

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Minirin Melt 60 mikrogramov peroralni liofilizat
Minirin Melt 120 mikrogramov peroralni liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Minirin Melt 60 mikrogramov peroralni liofilizat:
En peroralni liofilizat vsebuje 60 mikrogramov dezmpresina v obliki dezmpresinijevega acetata (67 mikrogramov).

Minirin Melt 120 mikrogramov peroralni liofilizat:
En peroralni liofilizat vsebuje 120 mikrogramov dezmpresina v obliki dezmpresinijevega acetata (135 mikrogramov).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni liofilizat

Minirin Melt 60 mikrogramov peroralni liofilizat:
Bel, okrogel peroralni liofilizat, označen z obrisom ene kapljice na eni strani.

Minirin Melt 120 mikrogramov peroralni liofilizat:
Bel, okrogel peroralni liofilizat, označen z obrisom dveh kapljic na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Minirin Melt je indicirano za zdravljenje centralnega diabetesa insipidusa.

Zdravilo Minirin Melt je indicirano za zdravljenje primarne nočne enureze pri bolnikih (starejših od 5 let) z normalno sposobnostjo koncentriranja urina.

Zdravilo Minirin Melt je indicirano za simptomatsko zdravljenje nikturije pri odraslih, povezane z nočno poliurijo, to je z nočnim nastajanjem urina, ki presega kapaciteto sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za posamezno indikacijo

Centralni diabetes insipidus

Pri zdravljenju diabetesa insipidusa je treba odmerek prilagoditi vsakemu bolniku posebej, vendar pa se skupni dnevni odmerek, ki ga bolnik vzame sublingvalno, običajno giblje v razponu od 120 do 720 mikrogramov. Primerni začetni odmerek pri odraslih in otrocih je 60 mikrogramov sublingvalno trikrat na dan. Ta režim odmerjanja je nato treba prilagoditi v skladu z bolnikovim odzivom. Vzdrževalni odmerek je pri večini bolnikov od 60 do 120 mikrogramov sublingvalno trikrat na dan.

Primarna nočna enureza

Priporočeni začetni odmerek je 120 mikrogramov, ki ga bolnik vzame sublingvalno pred spanjem. Če ta odmerek ni dovolj učinkovit, se odmerek lahko poveča do 240 mikrogramov sublingvalno. Vnos tekočin je treba omejiti. Zdravljenje z zdravilom Minirin Melt lahko traja neprekinjeno največ 3 mesece. Po tem času je treba potrebo po nadaljevanju zdravljenja ovrednotiti tako, da bolnik vsaj en teden ne jemlje zdravila Minirin Melt.

Nikturija

Pri bolnikih z nikturijo je treba za diagnosticiranje nočne poliurije vsaj 2 dni pred začetkom zdravljenja voditi evidenco pogostnosti in volumna urina. Za nočno poliurijo smatramo nastajanje urina, ki v nočnem času preseže funkcionalno kapaciteto sečnega mehurja ali eno tretjino količine urina, ki nastane v 24 urah.

Priporočeni začetni odmerek je 60 mikrogramov, ki ga bolnik vzame sublingvalno pred spanjem. Če se po enem tednu zdravljenja izkaže, da takšen odmerek ni dovolj učinkovit, se odmerek lahko poveča do 120 mikrogramov sublingvalno in nato s tedenskim povečevanjem odmerka do 240 mikrogramov sublingvalno. Vnos tekočin je treba omejiti.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) uvedba zdravljenja ni priporočljiva. Če se zdravnik kljub temu odloči za zdravljenje pri takih bolnikih, mora pred uvedbo in 3 dni po uvedbi zdravljenja določiti vrednosti serumskega natrija. Vrednosti serumskega natrija je treba določiti tudi po vsakem povečanju odmerka, v vseh ostalih primerih pa po presoji lečečega zdravnika.

