

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MINIRIN 0,2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena MINIRIN 0,2 mg tableta vsebuje 0,178 mg dezmopresina v obliki dezmopresinijevega acetata (0,2 mg).

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (1 tableta vsebuje 123,7 mg laktoze monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

MINIRIN 0,2 mg tablete so bele, okrogle in konveksne neobložene tablete s premerom 8 mm ter eno razdelilno zarezo in oznako "0,2" na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Centralni diabetes insipidus.

Primarna nočna enureza pri otrocih, starejših od 5 let, z normalno sposobnostjo koncentriranja urina. Če v enem mesecu po začetku zdravljenja ni učinka, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko ponovno uvede po preteku pol leta.

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

Optimalno odmerjanje je individualno.

Centralni diabetes insipidus: Primerni začetni odmerek pri otrocih in odraslih je 0,1 mg trikrat na dan. Kasneje je treba režim odmerjanja prilagoditi glede na bolnikov odziv. Klinične izkušnje kažejo, da se skupni dnevni odmerek običajno giblje v razponu od 0,2 mg do 1,2 mg. Vzdrževalni odmerek je pri večini bolnikov od 0,1 mg do 0,2 mg trikrat na dan.

V primeru pojava znakov zastajanja vode/hiponatriemije je treba zdravljenje prekiniti in odmerek prilagoditi.

Primarna nočna enureza: Priporočeni začetni odmerek je 0,2 mg pred spanjem. Če ta odmerek ni dovolj učinkovit, se lahko odmerek poveča do 0,4 mg. Omejiti je treba vnos tekočin.

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 *Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*).

Na splošno je treba potrebo po kontinuiranem zdravljenju oceniti vsake 3 mesece z obdobjem brez jemanja zdravila MINIRIN, ki mora trajati vsaj en teden.

Nikturija: Priporočeni začetni odmerek je 0,1 mg pred spanjem. Če se po enem tednu zdravljenja izkaže, da takšen odmerek ni dovolj učinkovit, se odmerek lahko poveča do 0,2 mg in nato s tedenskim povečevanjem odmerka do 0,4 mg. Omejiti je treba vnos tekočin.

Pri bolnikih z nikturijo je treba za diagnosticiranje nočne poliurije vsaj 2 dni pred začetkom zdravljenja beležiti diagram pogostnosti/volumna. 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.

Hrana lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretskega učinka nizkih odmerkov dezmopresina (glejte poglavje 4.5 *Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij*).

Zdravljenje pri starostnikih ni priporočljivo. Če se zdravnik kljub temu odloči za zdravljenje pri takšnih 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.

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 *Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*).

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

Način uporabe

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka. Po delitvi tablete je treba obe polovici vzeti ob istem času.

Z zdravilom Minirin 0,2 mg tablete ni mogoče zagotavljati začetnega odmerka 0,1 mg. Na voljo so druge farmacevtske oblike z dezmopresinom s katerimi se lahko zagotavlja ekvivalentni odmerek učinkovine (glejte tabelo »Korelacija med zdravilom Minirin tablete in zdravilom Minirin Melt:« v poglavju 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Habitualna ali psihogena polidipsija (s posledičnim nastajanjem urina, ki presega 40 ml/kg/24 ur).

Srčna insuficienca in druga stanja v anamnezi, pri katerih je potrebno zdravljenje z diuretiki ali sum nanje.

Zmerna ali huda ledvična insuficienca (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min [0,83 ml/s]).

Znana hiponatriemija ali znana predispozicija za hiponatriemijo.

Sindrom neustreznega izločanja ADH (SNIADH).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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, navzea/bruhanje, povečanje telesne mase in, v hujših primerih, krči) ali brez.

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

Pri starostnikih in bolnikih z nizkimi vrednostmi serumskega natrija 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 dezmopresinom prekiniti.

Med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki so znani povzročitelji SNIADH, 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.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Posebnih opozoril in potrebnih previdnostnih ukrepov, ki bi veljali le za pediatrično populacijo, ni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri uporabi učinkovin, ki so znani povzročitelji SNIADH, npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina, klorpromazin in karbamazepin, 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 dezmopresina 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 to ni raziskano.

Verjetnost interakcij med dezmopresinom in zdravili, ki vplivajo na presnovo v jetrih, je majhna. Študije *in vitro* na človeških mikrosomih so pokazale, da presnova dezmopresina 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) dezmopresina po peroralnem dajanju. Glede na farmakodinamične lastnosti (nastajanje in osmolalnost urina) pa pomembnejšega učinka niso opazili. Hrana lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretskega učinka nizkih peroralnih odmerkov dezmopresina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Podatki, zbrani pri omejenem številu ($n = 53$) nosečnic z diabetesom insipidusom, 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 postnatalni razvoj.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MINIRIN nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

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 kateremkoli 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.

Posledica zdravljenja brez sočasne omejitve vnosa tekočin je lahko zastajanje vode in/ali hiponatriemija s spremljajočimi opozorilnimi znaki in simptomi (glavobol, navzea/bruhanje, zmanjšanje vrednosti serumskega natrija, povečanje telesne mase in, v hujših primerih, krči) ali brez.

