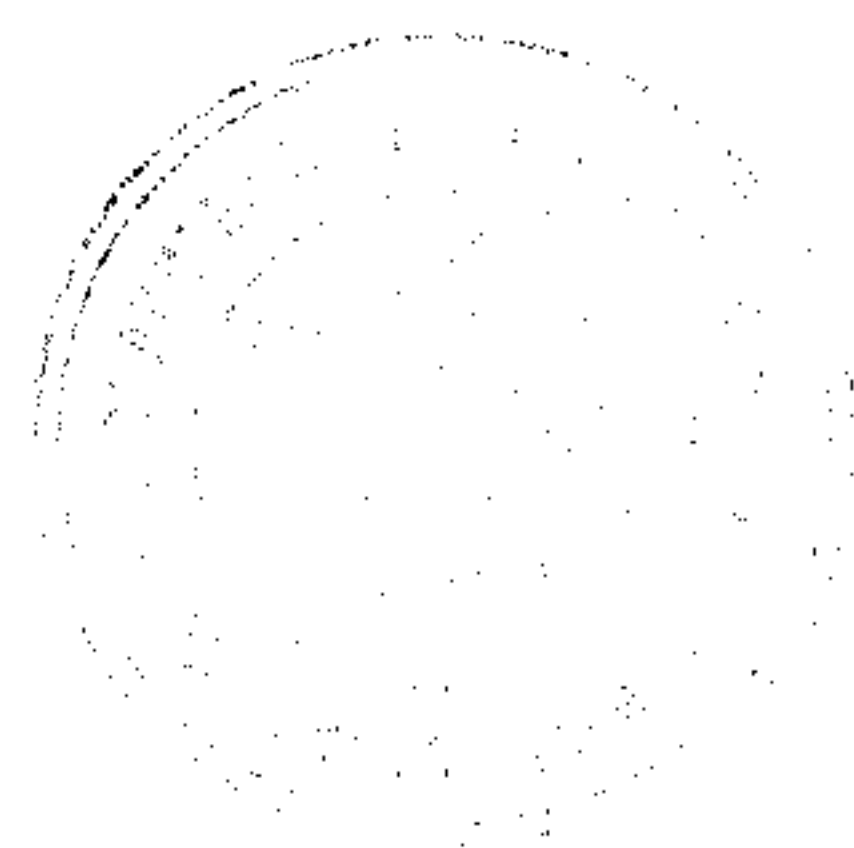
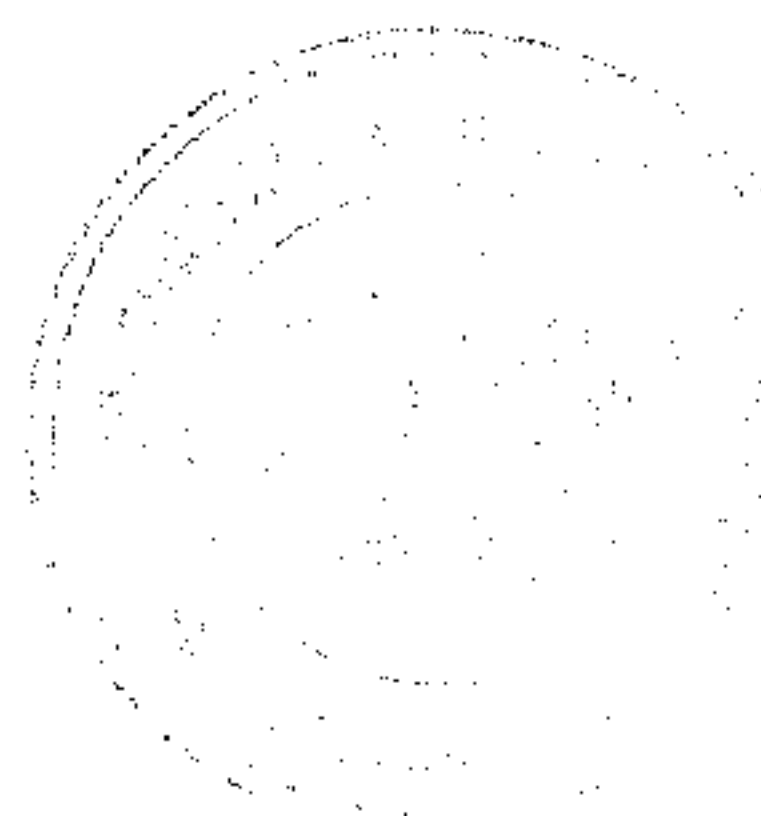


