

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Minirin 60 mikrog, 120 mikrog ja 240 mikrog tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Minirin 60 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 60 mikrog desmopressiiniä.

Minirin 120 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 120 mikrog desmopressiiniä.

Minirin 240 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 240 mikrog desmopressiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Valmisteen kuvaus:

Minirin 60 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on tipan muotoinen kuvio.

Minirin 120 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on kahden tipan muotoinen kuvio.

Minirin 240 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on kolmen tipan muotoinen kuvio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sentraalinen diabetes insipidus.

Lasten primaarinen yökastelu 5-vuotiaasta lähtien potilailla, joiden virtsaneritys on normaali. Ellei tehoa havaita yhden kuukauden aikana, lääkehoito lopetetaan ja voidaan aloittaa puolen vuoden kuluttua uudelleen.

Nokturian oireenmukainen hoito aikuisilla, joilla virtsaneritys yöaikaan on runsasta (yöllinen polyuria) eli virtsaa muodostuu yöaikaan rakon tilavuutta suurempi määrä.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleisesti

Antotapa

Minirin kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen alle. Tablettia ei tarvitse ottaa veden kanssa, vaan se sulaa sellaisenaan kielen alle.

Ruoan vaikutus

Ruoan nauttiminen voi heikentää desmopressiinin antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoja silloin, kun sitä käytetään pieninä annoksina (ks. kohta 4.5).

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset) esiintyy, tulee hoito keskeyttää niin pitkäksi aikaa, että potilas toipuu täysin. Kun hoito aloitetaan uudelleen, nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava erittäin tarkasti (ks. kohta 4.4).

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljän viikon hoidon aikana asianmukaisen annostituksen jälkeen, lääkitys tulee lopettaa.

Indikaation mukaisesti

Sentraalinen diabetes insipidus

Annostus sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa on yksilöllinen, mutta yleensä vuorokausiannos vaihtelee 120 mikrog ja 720 mikrog välillä. Sopiva aloitusannos lapsille ja aikuisille on 60 mikrog kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa. Annostus on sen jälkeen sovitettava potilaan vasteeseen. Ylläpitoannos useimmille potilaille on 60–120 mikrog kielen alle 3 kertaa/vrk.

Primaarinen yökastelu

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrog kielen alle yöksi. Annostus voidaan nostaa 240 mikrog:aan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Hoidon jatkamisen tarve arvioidaan yleensä uudelleen joka kolmas kuukausi vähintään viikon lääkkeettömän tauon jälkeen.

Nokturia

Yöllinen runsasvirtsaisuus tulee diagnosoida vähintään 2 päivää ennen hoidon aloittamista määrittämällä virtsaamistiheys ja virtsan määrä virtsaamispäiväkirjan avulla. Jos yöaikaan erittyvä virtsan määrä on rakon tilavuutta suurempi tai yli 1/3 vuorokaudessa muodostuvan virtsan määrästä, puhutaan yöllisestä runsasvirtsaisuudesta (yöllinen polyuria).

Suosittelava aloitusannos on 60 mikrog kielen alle yöksi.

Jos tällä annostuksella ei ole viikossa havaittu olevan vaikutusta, se voidaan nostaa 120 mikrog:aan kielen alle ja sitten 240 mikrog:aan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Hoidon aloittamista ei suositella yli 65-vuotiaille. Jos lääkäri päättää kuitenkin aloittaa desmopressiinihoidon näille potilaille, tulee seerumin natriumpitoisuus määrittää ennen hoidon aloittamista sekä 3 päivää aloituksen tai annoksen suurentamisen jälkeen ja muulloinkin hoidon aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostus ja hoidon mahdollisuus on arvioitava yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.3 ja 5.2.

Maksan vajaatoiminta

Desmopressiinin annostusta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksassa ei metaboloitu merkittävää määrää desmopressiiniä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostus täytyy määrittää yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

Pediatriset potilaat

Minirin on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon (ks. kohta 5.1 ja indikaation mukainen informaatio yllä kohdassa 4.2). Annossuositukset ovat samat kuin aikuisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Minirin on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk)
- Aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muu diureettihoitoa vaativa sairaus
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min)
- Tunnettu hyponatremia tai tunnettu alttius hyponatremialle
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Kun hoidon indikaatio on primaarinen yökastelu tai nokturia, nesteen saantia tulee rajoittaa vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen. Ellei hoidon aikana noudateta nesteen saannin rajoittamista, seurauksena saattaa olla nesteretentio ja/tai hyponatremia, johon saattaa liittyä tai olla liittymättä varoittavia merkkejä ja oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu, ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset).

