

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MINIRIN 2,5 mikrog/annos nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 25 mikrog desmopressiiniasettaattia, joka vastaa 22,3 mikrog desmopressiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutetta sisältää 5 mg klooributanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos.

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sentraalisen diabetes insipiduksen hoito.
Munuaisten konsentroidikyvyn testaus.
Hypofyysin poiston jälkeinen polyuria-polydipsia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 nenäsumuteannos on 0,1 ml ja se vastaa 2,5 mikrog desmopressiiniasettaattia.

Sentraalinen diabetes insipidus ja polyuria-polydipsia -syndrooma

Annostus on yksilöllinen testauksen jälkeen. Normaaliannos aikuisille on 10–20 mikrog 1–2 kertaa vuorokaudessa. Lapsille 5–10 mikrog 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Diagnostinen käyttö

Munuaisten konsentroidikyvyn testausta varten seuraavia kerta-annoksia suositellaan: Normaaliannos aikuisille 40 mikrog. Yli 1-vuotiaille lapsille 20 mikrog. Alle 1-vuotiaille lapsille 10 mikrog. Minirinin annostelun jälkeen mahdollinen 0–1 tunnin sisällä kerätty virtsa heitetään pois. Seuraavan 8 tunnin aikana kerätään 2 virtsanäytettä osmolalisuusmäärittystä varten.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.5 ja 6.6 ohjeet lääkevalmisteen antotavasta.

Käytä Minirin nenäsumutetta ainoastaan potilaille, joille oraaliset annosmuodot eivät sovi. Valmisteen käyttö aloitetaan aina matalimmalla annoksella (ks. kohta 4.4).

Nesteen saantia koskevat rajoitukset on huomioitava (ks. indikaatiokohtaiset varoitukset kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Mikäli oireita tai merkkejä nesteretentiosta ja/tai hyponatremiasta esiintyy (päänsärkyä, pahoinvointia/oksenteilua, painon nousua ja vaikeissa tapauksissa kouristelua), hoito pitää keskeyttää, kunnes potilas on täysin toipunut. Kun hoito aloitetaan uudelleen, nesteen saannin rajoituksia on

noudatettava tiukasti (ks. kohta 4.4).

Eritysryhmät

Iäkkäät: ks. kohdat 4.4. ja 4.8

Munuaisten vajaatoiminta: ks. kohta 4.3

Maksan vajaatoiminta: ks. kohta 4.5

Pediatriset potilaat: Minirin on tarkoitettu lapsille sentraalisen diabetes insipiduksen hoitoon ja munuaisten konsentroidintokyvyn testaukseen lapsilla (katso kohta 4.1, indikaatiokohtainen tieto yllä kohdassa 4.2 ja kohta 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Minirin nenäsumute on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (aiheuttaen yli 40 ml/kg/24 t virtsan erittymisen)
- todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta ja muut tilat, joiden hoitaminen vaatii diureetteja
- kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min)
- todettu hyponatremia
- antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Minirin nenäsumutetta käytetään potilaille, joille oraaliset annosmuodot eivät sovi. Kun Minirin nenäsumutetta määrätään, on varmistettava

- että hoito aloitetaan pienellä annoksella
- että nesteen saamisen rajoituksia noudatetaan
- että annosta nostetaan varovasti asteittain
- että lapsilla lääkkeen ottaminen tapahtuu aikuisten valvomana.

Hoidon aloitus ilman samanaikaista vähennystä nautitun nesteen määrässä, saattaa johtaa veden kertymiseen ja/tai hyponatremiaan, josta saattaa ilmetä merkkejä ja oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painon nousu ja vakavissa tapauksissa kouristelut).

Kaikki potilaat ja tarvittaessa heidän huoltajansa täytyy ohjeistaa huolellisesti, jotta he pitävät kiinni nesterajoituksista.

Munuaisten konsentroidintokyvyn testaus

Diagnostisessa käytössä tulee nesteen saantia rajoittaa 0,5 litraan 1 tunti ennen Minirinin annostelua ja 8 tuntia Minirinin annostelun jälkeen. Munuaisten konsentroidintokyvyn testaus alle 1-vuotiailla lapsilla voi tapahtua ainoastaan sairaalassa tarkan valvonnan alaisena.

Varotoimet

Rakon vakavat toimintahäiriöt ja tyhjenemisen estyminen on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Imeväisikäisillä, iäkkäillä sekä potilailla, joilla on normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus, voi olla kohonnut hyponatremian riski.

Desmopressiinihoito pitää keskeyttää tai annostus huolellisesti sopeuttaa, jos ilmenee akuuttia sairautta, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti).

Varovaisuutta on noudatettava potilaille, joilla on riski lisääntyneestä intrakraniaalisesta paineesta. Desmopressiiniä on käytettävä varoen neste- tai elektrolyyttihäiriöistä kärsivillä potilailla.