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИРАМ 0,1 mg таблетки
МИРАМ 0,2 mg таблетки

MIRAM 0,1 mg tablets
MIRAM 0,2 mg tablets

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ 11-4061-2 28.01.09 |
| Одобрено: 23.01.2009 |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

МИРАМ 0,1 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 0,1 mg десмопресинов ацетат (*desmopressin acetate*), който отговаря на 0,089 mg десмопресин (*desmopressin*).

Помощно вещество: 138,9 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

МИРАМ 0,2 mg таблетки

Всяка таблетка 0,2 mg съдържа десмопресинов ацетат (*desmopressin acetate*), който отговаря на 0,178 mg десмопресин (*desmopressin*).

Помощно вещество: 138,8 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

МИРАМ 0,1 mg таблетки:

МИРАМ 0,1 mg таблетки са бели, биконвексни, овални таблетки с гравирани надпис "D", делителна черта и "0,1" от едната страна на таблетката и гладки от другата.

МИРАМ 0,2 mg таблетки:

МИРАМ 0,2 mg таблетки са бели, биконвексни, овални таблетки с гравирани надпис "D", делителна черта и "0,2" от едната страна на таблетката и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таблетките МИРАМ са предназначени за:

- Лечение на вазопресин-зависим безвкусен диабет с централен произход
- Лечение на първично нощно напикаване (*enuresis nocturna*) (над 5-годишна възраст). Лечение на нощно напикаване трябва да се провежда след като бъде изключена органична причина. Предпочитат се не-медикаментозните методи на лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно преглъщане, а не за разделяне на таблетката на две равни дози. Таблетките МИРАМ не трябва да се приемат с храна.

Вазопресин-чувствителен безвкусен диабет от централен произход

Дозата трябва да бъде определена индивидуално. Подходяща начална доза както за деца, така и за възрастни е една таблетка МИРАМ от 0,1 mg три пъти дневно. Може да се наложи повишаване или намаляване на дозата, или на честотата на прилагането ѝ. Клиничният опит е показал, че дневната доза може да варира между 0,2 mg и 1,2 mg. Като цяло, добър контрол на полиурията се получава посредством дозова схема от една таблетка МИРАМ 0,1 mg или 0,2 mg три пъти дневно.

МИРАМ таблетки са предназначени за случаи, когато назалното приложение е неефикасно или невъзможно.

Нощно напикаване при деца над 5 годишна възраст

Дозата трябва да бъде индивидуално определена.

Подходяща начална доза е 0,2 mg преди лягане. Дозата може да бъде повишена до 0,4 mg, ако най-ниската доза не е достатъчно ефикасна.

Приемът на течности 1 час преди и до 8 часа след приложението на дезмопресин, трябва да бъде ограничен до възможния минимум и само за задоволяване на жаждата, за да се усили антидиуретичния ефект и да се избегне хиперхидратация (вж. точка 4.4).