Potilaita tai tarvittaessa heidän huoltajiaan tulee huolellisesti ohjeistaa kiinnittämään huomiota nesteen saannin rajoittamiseen.

Varotoimet

Rakon vakavat toimintahäiriöt ja tyhjenemisen estyminen on suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Korkea ikä ja normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus voivat altistaa hyponatremialle. Desmopressiinihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee akuutti sairaus, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntyneen intrakraniaalisen paineen riski. Desmopressiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joiden tila vaikuttaa neste ja/tai elektrolyyttitasapainoon. Hyponatremian välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta, esim. nesterajoituksin ja seerumin natriumpitoisuuden tiheällä seurannalla erityisesti, kun samanaikaisesti käytetään hoitona lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini, ja kun samanaikaisesti käytetään hoitona tulehduskipulääkkeitä (NSAID-valmisteet).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini sekä sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripromamidi, saattavat voimistaa antidiureettista vaikutusta ja lisätä nesteretention/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-valmisteet) saattavat indusoida nesteretentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen loperamidihoito saattaa lisätä desmopressiinin pitoisuuden plasmassa 3-kertaiseksi, ja tämä saattaa lisätä nesteretention/hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinilla olisi yhteisvaikutusta maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, sillä *in vitro* -kokeissa ihmisen mikrosomeilla desmopressiinilla on osoitettu ilmenevän vain merkityksettömä maksametaboloitumista. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

Samanaikaisesti nautitun ruoan vaikutusta ei ole tutkittu Minirin kylmäkuivatuilla tableteilla, ainoastaan Minirin tableteilla. Standardisoitu 27 % rasvaa sisältävä ateria vähensi merkittävästi tavallisten Minirin tablettien imeytymistä (nopeutta ja laajuutta). Farmakodynaamisiin ominaisuuksiin (virtsaneritys tai

osmolaalisuus) ei ole kuitenkaan havaittu merkittävää vaikutusta. Ruoan nauttiminen voi heikentää antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoja, kun käytetään Minirin tabletteja pieninä annoksina suun kautta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot rajoitetusta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiinilla raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajoitetusta määrästä (n = 54) von Willebrandin tautia sairastavista raskaana olevista naisista, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiinilla olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavissa. Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Raskaudenaikaisia tutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

Imetys

Tulokset suurilla desmopressiiniannoksilla (300 mikrog intranasaalisesti) saavien äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että lapsen mahdollisesti siirtyvät desmopressiinimäärät ovat huomattavasti pienemmät kuin antidiureesin aiheuttamiseen tarvittavat määrät.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Minirinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista, joille kehittyy hyponatremia, seerumin natriumtasot ovat alentuneet kolmen päivän kuluttua annostuksesta. Aikuisilla hyponatremian riski nousee desmopressiiniannoksen suurentuessa, ja riskin on todettu olevan suurempi naisilla.

Aikuisilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen haittavaikutus oli päänsärky (12 %). Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat hyponatremia (6 %), huimaus (3 %), hypertensio (2 %) ja maha-suolikanavan häiriöt (pahoinvointi (4 %), oksentelu (1 %), vatsakipu (3 %), ripuli (2 %) ja ummetus (1 %)).

Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat unen tai tajunnantason liittyvät häiriöt, jotka ilmenevät esim. unettomuutena (0,96 %), uneliaisuutena (0,4 %) tai asteniana (0,06 %). Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

Lapsilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen haittavaikutus oli päänsärky (1 %), harvinaisempia olivat psykiatriset häiriöt (tunnetilojen epävakaisuus (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisunet (0,05 %)), jotka yleensä poistuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen, sekä maha-suolikanavan häiriöt (vatsakipu (0,65 %), pahoinvointi (0,35 %), oksentelu (0,2 %) ja ripuli (0,15 %)). Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