Hyponatremian estämiseksi on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan SIADH:ta, esim. trisykliset depressioläkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton

estäjät, klooripromatsiini, karbamatsepiini, sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripropamidi sekä käytettäessä samanaikaisesti steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Nesterajoitus ja seerumin natriumin tiheämpi tarkkailu on myös huomioitava.

Markkinoille tulon jälkeen on nenän kautta annosteltavien desmopressiini- valmisteiden käytön yhteydessä todettu vakavia hyponatremia-tapauksia, kun valmistetta on käytetty sentraalisen diabetes insipiduksen hoitoon.

Klooributanoli

Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumute sisältää apuaineena klooributanolia. Ei ole tiedossa, missä määrin klooributanolia on elimistössä systeemisesti intranasaalisen annostelun jälkeen, mutta jos se imeytyy täydellisesti, arvioitu altistus ylittää hyväksytyyn päivittäisen altistumisen raja-arvon (0,5 mg/päivä). Klooributanoli voi pidentää QT-väliä, mikä voi erityisesti yhdessä muiden QT-väliä mahdollisesti pidentävien yhdisteiden kanssa aiheuttaa rytmihäiriöriskin. Lisäksi, non-kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että klooributanoli voi aiheuttaa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Klooributanolia altistuksesta johtuvien, mahdollisesti haitallisten vaikutusten välttämiseksi Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutteen käyttöä tulisi harkita ainoastaan tilanteissa, joissa desmopressiinin vaihtoehtoisia, klooributanolia sisältämättömiä lääkemuotoja ei ole saatavilla tai ne eivät muuten sovellu käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan SIADH:ia, esim trisykliset depressiolääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini, sekä sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripropamidi saattavat lisätä antidiureettista vaikutusta ja vesiretention/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID) saattavat aiheuttaa nesteretentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Julkaistut tiedot sekä 53 tapauksesta, joissa raskaana olevat ja diabetes insipidusta sairastavat olivat saaneet desmopressiiniä, että 216 tapauksesta, joissa raskaana olevat vuodoista kärsivät naiset olivat saaneet desmopressiiniä, eivät osoittaneet haittavaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei toistaiseksi ole saatavana. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät osoita desmopressiinillä olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, embryonaaliseen/sikiön kehitykseen, parturition tai postnataaliseen kehitykseen.

Eläimillä tehdyt lisääntymiseen liittyvät tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä kliinisesti merkityksellisestä vaikutuksesta vanhempaan tai jälkeläiseen. *In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaluokalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suosittujen mukaisina terapeuttisina annoksina.

Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutteessa käytettävä apuaine klooributanoli voi aiheuttaa lisääntymistoksisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsumutetta ei tule käyttää raskauden aikana tai raskautta suunnitteleville naisille.

Imetys

Analyytitulokset, jotka on saatu suurista annoksista desmopressiiniä (300 mikrog intranasaalisesti) saaneiden

ja imettävien naisten maidosta, osoittavat, että lapsen mahdollisesti siirtyvän desmopressiinin määrät ovat huomattavasti pienemmät kuin määrät, jotka tarvitaan diureesiin vaikuttamiseksi.

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, pahoinvointia, oksentelua, seerumin natrium-arvojen laskua, painon nousua, huonovointisuutta, vatsakipua, lihaskrampeja, huimausta, sekavuutta, tajunnan tason laskua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman.

Suurin osa muista raportoiduista tapauksista on ei-vakavia.

Yleisimmin raportoituja hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat: Nenän tukkoisuus (27 %), korkea ruumiinlämpö (15 %) ja riniitti (12 %). Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (9 %), ylähengitystieinfektiot (9 %), maha-suolitulehdus (7 %), vatsakipu (5 %). Anafylaktisia reaktioita ei ole nähty kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneita raportteja on saatu.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla oleva taulukko perustuu nenän kautta annostellun Minirin-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen lapsilla ja aikuisilla, joita hoidettiin sentraalisen diabetes insipiduksen tai primaarin yökastelun vuoksi tai munuaisten konsentroitokyvyn testauksessa (N=745). Lisäksi taulukossa on mukana markkinoille tulon jälkeiset raportit kaikissa indikaatioissa. Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai muilla valmistemuodoilla on lisätty ”Tuntematon”-sarakeeseen.

