

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Minirin 0,2 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 0,2 mg desmopresinacetata što odgovara 0,178 mg desmopresina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 123,7 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

Bijele, okrugle, konveksne tablete sa utisnutim urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom 0.2 na drugoj strani tablete.

Urez služi kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se tableta podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Minirin tablete indicirane su za:

- liječenje centralnog dijabetesa insipidusa.
- liječenje primarne noćne enureze u bolesnika starijih od 5. godine s normalnom sposobnošću koncentriranja urina.
- simptomatsko liječenje odraslih osoba s nikturijom povezanom s noćnom poliurijom tj. kada stvaranje urina tijekom noći nadmašuje kapacitet mokraćnog mjehura.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Općenito

U slučaju znakova ili simptoma retencije vode i/ili hiponatremije (glavobolja, mučnina/povraćanje, porast tjelesne težine, a u teškim slučajevima i konvulzije), liječenje se mora prekinuti sve dok se bolesnik u potpunosti ne oporavi. Kod ponovnog početka liječenja potrebno je strogo ograničiti unos tekućine (vidjeti dio 4.4).

Ako se u roku od 4 tjedna nakon titracije odgovarajuće doze ne postigne odgovarajući klinički učinak, primjenu lijeka treba obustaviti.

##### Doziranje

Optimalna doza Minirin tableta titrira se individualno.

##### U pojedinim indikacijama

*Centralni dijabetes insipidus:*

Doziranje je individualno kod bolesnika s dijabetesom insipidusom, ali prema današnjem kliničkom iskustvu ukupna dnevna doza se kreće između 0,2 mg i 1,2 mg. Prikladna početna doza za djecu i

odrasle iznosi 0,1 mg 3 puta dnevno. Potom se doza titrira prema odgovoru bolesnika. Doza održavanja kod većine bolesnika iznosi 0,1-0,2 mg 3 puta na dan. S obzirom da se početna doza od 0,1 mg ne može postići lijekom Minirin tablete 0,2 mg, za navedeno doziranje se može primijeniti Minirin Melt 60 mikrograma oralni liofilizat.

*Primarna noćna enureza:*

Preporučena početna doza iznosi 0,2 mg prije odlaska na spavanje.

Ako se ta doza ne pokaže dovoljno učinkovitom, doza se može povećati do 0,4 mg. Potrebno je provesti restrikciju unosa tekućine.

Liječenje Minirin tabletama traje do 3 mjeseca. Potreba za daljnjim liječenjem mora se utvrditi, tako da se primjena Minirin tableta obustavi na najmanje tjedan dana.

*Nikturija:*

Kod bolesnika s nikturijom potrebno je tijekom najmanje 2 dana i noći prije početka liječenja odrediti krivulju učestalosti/volumena radi postavljanja dijagnoze noćne poliurije. Noćno stvaranje urina koje nadmašuje funkcionalni kapacitet mjehura ili je veće od  $\frac{1}{3}$  24-satnog stvaranja urina smatra se noćnom poliurijom.

Preporučena početna doza iznosi 0,1 mg prije spavanja.

Ako se djelovanje ove doze ne pokaže zadovoljavajućim nakon tjedan dana, doza se može povećati na 0,2 mg, te potom do 0,4 mg, uz povećavanje doze svakih tjedan dana. Potrebno je provesti restrikciju unosa tekućine.

S obzirom da se početna doza od 0,1 mg ne može postići lijekom Minirin tablete 0,2 mg, za navedeno doziranje se može primijeniti Minirin Melt 60 mikrograma oralni liofilizat.

***Posebne populacije***

*Stariji bolesnici*

Početak liječenja u bolesnika u dobi od 65 godina i više se ne preporučuje. Ukoliko se ipak razmatra liječenje kod ovih osoba, potrebno je izmjeriti serumski natrij prije početka liječenja i 3 dana nakon početka liječenja ili nakon povećanja doze te po potrebi tijekom liječenja, ovisno o procjeni liječnika (vidjeti dio 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Desmopresin je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min). Vidjeti dio 4.3.

Preporučuje se oprez pri doziranju kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

Nema podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.5 i 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Desmopresin je indiciran za liječenje centralnog diabetesa insipidusa i primarne noćne enureze (vidjeti dio 5.1 i informacije za svaku pojedinu indikaciju u dijelu 4.2 gore). Preporuke za doziranje iste su kao i za odrasle bolesnike.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Uzimanje hrane može smanjiti jačinu i trajanje antidiuretskog učinka desmopresina kada se desmopresin primjenjuje u malim dozama (vidjeti dio 4.5).