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro se zdravilo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro:

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Zdravilo Minirin Melt je indicirano za zdravljenje centralnega diabetesa insipidusa in primarne nočne enureze (glejte poglavje 5.1 in informacije za posamezno indikacijo v poglavju 4.2). Priporočila za odmerjanje so enaka kot za odrasle.

Način uporabe

Zdravilo Minirin Melt se položi pod jezik, kjer se raztopi brez uporabe vode.

Učinek hrane: Uživanje hrane lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretskega učinka nizkih odmerkov dezmopresina (glejte poglavje 4.5).

V primeru pojava znakov ali simptomov zastajanja vode in/ali hiponatriemije (glavobol, navzea/bruhanje, povečanje telesne mase in, v hujših primerih, krči) je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik popolnoma ne okreva. Če se zdravljenje ponovno uvede, je treba vztrajati pri striktni omejitvi vnosa tekočin (glejte poglavje 4.4).

Če v 4 tednih po določitvi ustreznega odmerka zadostni klinični učinek ni dosežen, je treba zdravljenje prekiniti.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Minirin Melt je kontraindicirana v primeru:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;

- habitualne ali psihogene polidipsije (s posledičnim nastajanjem urina, ki presega 40 ml/kg/24 ur);
- srčne okvare in drugih stanj, pri katerih je potrebno zdravljenje z diuretiki, v anamnezi ali pri sumu nanje;
- zmerne ali hude ledvične okvare (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min [glejte poglavje 5.2]);
- znane hiponatriemije;
- sindroma neustreznega izločanja ADH (SIADH).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri zdravljenju primarne nočne enureze in nikturije mora bolnik 1 uro pred zaužitjem odmerka in do naslednjega jutra po zaužitju odmerka (vsaj 8 ur) vnos tekočin omejiti na minimum. Posledica zdravljenja brez sočasne omejitve vnosa tekočin je lahko zastajanje vode in/ali hiponatriemija s spremljajočimi opozorilnimi znaki in simptomi (glavobol, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, povečanje telesne mase, omotica, zmedenost, slabo počutje, motnje spomina, vrtoglavica, padci in, v hujših primerih, krči ter koma) ali brez.

Vsi bolniki in, kjer je primerno, njihovi skrbniki morajo biti temeljito poučeni, da bodo dosledno upoštevali omejitev vnosa tekočin.

Previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja je treba oceniti možnost obstoja hujših disfunkcij sečnega mehurja in možnost obstoja obstrukcije iztoka urina.

Pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) in bolnikih z vrednostmi serumskega natrija v spodnjem delu normalnega intervala je tveganje za pojav hiponatriemije lahko večje. Med sočasno akutno boleznijo, za katero je značilno tekočinsko in/ali elektrolitsko neravnovesje (npr. sistemske okužbe, povišana telesna temperatura, gastroenteritis), je treba zdravljenje z dezmpresinom prekiniti.

Pri bolnikih z večjim tveganjem za povišanje intrakranialnega pritiska je potrebna previdnost.

Dezmpresin je potrebno pri bolnikih s stanji, za katera je značilno tekočinsko in/ali elektrolitsko neravnovesje, uporabiti pazljivo.

Med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki so znani povzročitelji sindroma neustreznega izločanja ADH, npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina, klorpromazin in karbamazepin, ter med sočasnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so potrebni previdnostni ukrepi za preprečitev pojava hiponatriemije, vključno s skrbno omejitvijo vnosa tekočin in pogostejšim določanjem vrednosti serumskega natrija.