При появата на признаци и симптоми на задържане на вода и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло и в тежки случаи – конвулсии), лечението трябва да бъде преустановено, докато пациентът се възстанови напълно. Наблюдаващият специалист трябва да вземе решение дали да продължи лечението при този пациент или да го спре. Ако лечението бъде продължено, е необходимо строго ограничение на приетите течности, виж точка 4.4. МИРАМ таблетки са предназначени за лечение в продължение на не повече от 3 месеца. Оценка на необходимостта от продължение на лечението трябва да бъде направена след поне една седмица без лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дезмопресин или някое от помощните вещества
- Хабитуална или психогенна полидипсия
- Анамнеза за сърдечна недостатъчност, доказана сърдечна недостатъчност, подозирана сърдечна недостатъчност или други състояния, които изискват употребата на диуретици (вж. също точка 4.4). Сърдечната недостатъчност представлява нарушение на помпената функция на сърцето, за което се налага медикаментозно лечение
- Умерена или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min)
- Хипонатриемия или предразположение към хипонатриемия
- Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Усещането за жажда като цяло автоматично се потиска с подходящо лечение, с таблетки дезмопресин ацетат. Въпреки това, съществува известен риск от задържане на вода, а в тежките случаи и на водна интоксикация (свръххидратация с хипонатриемия), ако се пият твърде много течности по време на лечението с МИРАМ таблетки. Затова се препоръчва тази опасност да бъде посочена на пациентите и главно на пациентите в старческа възраст и родителите на малки деца.

При наличие на придружаващи заболявания

Особено внимание трябва да се обърне на приема на течности при пациенти с нарушен воден и/или електролитен баланс (например при състояния като системна инфекция, треска или Синдром на неадекватна секреция на АДХ), както и при пациенти с риск от повишено вътречерепно налягане. Задръжката на течност може да бъде мониторирана по прост метод, чрез измерване телесното тегло на пациента, или чрез определяне на плазмения натрий, или плазмения осмолалитет.

Антидиуретичният ефект на МИРАМ таблетки е по-слабо изразен от обичайно при хронични бъбречни заболявания.

При пациенти с кистична фиброза, МИРАМ таблетки трябва да се използват предпазливо и дозата да се определя въз основа на плазмения осмолалитет.

При едновременна употреба с други лекарствени продукти

Рискът от водна интоксикация се повишава при едновременната употреба на съединения, които могат да освободят вазопресин (АДХ), като трициклични антидепресанти, селективни блокери на захващането на серотонин, хлорпромазин и карбамазепин.

При едновременната употреба на НСПВС, трябва да се имат предвид предпазните мерки за предотвратяване на хипонатриемия.

С нощно напикаване

При лечението на нощно напикаване, приемът на течности трябва да бъде ограничен до минимум в периода вечер 1 час преди приемането на дозата до следващата сутрин (поне 8 часа), след приема на МИРАМ таблетки. Затова е препоръчително през този период пиенето да става само при жажда. Лечението трябва да бъде оценявано на всеки три месеца, за да се определи дали все още има необходимост от терапия. Това може да се осъществи посредством интерполиране на една седмица без лечение. МИРАМ таблетки не могат да се използват за това показание при деца под 5 годишна възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

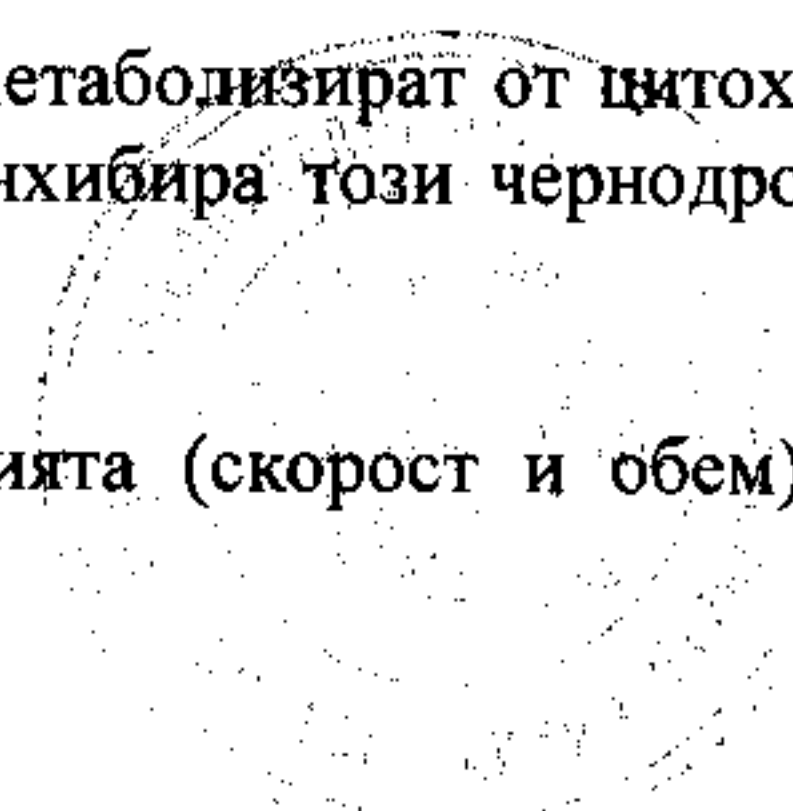
Било е съобщено за усилен (но не и удължен) ефект на дезмопресинов ацетат, при съпътстваща терапия с индометацин. Трябва да се има предвид факта, че може да се наложи корекция на дозата на МИРАМ таблетки, при едновременна употреба на тези два лекарствени продукта, както и при комбинацията с други НСПВС. Това се дължи на възможността НСПВС да предизвикват ретенция на вода/хипонатриемия (вж. също точка 4.4).