Haittavaikutusten yhteenveto

Aikuiset

Alla oleva taulukko perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen aikuisilla, joita hoidettiin nokturian (N=1557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus). Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon”-sarakkeeseen.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	<u>Hyvin yleiset (> 1/10)</u>	<u>Yleiset (> 1/100, <1/10)</u>	<u>Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)</u>	<u>Harvinaiset (>1/10000, <1/1000)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia*			Kuivuminen**, hypernatremia**
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	Sekavuustila*	
Hermosto	Päänsärky*	Huimaus*	Uneliaisuus, parestesia		Kouristukset*, astenia**, kooma *
Silmät			Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys*		
Sydän			Palpitaatiot		
Verisuonisto		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi*, vatsakipu*, ripuli, ummetus, oksentelu*	Dyspepsia, ilmavaivat, turvotus ja venyminen		
Iho ja ihonalaiskudos			Hikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Edeema, väsymys	Huonovointisuus*, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus		

Tutkimukset			Painon nousu *, maksaentsyymien nousu, hypokalemia		
-------------	--	--	---	--	--

*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyöräytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

**Havaittu vain sentraalinen diabetes insipidus -käyttöaiheessa

Lapset ja nuoret

Perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (N=1923) vuoksi.

Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon”-sarakkeeseen.

MedDRA- elinjärjestelmäluok ka	<u>Hyvin yleiset (>1/10)</u>	<u>Yleiset (> 1/100, <1/10)</u>	<u>Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)</u>	<u>Harvinaiset (>1/10000, <1/1000)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyponatremia*
Psyykkiset häiriöt			Tunnetilojen epävakaisuus **, aggressiivisuus** *	Ahdistusoireet, painajaisunet *, mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, masennus, näköharha, unettomuus
Hermosto		Päänsärky *		Uneliaisuus	Tarkkaavaisuushäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristukset*
Verisuonisto				Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu *, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli		
Iho ja ihonalaiskudos					Allerginen ihottuma, ihottuma, hikoilu, nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen edeema, väsymys	Ärtyneisyys	

*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyöräytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

**Markkinoille tulon jälkeen raportoitu saman verran lapsilla ja nuorilla (<18 v.)

***Markkinoille tulon jälkeen raportoitu lähes yksinomaan lapsilla ja nuorilla (<18 v.)

***Markkinoille tulon jälkeen raportoitu pääasiassa lapsilla (<12 v.)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva antidiureettinen vaikutus. Hyponatremia on ohimenevä ja lapsilla sen usein nähdään liittyvän päivittäisten rutiinien muutoksiin, jotka vaikuttavat nesteen saantiin ja/tai hieneritykseen. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista tutkimuspotilaista, joilla seerumin natriumtasot pienenevät, muutos ilmeni ensimmäisten hoitopäivien aikana tai annoksen suurentamisen yhteydessä. Sekä aikuisilla että lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

Muut erityisryhmät

Vanhuksilla ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on normaalin alarajalla, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Minirin kylmäkuivattujen tablettien yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

Hoito

Vaikkakin hyponatremian hoidon tulee olla yksilöllistä, voidaan seuraavia yleisiä ohjeita antaa: desmopressiini-hoito lopetetaan ja nesterajoitus sekä oireenmukainen hoito aloitetaan tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: H01BA02

Minirin kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiinia, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi. Desmopressiini eroaa luonnollisesta antidiureettisesta hormonista siten, että desmopressiinimolekyylissä kysteiinin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinillä. Näin on saatu huomattavasti pidempi vaikutusaika, ja kliinisillä annoksilla pressorivaikutus puuttuu kokonaan. Desmopressiini lisää veden takaisinimeytymistä munuaisissa ja siten konsentroi virtsaa, samalla vähentäen virtsan kokonaismäärää.

Kliiniset tutkimukset Minirin tableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet, että:

- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin ainakin 50 % 39 %:lla potilaista, jotka saivat

desmopressiinihoitoa, verrattuna 5 %:iin potilaista, jotka saivat plaseboa (p<0.0001)

- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin 44 % desmopressiini ryhmässä verrattuna 15 %:iin plaseboryhmässä (p<0.0001)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson pituuden mediaani lisääntyi 64 % desmopressiini ryhmässä verrattuna 20 %:iin plaseboryhmässä (p<0.0001)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto lisääntyi 2 tuntia desmopressiini ryhmässä verrattuna 31 minuuttiin plaseboryhmässä (p<0.0001).