Pri zdravljenju bolnikov z blago ledvično okvaro se priporoča previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri uporabi učinkovin, ki so znani povzročitelji sindroma neustreznega izločanja ADH, npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina, klorpromazin in karbamazepin, kot tudi sulfonamidni antidiabetiki (derivati sečnine) – še posebej klorpropamid, se lahko pojavi dodatni antidiuretski učinek. Tveganje za pojav zastajanja vode/hiponatriemije je v tem primeru večje (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo zastajanje vode/hiponatriemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem zdravljenju z loperamidom se lahko plazemske koncentracije dezmpresina povečajo za 3-krat, kar lahko predstavlja večje tveganje za pojav zastajanja vode/hiponatriemije. Isti učinek imajo lahko tudi druga zdravila, ki upočasnijo prehod skozi črevesje, vendar pa to ni raziskano.

Verjetnost interakcij med dezmpresinom in zdravili, ki vplivajo na presnovo v jetrih, je majhna. Študije *in vitro* na humanih mikrosomih so namreč pokazale, da presnova dezmpresina v jetrih ni obsežna. Vendar formalne študije interakcij *in vivo* niso bile izvedene.

Obrok s standardno 27-odstotno vsebnostjo maščob znatno zmanjša absorpcijo (hitrost in obseg) zdravila Minirin tablete. Glede na farmakodinamične lastnosti (nastajanje in osmolalnost urina) pa pomembnejšega učinka niso opazili.

Uživanje hrane lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretskega učinka nizkih peroralnih odmerkov zdravila Minirin tablete (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri omejenem številu (n = 53) nosečnic z diabetesom insipidusom, kot tudi podatki zbrani na omejenem številu (n = 54) nosečnic z von Willebrandovo boleznijo, ki so bile izpostavljene zdravilu, ne kažejo na možnost škodljivih vplivov dezmopresina na nosečnost ali zdravje zarodka/novorojenca. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Rezultati preiskav mleka doječih mater, ki so prejemale visoke odmerke dezmopresina (300 mikrogramov intranazalno), kažejo, da so količine dezmopresina, ki se lahko prenesejo na dojenega otroka, znatno manjše od količin, ki so potrebne za dosego antidiuretskega učinka.

Plodnost

Študije plodnosti niso bile izvedene. *In vitro* analiza na modelu humanega kotiledona je pokazala, da dezmopresin v terapevtskih koncentracijah, ki ustrezajo priporočenim odmerkom, ne prehaja skozi placentno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Minirin Melt nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek dezmopresina je hiponatriemija, ki lahko povzroči glavobol, bolečine v trebuhu, navzeo, bruhanje, povečanje telesne mase, omotico, zmedenost, slabo počutje, motnje spomina, vrtoglavico, padce in, v hujših primerih, krče ter komo. Pri večini odraslih, zdravljenih zaradi nikturije, pri katerih se je razvila hiponatriemija, je prišlo do znižanja serumskega natrija po treh dneh jemanja zdravila. Pri odraslih se tveganje za hiponatriemijo povečuje z večanjem odmerka dezmopresina. Izkazalo se je, da je to tveganje izrazitejše pri ženskah.

Pri odraslih je bil neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, glavobol (12 %). Ostali pogosti neželeni učinki so bili hiponatriemija (6 %), omotica (3 %), hipertenzija (2 %) in boleznine prebavil (navzea (4 %), bruhanje (1 %), bolečine v trebuhu (3 %), driska (2 %) in obstipacija (1 %)).

Redkejši je vpliv na vzorec spanja/nivo zavesti, ki se izraža, kot npr. nespečnost (0,96 %), somnolenca (0,4 %) ali astenija (0,06 %).

Anafilaktične reakcije se med kliničnimi preskušnji niso pojavile, prejetih pa je bilo nekaj spontanih poročil.

Pri otrocih je bil neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, glavobol (1 %). Redkeje so se pojavile psihiatrične motnje (čustvena nestabilnost (0,1 %), agresivnost (0,1 %), tesnoba (0,05 %), nihanje razpoloženja (0,05 %), nočne more (0,05 %)), ki so izzvenele po prekinitvi zdravljenja, in boleznine prebavil (bolečine v trebuhu (0,65 %), navzea (0,35 %), bruhanje (0,2 %) in driska (0,15 %)).