Лекарства, за които е известно, че нарушават секрецията на АДХ (като трициклични антидепресанти, селективни блокери на обратното захващане на серотонин, хлорпромазин и карбамазепин), могат да предизвикат допълнителен антидиуретичен ефект, което да доведе до по-висок риск от ретенция на вода/хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на лоперамид може да доведе до трикратно, до четирикратно повишаване на концентрацията на дезмопресин, което води до повишен риск от задържане на вода/хипонатриемия.

Малко вероятно е дезмопресин да взаимодейства с лекарства, които се метаболлизират от цитохром Р450, тъй като проучванията *in vitro* са показали, че дезмопресин не инхибира този чернодробен ензим. Все пак официални *in vivo* проучвания не са провеждани.

Стандартизирана храна с 27% мазнини значително понижава абсорбцията (скорост и обем) на дезмопресин (вж. точка 5.2).



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данните от ограничен брой бременности (n=53) при жени с безвкусен диабет, показват редки случаи на малформации при деца родени от бременност, през която е прилагана терапията. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или пост-наталното развитие. Необходима е предпазливост, когато се предписва на бременни жени. Поради повишения риск от пре-еклампсия се препоръчва мониториране на артериалното налягане.

Кърмене

Резултатите от анализите на кърмата на майки кърмачки, получаващи високи дози дезмопресин (300 микрограма интраназално) са показали, че количеството дезмопресин, което може да премине в детето е значително по-малко от необходимото, за да повлияе диурезата.

Да се прилага на бременни и кърмещи жени, само след внимателна преценка на предимствата и недостатъците.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт се счита за безопасен въз основа на неговия фармакологичен профил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на нервната система

Чести (10% или по-малко, но повече от 1%)

Главоболие.

Стомашно-чревни нарушения

Чести (10% или по-малко, но повече от 1%)

Коремна болка и гадене.

Лечението без едновременно намаляване приема на течност, може да доведе до задръжка на вода/хипонатриемия със съответните симптоми (главоболие, гадене/повръщане, ниски серумни нива на натрий, повишаване на телесното тегло и в тежки случаи гърчове).