### 4.3 Kontraindikacije

Minirin tablete kontraindicirane su u sljedećim slučajevima:

- habitualna ili psihogena polidipsija (kod koje se stvara urin u količini višoj od 40 ml/kg/24h)
- poznato ili suspektno zatajivanje srca i druga stanja koja zahtijevaju liječenje diureticima,
- umjerena i teška renalna insuficijencija (klirens kreatinina manji od 50 ml/min)
- sindrom neprikladne sekrecije ADH (SIADH),
- poznata hiponatrijemija
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neki od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod bolesnika s urgencijom/urgentnom inkontinencijom, organskim uzrocima povećane učestalosti mokrenja i nokturijom (npr. benignom hiperplazijom prostate (BPH), infekcijama mokraćnog sustava, mokraćnim kamencima/tumorima), polidipsijom i loše reguliranim diabetes mellitusom, potrebno je liječiti specifični uzrok.

Prije početka liječenja potrebno je isključiti težak poremećaj funkcije mokraćnog mjehura i opstrukciju mokraćne cijevi.

Kod liječenja primarne noćne enureze ili nikturije unos tekućine mora biti ograničen na najmanju moguću mjeru tijekom razdoblja od 1 sata prije uzimanja do 8 sati nakon davanja lijeka. Liječenje bez istodobne redukcije unosa tekućine može dovesti do retencije vode i/ili hiponatremije s ili bez znakova i simptoma upozorenja (glavobolja, mučnina/povraćanje, povećanje tjelesne težine i, u ozbiljnim slučajevima, konvulzije). Sve bolesnike, i kad je primjenjivo njihove skrbnike, treba jasno upozoriti na važnost pridržavanja redukcije unosa tekućine.

Kod bolesnika starijih od 65 godina u kliničkim je studijama nađena hiponatrijemija. Stoga se kod starijih osoba ne preporučuje početak liječenja, posebice ne kod bolesnika koji boluju od drugih stanja s povećanom vjerojatnošću poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita.

Kod starijih bolesnika, bolesnika s niskom razinom natrija u serumu i bolesnika s velikim 24-satnim volumenom urina (iznad 2,8 do 3 litre) povećan je rizik hiponatremije.

Potrebno je poduzeti mjere opreza radi izbjegavanja hiponatremije, uključujući strogo pridržavanje ograničenja unosa tekućine i češće kontrole natrija u serumu u:

- slučaju istodobnog liječenja drugim lijekovima za koje je poznato da induciraju SIADH, npr. tricikličkim antidepressivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, klorpromazinom i karbamazepinom, i nekim antidijabeticima iz skupine sulfonilureja.
- slučaju istodobnog liječenja s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL).

Liječenje desmopresinom treba prekinuti za vrijeme akutnih bolesti koje su karakterizirane poremećajem ravnoteže tekućine i/ili elektrolita, kao što su sistavne infekcije, povišena temperatura, gastroenteritis.

Mjere opreza moraju se primijeniti u bolesnika s rizikom od povišenog intrakranijalnog tlaka.

Desmopresin se mora koristiti s oprezom u bolesnika s poremećajima koji izazivaju neravnotežu tekućine i/ili elektrolita i u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Minirin tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, deficijencijom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari za koje je poznato da izazivaju poremećeno lučenje ADH, npr. triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin i karbamazepin, kao i neki antidijabetici iz skupine sulfonilureja, posebice klorpropamid, mogu prouzročiti dodatni antidiuretski učinak s povećanim rizikom retencije tekućine (vidjeti dio 4.4).

Preparati NSAIL mogu prouzročiti retenciju vode/hiponatremiju (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje loperamidom može dovesti do trostrukog povećanja koncentracije desmopresina u plazmi, što može dovesti do povećanog rizika retencije vode/hiponatremije. Iako to nije ispitivano, i drugi lijekovi koji usporavaju prolaz kroz crijeva mogu imati isti učinak.

Nije vjerojatno da desmopresin interferira s lijekovima koji utječu na metabolizam u jetri, budući da nije dokazano da desmopresin podliježe značajnijem metabolizmu u jetri u *in vitro* studijama na ljudskim mikrosomima. Međutim, nisu provedene formalne studije o interakcijama *in vivo*.

