	1.68 (0.86)	3.03 (1.10)	2.54 (1.05)	p<0.0001
Tasa de diuresis nocturna (ml/min)	1.51 (0.55)	0.87 (0.34)	1.55 (0.57)	1.44 (0.57)	p<0.0001
Duración del 1 <sup>er</sup> período de sueño libre de disturbios (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0.0001
0.4 mg	356 µg		240 µg		Aprox. 270 µg*

\*) Calculado sólo a fines comparativos

El volumen de distribución de la desmopresina administrada por vía intravenosa es de 33 litros (0.41litros / kg). La desmopresina no cruza la barrera hematoencefálica. La desmopresina exhibe una variabilidad alta a moderada en su biodisponibilidad, tanto intra- como interindividual. El uso concomitado de alimentos disminuye la tasa y extensión de la absorción en un 40%.

Ya que en los estudios in vitro sobre microsomas humanos no se ha observado en que la desmopresina sufra metabolismo hepático significativo, es poco probable que la desmopresina interactúe con drogas que afectan el metabolismo hepático.

Luego de la inyección IV, un 45% de la cantidad de desmopresina puede recuperarse de la orina de 24 h.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No se tienen requerimientos especiales

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2022.