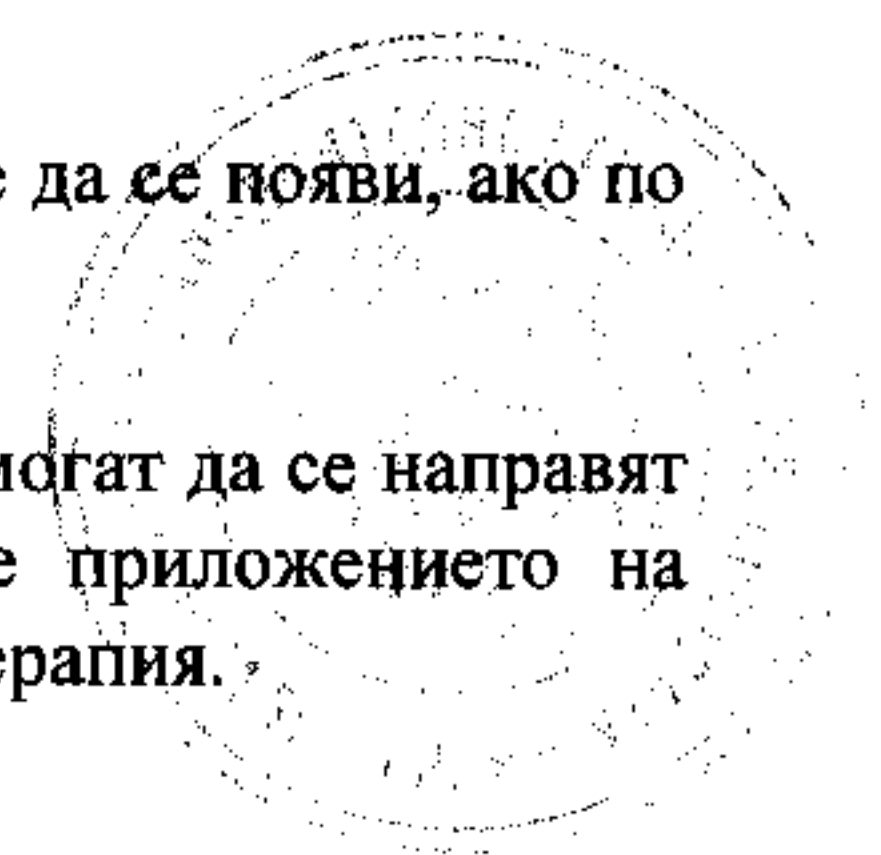
Пост-маркетингов опит

- При деца има много редки съобщения за случаи на емоционални нарушения
- Съобщени са изолирани случаи на алергични кожни реакции и по-тежки генерализирани алергични реакции.

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до водна интоксикация. Хиперхидратацията може да се появи, ако по време на терапията се приеме много голямо количество вода (вж. точка 4.4).

Въпреки, че лечението на хипонатриемията трябва да бъде индивидуализирано, могат да се направят следните общи препоръки. Хипонатриемията се лекува посредством спиране приложението на дезмопресин, ограничаване на течностите и ако е необходимо – симптоматична терапия.



Антидиуретичният ефект може да продължи дълъг период от време в случаи на предозиране, така че трябва да се имат предвид повишени взаимодействия с лекарства, които се екскретират през бъбреците.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вазопресин и аналози

АТС код: N01BA02

МИРАМ таблетки съдържат дезмопресин, който е синтетичен, структурен аналог на естествения хормон, секретирани от задния дял на хипофизата – аргинин-вазопресин.

Структурните разлики с вазопресин водят до значително повишаване на антидиуретичния ефект, докато вазопресорния ефект е значително редуциран. Освен това, продължителността на действие на антидиуретичния ефект е значително удължен. Дезмопресин е мощна активна субстанция с EC_{50} от 1,6 $\mu\text{g/ml}$ по отношение на антидиуретичния ефект. След перорално приложение може да се очаква продължителност на действието от 6 до 14 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дезмопресин може да бъде открит в плазмата 15-30 минути след перорално приложение.

Максималната плазмена концентрация се достига средно след 1,5 часа. МИРАМ таблетки притежават бионаличност от около 0,1-0,16%. Плазмените концентрации на дезмопресин след перорално приложение на единична доза от 2 x 0,2 mg таблетки МИРАМ, в проучване на здрави индивиди са били по-високи от 1 $\mu\text{g/ml}$ в рамките на 14 часа след приложението в 50% от включените в проучването индивиди.

Едновременната употреба на храна забавя скоростта и степента на абсорбция на дезмопресин с приблизително 40%.