Istodobno uzimanje hrane smanjuje opseg i brzinu apsorpcije desmopresina iz tableta za oko 40%. Nije opažen značajan učinak s obzirom na farmakodinamiku (stvaranje ili osmolalnost urina). Uzimanje hrane može smanjiti jačinu i trajanje antidiuretskog učinka pri niskim oralnim dozama Minirin tableta (vidjeti dio 4.2).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Podaci prikupljeni na ograničenom broju (n=53) trudnica s diabetes insipidusom izloženih Minirinu kao i podaci prikupljeni na temelju ograničenog broja (n=54) trudnica s von Willebrandovom bolešću izloženih Minirinu, ne upućuju na nuspojave desmopresina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Drugi relevantni epidemiološki podaci do sada nisu dostupni. Studije na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, razvoj embrija ili fetusa, porod ili postnatalni razvoj.

Kod trudnica je lijek potrebno propisivati s oprezom.

##### *Dojenje*

Rezultati analiza majčinog mlijeka kod dojilja koje su primale visoke doze desmopresina (300 µg intranazalno) upućuju na to da se desmopresin izlučuje u mlijeko, ali da je količina desmopresina koja se prenosi na dijete mala i vjerojatno manja od količina koje su potrebne za utjecaj na diurezu. Nije ispitano nakuplja li se desmopresin u majčinom mlijeku nakon ponovljenih doza.

##### *Plodnost*

Nisu se provela ispitivanja utjecaja na plodnost. *In vitro* analiza na modelu ljudskih kotiledona pokazala je da ne postoji transplacentalni prijenos desmopresina kod terapijskih koncentracija koje odgovaraju preporučenoj dozi.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Minirin tablete ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### *Sažetak profila sigurnosti*

Najozbiljnija nuspojava desmopresina je hiponatrijemija, koja može prouzročiti glavobolju, bolove u abdomenu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, omaglicu, konfuziju, malaksalost,

oštećenje pamćenja, vrtoglavicu, padove te u teškim slučajevima, konvulzije i komu. U većine odraslih bolesnika liječenih zbog nikturije koji su razvili hiponatrijemiju niska razina natrija u serumu nastupila je nakon tri dana liječenja. U odraslih se rizik od hiponatrijemije povećava s povećanjem doze desmopresina i taj se rizik pokazao izrazitijim u žena.

U odraslih je bolesnika najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja bila glavobolja (12%). Druge česte nuspojave bile su hiponatrijemija (6%), omaglica (3%), hipertenzija (2%) i probavni poremećaji (mučnina [4%], povraćanje [1%], bolovi u abdomenu [3%], proljev [2%] i konstipacija [1%]). Manje je često bio zabilježen utjecaj na obrazac spavanja/razinu svijesti, što se manifestiralo npr. nesanicom (0,96%), pospanošću (0,4%) ili astenijom (0,06%).

Anafilaktičke reakcije nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja, ali zaprimljene su spontane prijave.

U djece je najčešće zabilježena nuspojava tijekom liječenja bila glavobolja (1%), a manje često psihijatrijski poremećaji (afektivna labilnost [0,1%], agresivnost [0,1%], anksioznost [0,05%]), promjene raspoloženja [0,05%], noćne more [0,05%]), koji su se općenito povukli nakon prekida liječenja, te probavni poremećaji (bolovi u trbuhu [0,65%], mučnina [0,35%], povraćanje [0,2%] i proljev [0,15%]).

Anafilaktičke reakcije nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja, ali zaprimljene su spontane prijave.

#### Tablični prikaz nuspojava

Kategorije za MedDRA prikaz učestalosti nuspojava:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Odrasli:

Tablica se temelji na učestalosti nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima oralno primijenjenog desmopresina u odraslih bolesnika liječenih zbog nikturije (N=1557) i nuspojava zabilježenih u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet kod primjene za sve indikacije u odraslih (uključujući centralni dijabetes insipidus). Nuspojave primijećene samo u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet navedene su u stupcu s nepoznatom učestalošću („Nepoznato“).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija*, hipokalijemija			Dehidracija**, Hipernatrijemija**
Psihijatrijski poremećaji			Nesаница	Stanje smetenosti*	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja*	Omaglica*	Somnolencija, parestezije		Konvulzije*, Astenija**, Koma*
Poremećaji oka			Oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica*		
Srčani poremećaji			Palpitacije		
Krvožilni		Hipertenzija	Ortostatska		