Anafilaktične reakcije se med kliničnimi preskušnji niso pojavile, prejetih pa je bilo nekaj spontanih poročil.

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Odrasli

Tabela vsebuje kombinacijo pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnim preskušanjem peroralnega dezmopresina, ki je bilo izvedeno na odraslih za zdravljenje nikturije (n = 1557), in izkušenj v obdobju trženja zdravila pri zdravljenju vseh indikacij pri odraslih (vključno s centralnim diabetesom insipidusom). Neželeni učinki, opaženi le v obdobju trženja zdravila, so v tabeli navedeni v stolpcu »neznana« pogostnost.

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija*			dehidracija**, hipernatriemija**
Psihiatrične motnje			nespečnost	zmedenost*	
Bolezni živčevja	glavobol*	omotica*	somnolenca, parestezija		krči*, astenija**, koma*
Očesne bolezni			motnje vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlava*		
Srčne bolezni			palpitacije		
Žilne bolezni		hipertenzija	ortostatska hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja		
Bolezni prebavil		navzea*, bolečine v trebuhu*, driska, obstipacija, bruhanje*	dispepsija, flatulenca, napihnjenost in napetost		
Bolezni kože in podkožja			znojenje, srbenje, izpuščaj, urtikarija	alergijski dermatitis	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči, bolečine v mišicah		
Bolezni sečil		simptomi v mehurju in sečnici			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem, utrujenost	slabo počutje*, bolečine v prsih, gripi podobna bolezen		
Preiskave			povečanje telesne mase*, povišanje jetrnih encimov, hipokaliemija		

* Hiponatriemija lahko povzroči glavobol, bolečine v trebuhu, navzeo, bruhanje, povečanje telesne mase, omotico, zmedenost, slabo počutje, motnje spomina, vrtočlavlavo, padce in, v hujših primerih, krče ter koma.

**Opaženo le pri indikaciji centralni diabetes insipidus.

Pediatrična populacija

Tabela vsebuje pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnim preskušanjem peroralnega dezmodpresina, ki je bilo izvedeno pri otrocih in mladostnikih za zdravljenje primarne nočne enureze (n = 1923). Neželeni učinki, opaženi le v obdobju trženja zdravila, so v tabeli navedeni v stolpcu »neznana« pogostnost.

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje					hiponatriemija*
Psihiatrične motnje			čustvena nestabilnost**, agresivnost***	znaki tesnobe, nočne more*, nihanje razpoloženja****	nenormalno obnašanje, čustvene motnje, depresija, halucinacije, nespečnost
Bolezni živčevja		glavobol*		somnolenca	motnje pozornosti, psihomotorična hiperaktivnost, krči*
Žilne bolezni				hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					krvavitev iz nosu
Bolezni prebavil			bolečine v trebuhu*, navzea*, bruhanje*, driska		
Bolezni kože in podkožja					alergijski dermatitis, izpuščaj, potenje, urtikarija
Bolezni sečil			simptomi v mehurju in sečnici		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			periferni edem, utrujenost	razdraženost	

* Hiponatriemija lahko povzroči glavobol, bolečine v trebuhu, navzeo, bruhanje, povečanje telesne mase, omotico, zmedenost, slabo počutje, motnje spomina, vrtoglavico, padce in, v hujših primerih, krče ter koma.