Hoidon teho käyttäen yksilöllisiä, oraalisia Minirin tabletti -annoksia 0,1 ja 0,4 mg:n välillä 3 viikon ajan, verrattuna plaseboon (kootut tiedot)

Muuttuja	Desmopressiini		Plasebo		Tilastollinen merkitsevyys/ plasebo (t-testi)
	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	
Öisten virtsaamiskertojen määrä	2.97 (0.84)	1.68 (0.86)	3.03 (1.10)	2.54 (1.05)	p<0.0001
Öisen virtsanerityksen määrä (ml/min)	1.51 (0.55)	0.87 (0.34)	1.55 (0.57)	1.44 (0.57)	p<0.0001
Ensimmäisen häiriintymättömän unijakson kesto (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0.0001

Lääkityksen keskeytti häirtävaiikutusten vuoksi 8 % potilaista desmopressiinin titraatiovaiheessa, ja 2 % sitä seuraavassa kaksoissokkivaiheessa (0,63 % desmopressiinilla ja 1,45 % plasebolla).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna (Minirin kylmäkuivattu tabletti) 200, 400 ja 800 mikrog annoksina on 0,25 % (CI 95 % 0,21–0,31 %). C_{max} oli 14 pg/ml kun annos oli 200 mikrog, 30 pg/ml kun annos oli 400 mikrog ja 65 pg/ml kun annos oli 800 mikrog. T_{max} mitattiin 0,5–2 tunnin kuluttua annoksesta.

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu Minirin kylmäkuivatulla tabletilla mutta Minirin-tabletilla imeytymisen nopeus ja määrä väheni 40 %.

Minirin tabletti vs. Minirin kylmäkuivattu tabletti:

Minirin tabletti	Minirin tabletti	Minirin kylmäkuivattu tabletti	Minirin kylmäkuivattu tabletti
Desmopressiinasetaatti	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiinasetaatti
0,1 mg	89 µg	60 µg	Noin 67 µg*
0,2 mg	178 µg	120 µg	Noin 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	Noin 270 µg*

* laskettu vertailua varten

Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3–0,5 l/kg

Biotransformaatio

Desmopressiinin metaboliaa ei ole tutkittu *in vivo*. Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomin

metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkitsevää määrää desmopressiiniä sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametaboliala sytokromi P450-järjestelmän kautta. Desmopressiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450 -järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliala.

Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisaian arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana erittyvä fraktio on 52 % (44 % – 60 %). Desmopressiini eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsan kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

Erityisryhmien ominaispiirteet

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippuen AUC ja puoliintumisaika suurenevat munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä. Desmopressiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Desmopressiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lapset

Minirin-tablettien populaatiofarmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla, joita on hoidettu primaarisen yökastelun vuoksi, eikä mitään merkitsevää eroa aikuisiin nähden havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot eivät paljastaneet mitään erityistä ihmiselle koituvaa riskiä perinteisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin farmakologista turvallisuutta, toistetun annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta.

Desmopressiinilla ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia, koska se on hyvin läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate
Mannitoli, E421
Sitruunahappo, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi läpipainolevy sisältää 10 kylmäkuivattua tablettia.

Pakkauskoot:

60 mikrog: 30 ja 100

120 mikrog: 30 ja 100

240 mikrog: 30 ja 100

Kaikkia vahvuuksia ja pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy

PL 23

02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

60 mikrog: 19356

120 mikrog: 19357

240 mikrog: 19358

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2005 / 24.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Minirin 60 mikrog, 120 mikrog och 240 mikrogram frystorkad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Minirin 60 mikrogram:

En frystorkad tablett innehåller desmopressinacetat motsvarande 60 mikrogram desmopressin.

Minirin 120 mikrogram:

En frystorkad tablett innehåller desmopressinacetat motsvarande 120 mikrogram desmopressin.

Minirin 240 mikrogram:

En frystorkad tablett innehåller desmopressinacetat motsvarande 240 mikrogram desmopressin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett

Beskrivning av produkten:

Minirin 60 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett som är präglad med en droppe på ena sidan.

Minirin 120 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett som är präglad med två droppar på ena sidan.

