

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
04.12.06	
разрешение за употреба № 15096-7	
707/21.11.06	Мен.

1. Наименование на лекарствения продукт

MINIRIN 0,1 mg/МИНИРИН 0,1 mg
MINIRIN 0,2 mg/ МИНИРИН 0,2 mg

2. Качествен и количествен състав

	таблетка 0,1 mg	таблетка 0,2 mg
Desmopressin acetate	0,1 mg	0,2 mg
респ. Desmopressin	0,089 mg	0,178 mg

Помощни вещества – виж 6.1

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Diabetes insipidus (Безвкусен диабет от централен произход).
Enuresis nocturna primaria (Първично нощно напикаване) - при пациенти над 5 годишна възраст с нормална способност за концентриране на урината.
Симптоматично лечение на никтурия при възрастни свързана с нощна полиурия т.е. продукцията на урина през нощта, надвишаваща капацитета на пикочния мехур.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка на Minirin таблетки е индивидуално титрувана.

Desmopressin трябва винаги да се приема по едно и също време по отношение приема на храна, тъй като приемането на храна предизвиква намаляване на резорбцията и по този начин може също да се повлияе ефектът на десмопресин, вж. т. 4.5.

Безвкусен диабет: Подходяща начална доза за деца и възрастни е 0,1 mg 3 пъти дневно. Дозировката тогава се титрува съобразно отговора на пациента. Клиничният опит досега показва, че дневната доза варира между 0,2 и 1,2 mg. За повечето пациенти 0,1-0,2 mg 3 пъти дневно е оптималният дозов режим. При появата на признаци на задържане на вода/хипонатриемия лечението трябва да се прекрати и дозировката трябва да се коригира.

Първична enuresis nocturna: Подходяща начална доза е 0,2 mg вечер. Дозата може да се повиши до 0,4 mg, ако по-ниската доза не е достатъчно ефективна. Налага се ограничаване на течностите. При появата на признаци или симптоми на задържане на вода и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло и при сериозни случаи на гърчове). лечението трябва да се спре, докато пациентът се възстанови напълно. Когато лечението налага необходимостта от стриктно ограничаване на течностите – виж раздел 4.4. Оценка на необходимостта от продължаване на лечението трябва да се направи след 3 месеца и то, поне след една седмица без лечение.



Никтурия: Препоръчваната начална доза е 0,1 mg вечер. Ако тази доза не е достатъчно ефективна след една седмица тя може да се повиши до 0,2 mg и тогава след седмица да се повиши до 0,4 mg. Налага се ограничаване на течностите.

При пациенти с никтурия трябва да се използва диаграмата честота/обем с цел диагностициране на нощната полиурия поне 2 дни и нощи преди започване на лечение. Нощната продукция на урина, надвишаваща функционалния капацитет на пикочния мехур или надвишаваща 1/3 от 24-часовата продукция на урина се разглежда като нощна полиурия.

Не се препоръчва започване на лечение при по-възрастни пациенти (над 65 години). За да се прецени лечението на тези пациенти трябва да се измери серумния натрий преди започване на лечението и 3 дни след започване или да се увеличи дозировката ако е необходимо от лекуващия лекар, вж. т. 4.4.

При появата на признаци или симптоми на задръжане на вода и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло и при сериозни случаи на гърчове) лечението трябва да се прекрати, докато пациентът се възстанови напълно. Когато лечението налага необходимостта от стриктно ограничаване на течностите – виж раздел 4.4.

Ако не се постигне задоволителен ефект в продължение на 4 седмици след прилагането на подходяща доза, то титруването на лекарството трябва да се прекрати.

4.3. Противопоказания

Хабитуална или психогенна полидипсия (продукция на урина, надвишаваща 40 ml/kg/24 h), доказана или съмнение за сърдечна недостатъчност и други състояния, изискващи лечение с диуретици, умерена и тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 50 ml/min), синдром на незадоволителна секреция на АДХ), установена хипонатриемия и свръхчувствителност към десмопресин или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с неотложна инконтиненция, органични причини за повишена честота на уриниране и никтурия (напр. доброкачествена хиперплазия на простатата, уроинфекция, камъни или тумори на пикочния мехур), полидипсия и недобре компенсиран захарен диабет трябва да се лекува специфичната причина.

При лечението на първичната enuresis nocturna и никтурия трябва да се ограничи до минимум приема на течности в периода 1 час преди приемането на вечерната доза и поне 8 часа след прилагането на продукта. Лечението без едновременно намаление на приема на течности може да доведе до задръжане на вода и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло, случаи на сериозни гърчове).