<i>poremećaji</i>			hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			Dispneja		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Mučnina*, bolovi u abdomenu*, proljev, konstipacija, povraćanje*	Dispepsija, vjetrovi, nadutost i distenzija		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Znojenje, svrbež, osip, urtikarija	Alergijski dermatitis	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Spazmi mišića, mialgija		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnih putova</i>		Simptomi mokraćnog mjehura i uretre			
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Edem, umor	Malaksalost*, bol u prsištu, bolest slična gripi		
<i>Pretrage</i>			Povećanje tjelesne težine*, povišeni jetreni enzimi		

\*Hiponatrijemija može prouzročiti glavobolju, bolove u abdomenu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, omaglicu, konfuziju, malaksalost, oštećenje pamćenja, vrtoglavicu, padove, te u teškim slučajevima konvulzije i komu.

\*\*Primijećeno samo uz indikaciju centralni dijabetes insipidus.

### Djeca i adolescenti:

Tablica se temelji na učestalosti nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima peroralno primijenjenog desmopresina u djece i adolescenata liječenih zbog primarne noćne enureze (N=1923). Nuspojave primijećene samo u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet dodane su stupac s nepoznatom učestalošću („Nepoznato“).

<i>MedDRA klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					Anafilaktičke reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>					Hiponatrijemija*
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>			Afektivna labilnost**, agresivnost***	Simptomi anksioznosti, noćne more****, promjene raspoloženja****, razdražljivost	Poremećeno ponašanje, emocionalni poremećaj, depresija, halucinacije, nesanica
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Glavobolja*		Somnolencija	Poremećaj pozornosti, psihomotorička hiperaktivnost,

					konvulzije*
<i>Krvožilni poremećaji</i>				Hipertenzija	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>					Epistaksa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			Bolovi u abdomenu*, mučnina*, povraćanje*, proljev		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					Osip, alergijski dermatitis, znojenje, urtikarija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva</i>			Simptomi mokraćnog mjehura i uretre		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			Periferni edemi, umor		

\*Hiponatrijemija može prouzročiti glavobolju, bolove u abdomenu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, omaglicu, konfuziju, malaksalost, narušenost pamćenja, vrtoglavicu, padove, i u teškim slučajevima konvulzije i komu

\*\*Prijavljene jednakom učestalošću u djece i adolescenata (u dobi od <18 godina) u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

\*\*\*Prijavljene gotovo isključivo u djece i adolescenata (u dobi od <18 godina) u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

\*\*\*\*Prijavljene prvenstveno u djece (<12 godina) u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

#### *Opis izabranih nuspojava*

Najozbiljnija nuspojava desmopresina je hiponatrijemija, koja može prouzročiti glavobolju, bolove u abdomenu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, omaglicu, konfuziju, malaksalost, oštećenje pamćenja, vrtoglavicu, padove te, u teškim slučajevima, konvulzije i komu. Uzrok potencijalne hiponatrijemije je očekivani antidiuretski učinak. Hiponatrijemija je reverzibilna i njezin je nastanak u djece često povezan s promjenama u dnevnoj rutini koje utječu na unos tekućine i/ili perspiraciju. U većine odraslih ispitanika liječenih zbog nikturije koji su imali sniženu razinu natrija u serumu, to je sniženje nastupilo tijekom prvih nekoliko dana liječenja ili nakon povećanja doze. U djece, kao i u odraslih, posebna se pozornost mora posvetiti mjerama opreza navedenima u dijelu 4.4.

#### *Druge posebne populacije*

Stariji bolesnici i bolesnici s razinom serumskog natrija u nižem rasponu normalnih vrijednosti mogu imati povećan rizik od razvoja hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranje Minirin tabletama dovodi do produljenog trajanja djelovanja uz povećan rizik od zadržavanja vode i hiponatrijemije.

### Liječenje

Premda liječenje hiponatrijemije mora biti prilagođeno pojedinom bolesniku, mogu se dati sljedeće opće preporuke: obustaviti liječenje desmopresinom i uvesti mjere ograničenog unosa tekućine te, po potrebi, simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hormoni stražnjeg režnja hipofize; vazopresin i analozi  
ATK oznaka: H01BA02

Minirin sadrži desmopresin, strukturni analog prirodnog hormona hipofize, arginin-vazopresina. Razlika se sastoji u tome što je amino-skupina u cisteinu uklonjena, dok je L-arginin zamijenjen D-argininom. Navedeno je rezultiralo značajno dužim trajanjem učinka, te potpunim nedostatkom presornog učinka kod doza u kliničkoj primjeni. Antidiuretsko djelovanje može se očekivati 6 do 14 sati nakon peroralne primjene desmopresina.

