

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Minirin 10 mikrograma po potisku, sprej za nos

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 potisak spreja za nos (0,1 ml) sadrži 10 mikrograma desmopresinacetata što odgovara 8,9 mikrograma desmopresina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedan potisak spreja za nos (0,1 ml) sadrži 0,01 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Minirin sprej za nos je indiciran za liječenje centralnog dijabetes insipidusa.

Minirin sprej za nos je indiciran za testiranje renalne sposobnosti koncentracije.

4.2 Doziranje i način primjene

Općenito

Minirin sprej treba koristiti samo kod bolesnika kod kojih se ne mogu koristiti oralni pripravci, te je uvijek potrebno započeti s najnižom dozom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

U pojedinim indikacijama

Centralni dijabetes insipidus: Doziranje se određuje individualno nakon testiranja.

Normalna doza iznosi:

- za odrasle 10-20 µg (1 do 2 potiska) 1-2 puta dnevno,

- za djecu 5-10 µg 1-2 puta dnevno. Doze manje od 10 µg ne mogu se postići Minirin 10 mikrograma po potisku sprejem za nos.

U slučaju pojave znakova retencije vode/hiponatrijemije, potrebno je privremeno prekinuti liječenje i prilagoditi dozu.

Potrebno je ograničiti uzimanje tekućine. Ako se razviju znakovi zadržavanja vode i/ili hiponatrijemije (glavobolja, mučnina, povraćanje, povećanje težine i u teškim slučajevima konvulzije), liječenje treba biti prekinuto dok se pacijent ne oporavi. Uzimanje tekućine treba biti strogo ograničeno kada se liječenje ponovo uvodi (vidjeti dio 4.4).

Dijagnostička primjena: Za testiranje renalne sposobnosti koncentracije normalna doza iznosi:

- za odrasle 40 µg (4 potiska),
- za djecu stariju od 1 godine 20 µg (2 potiska)
- za djecu mlađu od 1 godine 10 µg (1 potisak).

Urin sakupljen unutar jednog sata nakon primjene Minirin spreja za nos se odbacuje. Tijekom sljedećih 8 sati sakupljaju se 2 uzorka urina radi testiranja osmolaliteta. Potrebno je provesti restrikciju unosa tekućine (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici sa niskom serumskom razinom natrija u normalnom rasponu mogu imati povećan rizik za razvoj hiponatremije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, liječenje Minirinom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

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

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Indikacija i doziranje navedeni su u tekstu iznad. Primjena Minirin spreja mora biti provedena pod nadzorom odraslih s ciljem kontrole doze.

Način primjene

Za primjenu u nos.

Kada je potrebno upotrijebiti više potisaka, potisne se naizmjenice u svaku nosnicu. Vidjeti upute za upotrebu u dijelu 6.5 i 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Minirin 10 mikrograma po potisku sprej za nos se ne smije upotrijebiti kod:

- habitualne ili psihogene polidipsije (stvaranje urina prelazi 40 ml/kg u 24 sata)
- sindrom neprikladnog lučenja ADH (SIADH)
- od ranije postojeća hiponatremija
- od ranije postojeća ili suspektna srčana dekompenzacija i druga stanja koja zahtijevaju diuretike
- umjereni do teškog bubrežnog oštećenja (kreatin klirens manji od 50 ml/min)
- preosjetljivost na desmopresin ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Minirin je potrebno primijeniti s oprezom:

- kod liječenja male djece i starijih pacijenata
- kod disbalansa tekućine i/ili elektrolita
- kod slučajeva gdje postoji rizik od povišenog intrakranijalnog tlaka.

Minirin sprej za nos se smije upotrebljavati samo onda kada je primjena oralnih oblika neprikladna.

Preporuka za propisivanje Minirin spreja za nos:

- potrebno je započeti s najnižom dozom

- potrebno je osigurati poštivanje ograničenja unosa tekućina
- dozu je potrebno povećavati postupno, s oprezom
- primjena u djece mora biti pod nadzorom odraslih kako bi se osiguralo točno doziranje.

Sve bolesnike i, kad je to primjenjivo, njihove skrbnike, valja jasno upozoriti na važnost pridržavanja ograničenog unosa tekućine.

Dodatno za testiranje sposobnosti renalne koncentracije:

Kod primjene u dijagnostičke svrhe unos tekućine treba ograničiti na maksimalno 0,5 l, i to isključivo radi utaživanja žeđi tijekom razdoblja od jednog sata prije i 8 sati nakon davanja. Testiranje sposobnosti renalne koncentracije kod djece mlađe od godinu dana smije se izvoditi samo u bolnici i pod strogim nadzorom.

Mjere opreza

Prije početka liječenja potrebno je isključiti prisutnost teškog poremećaja funkcije mokraćnog mjehura i opstrukcije mokraćne cijevi.