**V obdobju trženja zdravila poročali enako za otroke in mladostnike (<18 let).

***V obdobju trženja zdravila poročali skoraj izključno za otroke in mladostnike (<18 let).

****V obdobju trženja zdravila poročali predvsem za otroke (<12 let).

Opis izbranih neželenih učinkov

Najresnejši neželeni učinek dezmodpresina je hiponatriemija, ki lahko povzroči glavobol, bolečine v trebuhu, navzeo, bruhanje, povečanje telesne mase, omotico, zmedenost, slabo počutje, motnje spomina, vrtoglavico, padce in, v hujših primerih, krče ter koma. Vzrok morebitne hiponatriemije je pričakovani antidiuretski učinek. Hiponatriemija je reverzibilna in pri otrocih se pogosto izkaže, da se pojavi v povezavi s spremembami dnevne rutine, ki vplivajo na vnos tekočin in/ali perspiracijo. Pri večini odraslih, vključenih v preskušanje zdravljenja nikturije, pri katerih se je pojavilo znižanje natrija v plazmi, se je to zgodilo v prvih dneh zdravljenja ali pri povečanju odmerka. Pri odraslih in pri otrocih je treba izjemno pozornost nameniti previdnostnim ukrepom, opisanim v poglavju 4.4.

Ostale posebne skupine

Pri starejših bolnikih in bolnikih z vrednostmi serumskega natrija v spodnjem delu normalnega intervala je lahko večje tveganje za pojav hiponatriemije (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Minirin Melt se podaljša trajanje njegovega učinka, pri čemer se poveča tveganje za pojav zastajanja vode in hiponatriemije.

Zdravljenje

Zdravljenje hiponatriemije mora biti prilagojeno vsakemu posameznemu primeru, vendar pa lahko podamo naslednja splošna priporočila: zdravljenje z dezmpresinom je treba prekiniti ter uvesti omejitev vnosa tekočin in, če je potrebno, simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vazopresin in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01BA02

Učinkovina zdravila Minirin Melt je dezmpresin. Dezmpresin je strukturni analog naravnega hipofiznega hormona arginin-vazopresin. Razlika med dezmpresinom in naravnim antidiuretskim hormonom je v dezaminaciji cisteina in substituciji L-arginina z D-argininom, kar ima za posledico znatno daljše trajanje delovanja in popolno odsotnost presorskega učinka pri kliničnih odmerkih.

V nadaljevanju so podani izsledki kliničnih preskušanj zdravila Minirin tablete pri zdravljenju nikturije.

- Vsaj 50-odstotno zmanjšanje povprečnega števila mikcij ponoči je bilo doseženo pri 39 % bolnikov, ki so prejeli dezmpresin, in pri 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$).
- Povprečno število mikcij na noč se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmpresin, zmanjšalo za 44 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 15 % ($p < 0,0001$).
- Mediano trajanje spanja pred prvo prekinitvijo se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmpresin, podaljšalo za 64 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 20 % ($p < 0,0001$).
- Povprečno trajanje spanja pred prvo prekinitvijo se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmpresin, podaljšalo za 2 uri, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 31 minut ($p < 0,0001$).

Učinek zdravljenja s posameznim peroralnim odmerkom zdravila Minirin tablete (odmerki od 0,1 do 0,4 mg) med 3-tedenskim zdravljenjem v primerjavi s placebom (združeni podatki) je prikazan v spodnji tabeli:

	<i>Dezmopresin</i>		<i>Placebo</i>		<i>Statistični pomen v primerjavi s placebom</i>
	<i>Povprečna izhodiščna vrednost</i>	<i>Povprečna vrednost med obdobjem 3-tedenskega zdravljenja</i>	<i>Povprečna izhodiščna vrednost</i>	<i>Povprečna vrednost med obdobjem 3-tedenskega zdravljenja</i>	
<i>Spremenljivka</i>					
Število mikcij ponoči	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	p<0,0001
Hitrost nočne diureze (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	p<0,0001
Trajanje spanja pred prvo prekinitvijo (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0,0001