При клинични проучвания бе установена по-висока честота на случаите с хипонатриемия при пациенти над 65 години. Поради това не се препоръчва започване на лечение при по-възрастни пациенти и особено при пациенти, страдащи от други състояния, при които може да се увеличи вероятността от нарушение на баланса на течности и електролити.



По-възрастните пациенти, пациентите с ниски серумни нива на натрий и пациентите с високи обеми на денонощна диуреза (над 2,8 до 3 литра) имат повишен риск от хипонатриемия.

Предпазни мерки за избягване на хипонатриемията, включващи повишено внимание за ограничаване на течностите и по-често мониториране на серумния натрий трябва да се вземат при:

- случаи на едновременно лечение с лекарства, които са известни да стимулират секрецията на АДХ напр. трициклически антидепресанти, селективни инхибитори на серотониновия reuptake, хлорпромазин и карбамазепин
- случаи на едновременно лечение с нестероидни противовъзпалителни средства

Лечението с десмопресин трябва да се прекрати по време на остри съпътстващи заболявания като напр. системни инфекции, гастроентерит, повишена телесна температура, които се характеризират с дисбаланс на течностите и/или електролитите.

Minirin таблетки съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с Lapp дефицит на лактоза или влошена глюкозо-галактозна резорбция не трябва да вземат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Веществата за които е известно, че нарушават секрецията на АДХ напр. трициклически антидепресанти, селективни инхибитори на серотониновия reuptake, хлорпромазин и карбамазепин могат да предизвикат допълнителен антидиуретичен ефект с повишен риск от задръжане на течности – виж раздел 4.4.

Нестероидните противовъзпалителни средства могат да предизвикат задръжка на вода/ хипонатриемия – виж раздел 4.4.

Едновременното лечение с лоперамид може да доведе до трикратно увеличение на плазмената концентрация на десмопресина и това може да доведе до повишен риск от задръжка на вода/ хипонатриемия.

Едновременното лечение с диметикон може да доведе до намаляване на резорбцията на десмопресина.

Малко вероятно е десмопресина да взаимодейства с лекарства, повлияващи чернодробния метаболизъм, тъй като не е установено десмопресина да претърпява някакъв значим чернодробен метаболизъм при in vitro проучвания с човешки микросоми. In vivo проучвания за взаимодействия обаче не са провеждани.

Стандартизирана храна, съдържаща 27% мазнини и приета заедно с или 1,5 часа преди десмопресина намалява степента и скоростта на резорбция на десмопресина с около 40%. Не са наблюдавани значими промени по отношение на фармакодинамиката (продукцията на урина или осмолалитета). Не може да се изключи обаче, че при някои пациенти може да се наблюдава промяна в ефекта при едновременен прием на храна, вж. раздел 4.6.

4.6. Бременност и кърмене



Бременност

Данните от ограничен брой бременности ($n = 53$) при жени с безвкусен диабет не показват нежелани ефекти на десмопресина върху бременността или върху здравословното състояние на плода/новороденото. Засега няма други съответни епидемиологични данни. Проучвания върху експериментални животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, развитието на ембриона/плода, раждането или постнаталното развитие.

Повишено внимание трябва да се проявява, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Резултатите от анализите на кърмата на майки кърмачки, получаващи висока доза десмопресин ($300 \mu\text{g}$ интраназално) показва, че десмопресин преминава в кърмата, но количеството на десмопресин, което може да премине в детето е ниско и вероятно по-ниско от количеството необходимо за повлияване на диурезата. Не е установено дали десмопресин ще се натрупа в кърмата при прилагането му в повторни дози.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MINIRIN не повлиява способността за шофиране на моторни превозни средства и работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Лечение без едновременно намаление приема на течности може да доведе до задръжка на вода и/или хипонатриемия с или без съпровождащи предупредителни признаци и симптоми (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло, случаи на сериозни гърчове).

Първична enuresis nocturna и diabetes insipidus

Система, Орган, Клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Изолирани случаи	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки ($< 1/10\ 000$)	Хипонатриемия
Психични нарушения	Много редки ($< 1/10\ 000$)	Емоционални нарушения
Нарушения на нервната система	Чести ($> 1/100, < 1/10$)	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести ($> 1/100, < 1/10$)	Болка в корема, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки ($< 1/10,000$)	Алергични реакции кожни

Никтурия:

При клинични проучвания свързани с лечението на никтурия около 35% от пациентите са имали нежелани лекарствени реакции по време на тестване на дозата. При 8% от пациентите се е наложило прекратяване на тестването на дозата поради нежелани ефекти и при 2% от тях в последващата фаза на двойно слеп опит (0,63% с десмопресин и 1,45% с плацебо).