Djeca, stariji bolesnici i bolesnici s razinom serumskog natrija u nižem rasponu normalnih vrijednosti mogu imati povećan rizik od hiponatrijemije. Liječenje desmopresinom treba se prekinuti ili pažljivo prilagoditi za vrijeme akutnih bolesti koje su karakterizirane poremećajem ravnoteže tekućine i/ili elektrolita (kao što su sustavne infekcije, povišena temperatura, gastroenteritis).

U bolesnika s rizikom od povišenog intrakranijalnog tlaka potrebne su mjere opreza.

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.

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

- slučaju istovremenog liječenja drugim lijekovima za koje je poznato da induciraju SIADH, npr. tricikličkim antidepressivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, klorpromazinom i karbamazepinom,
- slučaju istovremenog liječenja s NSAIL.

Liječenje bez prateće redukcije unosa tekućine može dovesti do retencije vode i/ili hiponatremije (glavobolja, mučnina/povraćanje, povećanje tjelesne težine i, u teškim slučajevima, konvulzije). 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.

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

Postoje dokazi iz postmarketinških podataka koji povezuju pojavljivanje teške hiponatrijemije i upotrebe formulacije spreja za nos kod liječenja centralnog dijabetes insipidusa.

Zbog prisutnosti benzalkonijevog klorida Minirin sprej za nos može izazvati bronhospazam.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Tvari za koje se zna da izazivaju SIADH, npr., triciklički antidepressivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin i karbamazepin, kao i neki antidijabetici iz skupine sulfonilureje, osobito klorpropamid, mogu imati aditivni antidiuretski učinak, koji dovodi do

povećanog rizika od zadržavanja vode/hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4). Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi mogu dovesti do retencije vode i/ili hiponatremije, vidjeti odjeljak 4.4.

Nije vjerojatno da će desmopresin ulaziti u interakcije s drugim lijekovima koji utječu na jetreni metabolizam, budući da su *in vitro* ispitivanja na ljudskim mikrosomima pokazala da se desmopresin ne metabolizira u jetri u značajnoj mjeri. Međutim, službena *in vivo* ispitivanja nisu provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci na ograničenom broju (n=53) trudnica liječenih zbog sa diabetes insipidusa, kao i podaci na trudnicama sa komplikacijama krvarenja (n=216) ne upućuju na nuspojave desmopresina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodenčeta. 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 Minirin 10 mikrograma po potisku sprej za nos potrebno primjenjivati s oprezom. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala klinički značajne učinke niti na roditelje niti na potomke. *In vitro* analiza na modelu ljudskih kotiledona pokazala je da ne postoji transplacentalni prijenos desmopresina kod terapijskih koncentracija koje odgovaraju preporučenoj dozi.

Dojenje

Rezultati analiza mlijeka kod dojilja koje su primale visoke doze desmopresina (300 µg intranazalno) upućuju na to da je količina desmopresina koja se može prenijeti na dijete značajno manja od količine koja je potrebna za utjecaj na diurezu.

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 sprej ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najozbiljnija nuspojava desmopresina je hiponatrijemija, koja može prouzročiti glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjeni serumski natrij, povećanje tjelesne težine, slabost, bol u abdomenu, grčeve mišića, omaglicu, konfuziju, smanjenu svijest te u teškim slučajevima, konvulzije i komu.

Većina ostalih događaja se iskazuju kao neozbiljni.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su kongestija nosa (27%), visoka tjelesna temperatura (15%), i rinitis (12%). Druge česte nuspojave bile su glavobolja (9%), infekcija gornjih dišnih puteva (9%), gastroenteritis (7%), bolovi u abdomenu (5%). Anafilaktičke reakcije nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, ali spontana izvješća su bila primljena.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica se temelji na učestalosti nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima sa nazalnim Minirinom u djece i odraslih bolesnika liječenih zbog centralnog dijabetes insipidus, primarne noćne

enureze te testiranje renalne funkcije kod djece (N=745), kombiniranim s praćenjem lijeka nakon stavljanja u promet kod primjene za sve indikacije. Nuspojave primijećene samo u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u stupcu s nepoznom učestalošću („Nepoznato“).

Kategorije prema MedDRA prikazu 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)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte	Česte	Manje česte	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hiponatremija	Dehidracija***
Psijihijatrijski poremećaji		Nesanica, labilnost**, noćne more**, nervoza**, agresija**		Stanje smetenosti*
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja*		Konvulzije*, koma*, omaglica*, somnolencija
Krvožilni poremećaji				Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Nazalna kongestija, rinitis	Epistaksa, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava**		Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji		Gastroenteritis, mučnina*, bol u abdomenu*	Povraćanje*	Proljevo
Poremećaji kože i subkutanog tkiva				Svrbež, osip, urtikarija
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva				Grčevi u mišićima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Umor*, periferni edem*, bol u prsištu, zimica
Pretrage	Povećanje tjelesne temperature**			Povećanje tjelesne težine*

*Primjećene u vezi s hiponatrijemijom.