Minirin 240 mikrogram: Vit, rund frystorkad tablett som är präglad med tre droppar på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Primär nattlig enures hos barn fr o m 5 års ålder med normal förmåga att koncentrera urin. Om svar på Minirin inte uppnåtts efter en månad, ska behandlingen med Minirin avslutas och återupptagande av behandlingen övervägas om ett år.

Symtomatisk behandling av nokturi hos vuxna med nattlig polyuri, d v s urinmängd som bildats under natten överstiger blåsans funktionella volym.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

Administreringsätt

Minirin frystorkad tablett placeras under tungan. Tabletten behövs inte ta med vatten utan den löses upp sig själv under tungan.

Effekten av föda

Födointag kan försvaga intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga doser av desmopressin (se avsnitt 4.5).

Om symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. När behandlingen sedan återupptas, ska strikta vätskerestriktioner noga följas (se avsnitt 4.4).

Om tillräckligt kliniskt svar på Minirin inte uppnåtts inom 4 veckor efter en adekvat dositering, ska behandlingen avslutas.

Enligt indikation

Central diabetes insipidus

Vid behandling av central diabetes insipidus är doseringen anpassad individuellt, men vanligen varierar dygnsdosen mellan 120 och 720 mikrog desmopressin. En lämplig initialdos för barn och vuxna är 60 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. För flertalet patienter är underhållsdosen 60 till 120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen.

Primär nattlig enures

En rekommenderad initialdos är 120 mikrogram sublinguallt till natten. Dosen kan ökas upp till 240 mikrogram sublinguallt om den lägre dosen inte är tillräckligt effektiv. Vätskerestriktioner ska iaktas. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov görs vanligen var tredje månad efter minst en veckas behandlingssuppehåll.

Nokturi

Nattlig polyuri ska diagnostiseras genom att föra dagbok över urinfrekvens och -mängd under minst 2 dygn före behandlingsstart. Om en nattlig urinproduktion överstiger blåsans funktionella volym eller omfattar mer än 1/3 av dygnsurinvolymen, betraktas den som nattlig polyuri.

En rekommenderad initialdos är 60 mikrogram sublinguallt till natten.

Om denna dos inte är tillräckligt effektiv efter en vecka kan dosen ökas till 120 mikrogram sublinguallt och därefter till 240 mikrogram sublinguallt genom dosökning veckovis. Vätskerestriktioner bör iaktas.

Särskilda populationer

Äldre

Behandling bör inte initieras till äldre patienter ≥ 65 år. Om läkaren bestämt sig att påbörja behandlingen med desmopressin i denna population, bör natrium i serum mätas innan behandlingen initieras samt 3 dagar efter behandlingsstart eller dosökning. Detsamma gäller vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt.

Nedsatt njurfunktion

Dosering och möjlighet till att bli behandlad bör utvärderas individuellt, se avsnitt 4.3 och 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier med avseende på dosering av desmopressin har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Doseringen ska anpassas individuellt hos patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.5 och 5.2.

Pediatrisk population

Minirin är indicerad för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och indikationsspecifik information ovan i avsnitt 4.2). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna.

4.3 Kontraindikationer

Minirin är kontraindicerad vid något av följande tillstånd:

- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- Känd eller misstänkt hjärtinsufficiens eller andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- Känd hyponatremi eller känd benägenhet för hyponatremi
- Syndrom med störd ADH sekretion (SIADH)

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi, ska vätskeintaget begränsas minst 1 timme före till 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan varnande tecken och symton (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper).

Alla patienter och vid behov deras vårdgivare ska noggrant instrueras att ägna uppmärksamhet åt vätskerestriktion.

Försiktighetsåtgärder

Allvarlig blåsdysfunktion och ett hinder för blåstömning bör uteslutas innan behandlingen påbörjas. En ökad risk för hyponatremi föreligger hos äldre med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet. Behandling med desmopressin bör avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systeminfektioner, feber, gastroenterit).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck. Desmopressin ska användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som påverkar vätske- och/eller elektrolytbalans. För att undvika hyponatremi bör försiktighet iaktas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i serum, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin, samt samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin, samt antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt och öka risk för vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) kan inducera vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, vilket kan leda till en ökad risk för vätskeretention/hyponatremi. Ytterligare kan andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage ha samma effekt. Detta har dock inte undersökts.