Zaradi pojava neželenih učinkov je bilo med obdobjem prilagajanja odmerka dezmopresina zdravljenje prekinjeno pri 8 % bolnikov, med kasnejšo dvojno slepo fazo pa pri 2 % bolnikov (0,63 % bolnikov, ki so prejeli dezmopresin, in 1,45 % bolnikov, ki so prejeli placebo).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Skupna povprečna absolutna biološka uporabnost dezmopresina, uporabljenega sublingvalno v obliki zdravila Minirin Melt, v odmerkih 200 mikrogramov, 400 mikrogramov in 800 mikrogramov, je 0,25 % (95 % interval zaupanja: 0,21 % - 0,31 %). Vrednost C_{max} je po uporabi 200 mikrogramskega odmerka znašala 14 pg/ml, po uporabi 400 mikrogramskega odmerka 30 pg/ml in po uporabi 800 mikrogramskega odmerka 65 pg/ml. Vrednost t_{max} je bila dosežena v času od 0,5 do 2,0 ure po uporabi odmerka.

Korelacija med zdravilom Minirin tablete in zdravilom Minirin Melt:

<i>Minirin tablete</i>	<i>Minirin tablete</i>	<i>Minirin Melt</i>	<i>Minirin Melt</i>	
Dezmopresinjev acetat	Dezmopresin v obliki proste baze	Dezmopresin v obliki proste baze	Dezmopresinjev acetat	
0,1 mg	89 mikrogramov	60 mikrogramov	Približno 67 mikrogramov *	**
0,2 mg	178 mikrogramov	120 mikrogramov	Približno 135 mikrogramov *	***

*) izračunano za primerjalne namene:

dezmopresin (v obliki proste baze) = dezmopresinjev acetat x 0,89

**) 1 tableta zdravila *Minirin 0,1 mg tablete* je ekvivalentna 1 peroralnemu liofilizatu zdravila *Minirin Melt 60 mikrogramov peroralni liofilizat*.

***) 1 tableta zdravila *Minirin 0,2 mg tablete* je ekvivalentna 1 peroralnemu liofilizatu zdravila *Minirin Melt 120 mikrogramov peroralni liofilizat*.

Porazdelitev

Porazdelitev dezmopresina najbolje opiše dvoprostorni farmakokinetični model, z volumnom distribucije med fazo izločanja 0,3–0,5 l/kg.

Biotransformacija

In vivo študije metabolizma niso bile izvedene. Študije *in vitro* na humanih jetrnih mikrosomih so pokazale, da presnova dezmopresina v jetrih (preko sistema citokrom P450) ni obsežna. Zato tudi *in vivo* presnova v jetrih (preko sistema citokrom P450) pri človeku ni verjetna. Zaradi odsotnosti

inhibitornega delovanja na sistem presnove preko sistema citokrom P450 je verjetno učinek dezmopresina na farmakokinetiko drugih zdravil minimalen.

Izločanje

Izračunan celokupni očistek dezmopresina je 7,6 l/h. Ocenjen razpolovni čas izločanja dezmopresina je 2,8 ure. Pri zdravih posameznikih je bil delež izločenega nespremenjenega dezmopresina 52 % (44 %–60 %).

Linearnost/Nelinearnost

Ni znakov o nelinearnosti katerega koli farmakokinetičnega parametra dezmopresina.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Ledvična okvara

Plazemska koncentracija (AUC) in biološka razpolovna doba sta odvisni od stopnje ledvične okvare in se višata z resnostjo okvare. Pri bolnikih z zmerno in resno ledvično okvaro (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min) je dezmopresin kontraindiciran.

Jetrna okvara

Študije niso bile izvedene.

Pediatrična populacija

Študija populacijske farmakokinetike zdravila Minirin tablete je bila izvedena pri otrocih s primarno nočno enurezo in pomembnih razlik v primerjavi z odraslimi niso zaznali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije karcinogenosti dezmopresina niso bile izvedene, ker je ta strukturno zelo soroden naravnemu peptidnemu hormonu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina (E441)

manitol (E421)

brezvodna citronska kislina (E330) za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omot. Velikost pakiranja: škatla s 30 peroralnimi liofilizati; 3 pretisni omoti po 10 peroralnih liofilizatov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01028/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 7. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 11. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 4. 2019