** Primjećene primarno kod djece i adolescenata.

***Primjećene samo uz indikaciju centralnog dijabetes insipidusa.

Opis izabranih nuspojava

Najozbiljnija nuspojava desmopresina je hiponatrijemija, a u težim slučajevima i komplikacije hiponatrijemije, kao što su npr. konvulzije i koma. Uzrok potencijalne hiponatrijemije je očekivani antidiuretski učinak.

Pedijatrijska populacija

Hiponatrijemija je povratna te se kod djece to često vidi s promjenama u dnevnim rutinama koje utječu na unos tekućine i/ili znojenje. Posebnu pozornost u djece treba obratiti na mjere opreza navedene u dijelu 4.4.

Druge posebne populacije

Djeca, 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

Toksičnost

Čak i normalne doze mogu uzrokovati intoksikaciju vodom (hiponatrijemiju) u kombinaciji sa značajnim unosom tekućine. Doze koje prelaze 0,3 µg/kg i.v. i 2,4 µg/kg intranazalno su u kombinaciji s uzimanjem tekućine uzrokovale hiponatremiju i konvulzije kod djece i odraslih. S druge strane, 40 µg intranazalno kod 5-mjesečnog djeteta i 80 µg intranazalno kod 5-godišnjaka nisu doveli do simptoma. 4 µg koji su primijenjeni parenteralno kod novorođenčeta uzrokovali su oliguriju i porast tjelesne težine.

Simptomi

Isti simptomi kao kod hiponatrijemije. Glavobolja, mučnina, retencija tekućine, hiponatremija, oligurija, konvulzije i edem pluća. Vidjeti također nuspojave opisane iznad u dijelu 4.8.

Liječenje

Predoziranje vodi produženom djelovanju s povećanim rizikom za zadržavanje tekućine i hiponatrijemiju. Liječenje mora biti individualno prilagođeno, ali se treba držati slijedećih preporuka. Hiponatrijemija se liječi prekidom uzimanja dezmodipresina i smanjivanjem unosa tekućine. Ako pacijent ima simptome, treba se primijeniti infuzija izotonične otopine natrijevog klorida. Jako zadržavanje tekućine (konvulzije i gubitak svijesti) treba liječiti furosemidom.

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 znatno duljim trajanjem učinka, čak i kod nazalne primjene, te potpunim nedostatkom presornog učinka kod doza u kliničkoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost iznosi oko 3-5%. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon otprilike jednog sata.

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 je minimalan, zbog toga što ne postoji inhibicija sustava citokroma P450 koji metabolizira lijekove.

Eliminacija

Izračunati ukupni klirens desmopresina je 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%).

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 ispitivala se 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 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu se provela ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
citratna kiselina hidrat,
natrijev hidrogenfosfat dihidrat,
benzalkonijev klorid,
pročišćena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Nakon prvog otvaranja: 2 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Minirin 10 mikrograma po potisku sprej za nos napunjen je u smeđu, staklenu bočicu zatvorenu odmjernim sustavom za raspršivanje s nastavkom za nos i zaštitnom kapicom. Lijek ne sadržava propelent. Jednim potiskom sustava za raspršivanje odmjeri se 0,1 ml otopine koja sadrži 10 mikrograma desmopresinacetata.

Pakiranje: 5 ml otopine što odgovara 50 potisaka spreja za nos.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Način primjene:

Prije prve primjene Minirin spreja potrebno je pripremiti pumpicu potiskivanjem sustava za raspršivanje 4 puta u zrak odnosno dok se ne pojavi ujednačeni mlaz spreja. Ukoliko se sprej nije upotrebljavao duže od tjedan dana potrebno je ponovno ispustiti sprej jednim potiskom, ili dok se ne postigne ujednačeni mlaz spreja.

Upute za upotrebu:

Bolesnik treba ispuhati nos prije upotrebe spreja.

1. Skine se zaštitni poklopac.
2. Potrebno je provjeriti je li kraj cijevčice uronjen u tekućinu.
3. Ispusti se sprej jednim potiskom ukoliko sprej nije upotrebljavan duže od tjedan dana.
4. Kada je postignut ujednačeni mlaz spreja, sprej daje jednu dozu svaki sljedeći put kada ga se upotrijebi.
5. Tijekom umetanja nastavka za nos direktno u nosnicu glavu je potrebno lagano zabaciti unatrag.
6. Kada je potrebno upotrijebiti višu dozu, potisne se naizmjenice u svaku nosnicu.
7. Nakon upotrebe potrebno je vratiti poklopac i pohraniti bočicu u uspravnom položaju.

Bočicu za sprej potrebno je čuvati uvijek u okomitom položaju.

Ako postoji bilo kakva sumnja oko pravilnog doziranja, sprej ne bi trebalo upotrijebiti do sljedeće prema rasporedu predviđene doze.

U male djece, primjena treba biti pod strogim nadzorom kako bi se osiguralo pravilno doziranje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring GmbH
Wittland 11, 24109 Kiel
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-794064519

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. prosinac 2004.

Datum obnove odobrenja: 30. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj, 2016.