Система, Орган, Клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести (> 1/100, < 1/10)	Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	Чести (> 1/100, < 1/10)	Главоболие, световъртеж
Сърдечно-съдови нарушения	Чести (> 1/100, < 1/10)	Периферен оток
Нарушения на пикочните пътища	Чести (> 1/100, < 1/10)	Често-уриниране
Стомашно-чревни нарушения	Чести (> 1/100, < 1/10)	Болка в корема, гадене, сухота в устата, увеличение на телесното тегло

4.9. Предозиране

Предозирането води до удължаване на действието с повишен риск от задръжка на течности и хипонатриемия. Лечението на хипонатриемията трябва да бъде индивидуално, но могат да се дадат следните основни препоръки.

Хипонатриемията се лекува чрез спиране на лечението с десмопресин и ограничение на течностите. Ако пациента има симптоми може да се приложи под формата на венозна инфузия изотоничен или хипертоничен разтвор на натриев хлорид. Когато задръжката на течности е сериозна (гърчове и загуба на съзнание) се прилага лечение с фуросемид.

Токсичност: Дори нормални дози могат при комбиниране със значителен прием на течности да предизвикат водна интоксикация. Дози от 0,3 µg/kg i.v. и 2,4 µg/kg интраназално предизвикват хипонатриемия и гърчове при деца и възрастни. От друга страна, доза 40 µg приложена интраназално на 5-месечно бебе и 80 µg приложена интраназално на 5-годишно дете не предизвикват симптоми. Прилагането в доза 4 µg парентерално на новородени предизвиква олигурия и увеличение на телесното тегло.

Симптоми: Главоболие, гадене, задръжка на течности, хипонатриемия, олигурия, гърчове, белодробен оток.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: H01BA02 Антидиуретичен хормон, АДХ

MINIRIN съдържа десмопресин – структурен аналог на естествения хормон аргинин вазопресин. Разликата се състои в това, че аминогрупата при цистеина е отстранена и L-аргинина е заместен с D-аргинин. Това води до значително по-дълга продължителност на действие и пълна липса на пресорен ефект в клинично използваната дозировка. След оралното приложение на десмопресин антидиуретичният ефект може да се очаква да продължи 6-14 часа и повече.

Клиничните проучвания с десмопресин таблетки при лечението на никтурията показаха следното:



- намаляване поне с 50% на средния брой на нощните изпразвания бе получено при 39% от пациентите с десмопресин, в сравнение с 5% при пациентите с плацебо ($p < 0,001$).
- средният брой на нощните изпразвания се намалява с 44% при десмопресин, в сравнение с 15% при тези с плацебо ($p < 0,001$).
- средната продължителност на първия ненарушен период на сън се увеличава с 64% при десмопресин, в сравнение с 20% при плацебо ($p < 0,001$).
- ~~средната продължителност на първия ненарушен период на сън се~~ увеличава с 2 часа при десмопресин, в сравнение с 31 минути при плацебо ($p < 0,001$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на десмопресина след перорално прилагане варира между 0,08 и 0,16%. Десмопресин проявява умерена до висока интер- и интраиндивидуална вариабилност в бионаличността. Едновременната употреба на храна намалява скоростта и степента на резорбция с около 40%. Максималната плазмена концентрация се достига след 1-1,5 часа. C_{max} и AUC не се увеличават пропорционално на приложената доза. Обемът на разпределение е 0,2-0,3 l/kg. Десмопресина не преминава кръвно-мозъчната бариера. Средният полуживот на десмопресина в елиминационната фаза е средно 2-3 часа.

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че незначително количество от десмопресина се метаболизира в черния дроб. Затова е малко вероятно десмопресина да се метаболизира в черния дроб при хора.

След венозно инжектиране 45% от количеството на десмопресин се открива в урината в течение на 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма други значими предклинични данни освен тези посочени в другите части на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, Potato starch, Povidone, Magnesium stearate

6.2. Несъвместимости

Не са посочени.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява на сухо място в оригиналната опаковка при температура под 25 °C. Изсушаващата капсула не трябва да се отстранява от капачката на флакона.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Изпъкнали таблетки в HDPE флакон.



Размери на опаковката:
0,1 mg: 30 и 100 таблетки
0,2 mg: 15, 30 и 100 таблетки

6.6. Указания за употреба/манипулиране и освобождаване
Няма специални указания.

7. Притежател на разрешението за употреба
Борола ЕООД, ул. Цар Самуил 125, 1202 София, България

8. Регистрационен номер

9. Дата на разрешението за употреба/дата на подновяване
разрешението за употреба

10. Дата на редакция на текста
09/2006