Kliničke studije s tabletama desmopresina u liječenju nikturije pokazale su sljedeće:

- Postignuto je najmanje 50%-tno smanjenje srednje vrijednosti broja noćnog mokrenja kod 39% bolesnika na desmopresinu, u usporedbi s 5% bolesnika na placebo (p<0,0001).
- Srednja vrijednost broja mokrenja po noći smanjena je za 44% na desmopresinu, u usporedbi s 15% na placebo (p<0,0001).
- Medijan trajanja prvog nesmetanog razdoblja spavanja povećao se za 64% na desmopresinu, u usporedbi s 20% na placebo (<0,0001).
- Srednja vrijednost trajanja prvog nesmetanog razdoblja spavanja povećala se za 2 sata na desmopresinu, u usporedbi s 31 minutom na placebo (p<0,0001).

Učinak liječenja individualno određenom oralnom dozom desmopresina između 0,1 mg i 0,4 mg tijekom 3 tjedna u usporedbi s placebo (sažeti podaci).

Varijabla	Desmopresin		Placebo		Statistička značajnost vs. placebo
	Prosječna početna vrijednost	Prosječna vrijednost tijekom 3 tjedna liječenja	Prosječna početna vrijednost	Prosječna vrijednost tijekom 3 tjedna liječenja	
Broj noćnih mokrenja	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	p<0,0001
Brzina noćne diureze (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	p<0,0001
Trajanje prvog neprekinutog sna (minute)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0,0001

Osam posto bolesnika prekinulo je liječenje u fazi titracije doze desmopresina zbog nuspojava, a 2% u daljnjoj dvostruko slijepoj fazi (0,63% onih koji su primali desmopresin nasuprot 1,45% onih koji su primali placebo).



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost Minirin tableta je 0,16% uz SD od 0,17%. Prosječna maksimalna koncentracija u plazmi postiže se u roku od 2 sata.

Istodobno uzimanje hrane smanjuje brzinu i opseg apsorpcije za 40%.

### Distribucija

Raspodjelu desmopresina najbolje opisuje model raspodjele u dva odjeljka uz volumen raspodjele tijekom faze eliminacije od 0,3-0,5 l/kg. Desmopresin ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

### Biotransformacija

Metabolizam desmopresina *in vivo* nije se ispitivao. *In vitro* ispitivanja metabolizma desmopresina na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da citokrom P450 u jetri ne metabolizira značajne količine desmopresina. Stoga vjerojatno neće doći do metabolizma desmopresina *in vivo* putem citokroma P450 u ljudskoj jetri. Učinak desmopresina na farmakokinetiku drugih lijekova vjerojatno će biti minimalan, zbog toga što ne postoji inhibicija sustava citokroma P450 koji metabolizira lijekove.

### Eliminacija

Izračunalo se da je ukupni klirens desmopresina 7,6 l/hr. Procijenilo se da je terminalni poluvijek desmopresina 2,8 sati. U zdravih ispitanika frakcija koja se izlučuje u neizmijenjenom obliku iznosila je 52% (44%-60%).

### Linearnost/nelinearnost

Niti jedan farmakokinetički parametar desmopresina ne pokazuje znakove nelinearnosti.

### *Značajke u posebnim skupinama bolesnika*

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ovisno o stupnju oštećenja funkcije bubrega, AUC i poluvijek povećavali su se s težinom oštećenja funkcije bubrega. Desmopresin je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja.

#### *Djeca*

Populacijska farmakokinetika Minirin tableta ispitana je u djece s primarnom noćnom enurezom i nije pokazala da postoji značajna razlika u odnosu na odrasle.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i reproduktivske toksičnosti nisu pokazali da postoji poseban rizik za ljude.

Nisu se provela ispitivanja kancerogenosti desmopresina, zato što je vrlo sličan peptidnom hormonu koji se prirodno stvara u tijelu.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat,

krumpirov škrob,  
povidon,  
magnezijev stearat.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Kapsula sa sredstvom za sušenje ne smije se odvajati od čepa.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 tableta u plastičnoj bočici.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Ne postoje posebne upute.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ferring GmbH  
Wittland 11, 24109 Kiel  
Njemačka

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-296074331

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09.12.2004./30.11.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Siječanj, 2016.