Primarna nočna enureza in diabetes insipidus

Pogosti (> 1/100)	<i>Splošne težave</i>	Glavobol
	<i>Bolezni prebavil</i>	Bolečine v želodcu, navzea
Zelo redki (< 1/10.000)		Hiponatriemija

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Poročali so o zelo redkih primerih čustvenih motenj pri otrocih.

Poročali so o posameznih primerih alergijskih kožnih reakcij in posameznih primerih hujših generaliziranih alergijskih reakcij.

Nikturija

Med prilagajanjem odmerka v kliničnih preskušanjih so se neželene reakcije zdravila pojavile pri približno 35 % bolnikov. Najpogostejše neželene reakcije zdravila med prilagajanjem odmerka so bile: glavobol (15 %), navzea (5 %), abdominalna bolečina (4 %), hiponatriemija (4 %), omotica (3 %) in suha usta (3 %).

Pri dolgotrajnem zdravljenju so se neželene reakcije zdravila pojavile pri 24 % bolnikov. Najpogostejše neželene reakcije zdravila pri dolgotrajnem zdravljenju so bile: glavobol (6 %), omotica (3 %), periferni edem (3 %), spremenjena pogostnost uriniranja (2 %), navzea (2 %) in povečanje telesne mase (2 %).

V razvrstitvah so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Zdravljenje hiponatriemije mora biti sicer individualno, vendar pa lahko podamo naslednja splošna priporočila:

- nesimptomatsko hiponatriemijo zdravimo s prekinitvijo zdravljenja z dezmopresinom in omejitvijo vnosa tekočin,
- simptomatsko hiponatriemijo zdravimo z infuzijami izotonične ali hipertonične raztopine natrijevega klorida,
- hujše zastajanje tekočin (s krči ali z izgubo zavesti) zdravimo z dajanjem furosemda.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Učinkovina zdravila MINIRIN je dezmopresin. Dezmopresin je strukturni analog naravnega hipofiznega hormona arginin-vazopresina. Razlika med dezmopresinom 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.

Dezmopresin je močna učinkovina. EC_{50} (koncentracija, ki zagotavlja 50 % maksimalnega učinka) dezmopresina je bila določena na osnovi farmakodinamičnega/farmakokinetičnega modeliranja pri zdravih osebah. Pri določanju na osnovi osmolalnosti urina je bila EC_{50} približno 1,7 pg/ml, pri določanju na osnovi diureze pa približno 2,4 pg/ml. Predvidevamo lahko, da bo po peroralnem dajanju dezmopresina njegov učinek trajal 6 do 13 ur.

V nadaljevanju so podani izsledki kliničnih preskušanj dezmopresina v obliki tablet pri zdravljenju nikturije.

- Vsaj 50-odstotno zmanjšanje povprečnega števila mikcij ponoči je bilo doseženo pri 39 % bolnikov, ki so prejeli dezmopresin in pri 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$).
- Povprečno število mikcij na noč se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmopresin, 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 dezmopresin, 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 dezmopresin, podaljšalo za 2 uri, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa za 31 minut ($p < 0,0001$).

Tabela v nadaljevanju prikazuje učinek zdravljenja s posameznim peroralnim odmerkom dezmopresina med 0,1 in 0,4 mg med 3-tedenskim zdravljenjem v primerjavi s placebom (združeni

podatki).

	Dezmopresin		Placebo		Statistični pomen v primerjavi s placebom
Variabla	Povprečna izhodiščna vrednost	Povprečna vrednost med obdobjem 3-tedenskega zdravljenja	Povprečna izhodiščna vrednost	Povprečna vrednost med obdobjem 3-tedenskega zdravljenja	
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

Absolutna biološka uporabnost peroralno danega dezmopresina se giblje med 0,08 % in 0,16 %. Povprečna največja koncentracija v plazmi je dosežena v 2 urah. Volumen porazdelitve je od 0,2 do 0,3 l/kg. Dezmopresin ne prehaja preko krvno-možganske pregrade. Pri peroralnem dajanju je končni razpolovni čas od 2,0 do 3,21 ure.

Tabela: 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*.

Tako pri posameznem bolniku kot med bolniki je variabilnost biološke uporabnosti dezmopresina zmerne do velika.

Pri približno 50 % zdravih oseb, ki so prejele dve 200 mikrogramski tableti MINIRIN v enkratnem peroralnem odmerku, so bile plazemske koncentracije dezmopresina $\geq 2,4$ pg/ml do najmanj 13 ur po prejemu odmerka.

Hitrost in obseg absorpcije se pri sočasnem uživanju hrane zmanjšata za 40 %.

Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da presnova dezmpresina v jetrih ni obsežna. Zato tudi presnova v jetrih *in vivo* pri človeku ni verjetna.

45 % intravensko injiciranega dezmpresina se v 24 urah izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
krompirjev škrob
povidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago. Iz zaporke ne odstranjujte kapsule s sušilnim sredstvom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki je zaprt s polipropilensko (PP) zaporko s kapsulo s sušilnim sredstvom. Vsebnik vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Nemčija

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

H/08/01028/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.07.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 29.07.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2023