Обемът на разпределение на дезмопресин е сравнително малък, а именно 0,2 l/kg телесно тегло, което подсказва, че този пептид сам по себе си не се разпространява в интрацелуларния компартмент. Доказано е, че дезмопресин не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Дезмопресин се метаболизира незначително в *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозомни препарати, така че чернодробен метаболизъм *in vivo* при хора на практика не съществува.

Шестдесет и пет процента от абсорбирания дезмопресин се елиминират през бъбреците в рамките на 24 часа след перорална доза. Плазменият елиминационен полу-живот на дезмопресин варира от 1,5 до 3,5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

В плъхове с дневна доза от 47,4 $\mu\text{g/kg}$ телесно тегло, т.е. при експозиция считана за много над максималната доза, при хора е установено увреждане на бъбречната функция с повишаване на серумния креатинин, както и хиалинна дегенерация на тубулния епител. Уврежданията са били обратими след преустановяване лечението с дезмопресин. Проучвания върху карциногенните свойства не са налични.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
Прежелатинизирано нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C, в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистери: ОРА/Alu/PVC-Алуминий.

Бутилки: 30 ml бели, непрозрачни, полиетиленови бутилки и бели, непрозрачни, полипропиленови капачки с десикант и защитено от деца отваряне.

Размер на опаковката:

МИРАМ 0,1 mg таблетки:

7, 15, 30, 50 (болнична опаковка), 60, 90 и 100 таблетки.

МИРАМ 0,2 mg таблетки:

15, 30, 50 (болнична опаковка), 60, 90, 100 и 200 (2 x 100) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД

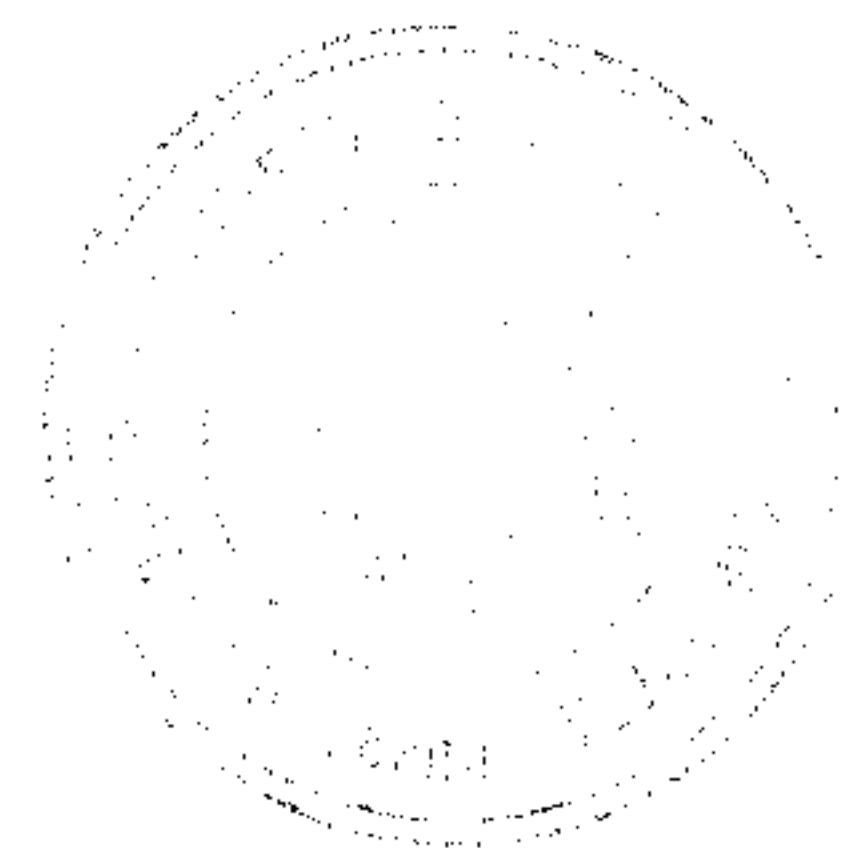
ул. Н.В. Гогол 15, ет. 1

1124 София

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