Det är osannolikt att desmopressin skulle interagera med läkemedel som påverkar metabolismen i levern, eftersom desmopressin inte uppvisar signifikant levermetabolism i *in vitro* - studier med mikrosomer från människa. Inga interaktionsstudier *in vivo* har dock utförts.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med Minirin frystorkade tablett, endast med Minirin tablett. En standardiserad måltid med 27 % fett minskade signifikant absorptionen av konventionella Minirin tablett (absorptions hastighet och -grad). Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamiska egenskaper (urinproduktion eller osmolalitet).

Samtidigt födo-intag kan försvaga intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga orala doser av Minirin tablett.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats med desmopressin för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=54) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra

relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Försiktighet bör iakttagas när Minirin förskrivs till gravida kvinnor.

Inga studier under graviditet har utförts. *In vitro* - studier i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 mikrog intranasalt), visar att mängden desmopressin som kan överföras till barnet är avsevärt lägre än de mängder som krävs för att orsaka antidiuresen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Minirin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma. Hos majoriteten av vuxna, som behandlats för nokturi och som sedan utvecklat hyponatremi, sjönk natriumnivåer i serum inom 3 dagar efter administrering. Hos vuxna ökar risken för hyponatremi med stigande desmopressindos, och kvinnor löper en större risk än män.

Hos vuxna var huvudvärk (12 %) den mest rapporterade biverkningen under behandlingen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6 %), yrsel (3 %), hypertension (2 %) och gastrointestinala besvär (illamående (4 %), kräkningar (1 %), buksmärta (3 %), diarré (2 %) och förstoppning (1 %)). Mindre vanliga biverkningar var störningar i sömn och medvetande som förekommer som insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %). Anafylaktiska reaktioner har inte observerats i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Hos barn var huvudvärk (1 %) den mest rapporterade biverkningen under behandlingen. Mindre vanliga var psykiska besvär (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), ångestsymtom (0,05 %), humörsvängningar (0,05 %) och mardrömmar (0,05 %)) vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (bucsmärta (0,65 %), illamående (0,35 %), kräkningar (0,2 %) och diarré (0,15 %)). Anafylaktiska reaktioner har inte observerats i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Sammanfattning av biverkningar

Vuxna

Nedanstående tabell baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nokturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus). Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	<u>Mycket vanliga</u> (≥1/10)	<u>Vanliga</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥1/1000, <1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥1/10 000, <1/1000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi*			Uttorkning**, hypernatremi**
Psykiska störningar			Insomni	Förvirrings-tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens, parestesier		Kramper*, asteni**, koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Svindel*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående*, buksmärta*, diarré, förstoppning, kräkningar*	Dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
Hud och subkutan vävnad			Svettning, pruritus, utslag, urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletal systemet och bindväv			Muskelspasmer, myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs-symtom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla*, bröstsmärta, influensaliknande symtom		
Undersökningar			Viktökning*, ökning av leverenzym, hypokalemi		

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma

**Endast observerats vid central diabetes insipidus

Pediatrisk population

Baserat på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923). Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition					Hyponatremi*
Psykiska störningar			Affektlabilitet**, aggression***	Ängestsymtom, mardrömmar*, humörsvängningar****	Onormalt beteende, emotionella störningar, depression, hallucination, insomni
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper*
Blodkärl				Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Näsblod
Magtarmkanalen			Buksmärta*, illamående*, kräkningar*, diarré		
Hud och subkutan vävnad					Allergisk dermatit, utslag, svettning, urtikaria
Njuror och urinvägar			Blås- och urinrörssymtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Perifert ödem, trötthet	Irritation	

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma

**Rapporterat efter marknadsföring, samma frekvens hos barn och ungdomar (<18 år)

***Rapporterat efter marknadsföring, nästan uteslutande hos barn och ungdomar (<18 år)

****Rapporterat efter marknadsföring, huvudsakligen hos barn (<12 år)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nokturi utvecklade låga natriumnivåer i serum inom de första behandlingsdagarna eller efter dosökning. Både hos barn och vuxna bör särskild uppmärksamhet ägnas åt de försiktighetsåtgärder som anges i avsnitt 4.4.

Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av Minirin frystorkade tabletter leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi.

Behandling

Trots att behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, kan följande generella rekommendationer ges: behandlingen med desmopressin bör avbrytas och vätskerestriktion samt symtomatisk behandling vid behov påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02

Minirin frystorkad tablett innehåller desmopressin som är en strukturanalog till det naturliga antidiuretiska baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig från argininvasopressin genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniska doser. Desmopressin ökar reabsorption av vatten i njurar och därigenom koncentrerar urin samt minskar total urinmängd.

Kliniska studier med Minirin tabletter vid behandling av nocturi har visat följande:

- Det genomsnittliga antalet nattliga miktionser minskade med minst 50% hos 39% av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5% i placebogruppern ($p < 0,0001$)
- Det genomsnittliga antalet nattliga miktionser minskade med 44% i desmopressingruppen jämfört med 15% i placebogruppern ($p < 0,0001$)
- Medianlängden på den första ostörda sömnperioden ökade med 64% i desmopressingruppen jämfört med 20% i placebogruppern ($p < 0,0001$)
- Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnperioden ökade med 2 timmar i desmopressingruppen jämfört med 31 minuter i placebogruppern ($p < 0,0001$).

Effekten av behandlingen med Minirin tabletter när individuellt anpassade orala doser på 0,1 till 0,4 mg använts under 3 veckor, jämfört med placebo (samlade data)

Variabel	Desmopressin		Placebo		Statistisk signifikans/ placebo (t-test)
	Utgångsvärde, medelvärde	Medelvärde under 3 veckors behandling	Utgångsvärde, medelvärde	Medelvärde under 3 veckors behandling	
Antalet nattliga miktionser	2.97 (0.84)	1.68 (0.86)	3.03 (1.10)	2.54 (1.05)	$p < 0.0001$
Nattlig urinmängd	1.51 (0.55)	0.87 (0.34)	1.55 (0.57)	1.44 (0.57)	$p < 0.0001$

(ml/min)					
Längden på den första ostörda sömnperioden (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0.0001

8 % av patienterna avbrytade behandlingen under titreringsfasen av desmopressin på grund av förekommande biverkningar och 2 % av patienterna under den påföljande dubbelblindfasen (0,63 % med desmopressin och 1,45 % med placebo).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för desmopressin efter sublingual administrering av Minirin frystorkad tablett i doser på 200, 400 respektive 800 mikrog är 0,25% (CI 95 % 0,21–0,31 %). Efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var C_{max} 14, 30 respektive 65 pg/ml. T_{max} uppnåddes efter 0,5–2 timmar.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med Minirin frystorkad tablett, men med Minirin tablett minskar absorptions hastighet och -grad med 40%.

Minirin tablett kontra Minirin frystorkad tablett:

Minirin tablett	Minirin tablett	Minirin frystorkad tablett	Minirin frystorkad tablett
Desmopressinacetat	Desmopressin fri bas	Desmopressin fri bas	Desmopressinacetat
0,1 mg	89 µg	60 µg	Cirka 67 µg*
0,2 mg	178 µg	120 µg	Cirka 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	Cirka 270 µg*

* beräknat för jämförelse

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartment distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,3–0,5 l/kg.

Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. *In vitro* - studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450 -systemet. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450 -systemet hos människa. Effekten av desmopressin på farmakokinetiken av andra läkemedel är sannolikt minimal på grund av dess brist på inhibering av cytokrom P450 läkemedelsmetaboliska system.

Eliminering

Totalt clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Den terminala halveringstiden av desmopressin är uppskattad till 2,8 h. Hos friska personer är fraktion som utsöndras oförändrad 52 % (44–60 %). Desmopressin elimineras huvudsakligen oförändrad i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inget som tyder på icke-linjäritet i någon av de farmakokinetiska parametrarna för desmopressin.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Beroende av stadiet av nedsatt njurfunktion ökar AUC och halveringstid med svårighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Desmopressin är kontraindicerat för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier med avseende på farmakokinetiken av desmopressin har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Studier med avseende på populationsfarmakokinetiken av Minirin tabletter har utförts hos barn med primär nattlig enures. Ingen signifikant skillnad i förhållande till vuxna observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Carcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol, E421
Citronsyra, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister.
En blister innehåller 10 frystorkade tabletter.

Förpackningsstorlekar:
60 mikrog: 30 och 100
120 mikrog: 30 och 100
240 mikrog: 30 och 100

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram: 19356
120 mikrogram: 19357
240 mikrogram: 19358

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14.2.2005 / 24.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.9.2020