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	<u>Hyvin yleiset (>1/10)</u>	<u>Yleiset (> 1/100, <1/10)</u>	<u>Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyponatremia	Kuivuminen***
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, mielialan horjuvus**, painajaisuus**, hermostuneisuus**, aggressiivisuus**		Sekavuustila*
Hermosto		Päänsärky*		Kouristukset*, kooma *, huimaus*, uneliaisuus
Verisuonisto				Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus,	Nenäverenvuoto, ylähengitysteiden		Hengenahdistus

	riniitti	tulehdus**		
Ruoansulatuselimistö		Maha-suolitulehdus, pahoinvointi*, vatsakipu*	Oksentelu*	Ripuli
Iho ja ihonalaiskudos				Kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasspasmit*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Väsymys*, ääreisosien turvotus*, rintakipu, vilunväristykset
Tutkimukset	Ruumiinlämmön nousu**			Painon nousu*

*Raportoitu hyponatremian yhteydessä

**Raportoitu pääosin lapsilla ja nuorilla

***Raportoitu sentraalisessa diabetes inspiduksessa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia ja vaikeissa tapauksissa sen kompikaatiot mm. kouristukset ja kooma. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva antidiureettinen vaikutus.

Pediatriset potilaat

Hyponatremia on ohimenevä ja lapsilla sen usein nähdään liittyvän päivittäisten rutiinien muutoksiin, jotka vaikuttavat nesteen saantiin ja/tai hieneritykseen. Lapsilla erityistä huomiota pitää 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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-nenäsumutteen yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian

riskiiä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Minirin sisältää desmopressiinia, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi. Ainoana erona on, että desmopressiinimolekyylissä kysteiinin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinilla. Kliinisiä annoksia käytettäessä tästä seuraa merkittävä vaikutusajan pidentyminen ja pressorivaikutuksen täydellinen puuttuminen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Biologinen hyväksikäytettävyys on noin 3–5 %. Huippupitoisuus plasmassa on annoksesta riippuvainen ja se saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua.

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 merkittävää määrää desmopressiinia sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametaboliaa sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Desmopressiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450 -järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Eliminaatio

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Desmopressiinilla ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia.

Non-kliininen rotilla suoritettu lisääntymiseen ja kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia seulova tutkimus osoitti korkeilla, toistuvilla klooributanoliannoksilla olevan lisääntymistoksisia vaikutuksia. Näiden havaittiin heikentävän fertiiliteettiä, lyhentävän kantoaikaa sekä heikentävän pre- ja postnataalista elinkelpoisuutta. Ihmisellä vastaava annos laskettuna tässä tutkimuksessa lisääntymistoksisuuteen vaikuttamattomasta tasosta (30 mg/kg/päivä) on 30-kertainen verrattuna Minirin 2,5 mikrog/annos nenäsuutteesta 16 päivittäisellä suihkauksella saatavaan klooributanoliannokseen. Klooributanolin kulkeutuminen istukan läpi on osoitettu hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Klooributanolihiemihydraatti, natriumkloridi, kloorivetyhappo (pH:n tasaamiseksi), ja puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasinen pumppupullo. Pakkauskoko: 5 ml.

Minirin nenäsumute annostellaan mekaanisella annospumpulla (ei sisällä ponnekaasuja). 1 sumuteannos on 0,1 ml Minirin-liuosta, joka vastaa 2,5 mikrog desmopressiiniasetaatia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen ensimmäisen annoksen ottamista tulee pumppu täyttää painamalla sitä neljä (4) kertaa tai niin kauan, kunnes saadaan aikaan tasainen suihke. Jos sumutetta ei ole käytetty viikkoon, tulee pumppu täyttää uudelleen painamalla sitä kerran tai niin kauan, kunnes saadaan tasainen suihke. Annosteltaessa lääkettä on syytä huomioida, että pumpun letkun pää on aina oltava nestepinnan alapuolella. Sumutepullon kärki viedään sieraimen samalla kun päätä kallistetaan hiukan taaksepäin.

Käyttöohjeet:

Potilaan pitää niistää nenä ennen sumutteen käyttöä.

1. Irrota nenäkappaleen suojus.
2. Tarkista, että pumpun letkun pää on nestepinnan alapuolella.
3. Täytä pumppu uudelleen, jos sumutetta ei ole käytetty viikkoon.
4. Kun pumppu on kerran täytetty, siitä tulee yksi annos joka kerta, kun sitä painetaan.
5. Päätä täytyy kallistaa hiukan taaksepäin ja viedä pullonkärki suoraan sieraimen.
6. Jos tarvitaan suurempaa annosta, sumuta vuoron perään kumpaankin sieraimen.
7. Laita nenäkappaleen suojus paikoilleen käytön jälkeen ja säilytä sumutepullo pystyasennossa.

Nenäsumutepullo tulee säilyttää aina pystyasennossa.

Jos on epävarmuutta annoksen oikeasta ottamisesta, sumutetta ei saa ottaa ennen seuraavaa annoksen ottamisajankohtaa. Pienemmillä lapsilla lääkkeen ottaminen tulisi tapahtua aikuisen ohjauksessa oikean annostuksen varmistamiseksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10964

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.05.1993 / 15.5.2001 / 4.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MINIRIN 2,5 mikrog/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 25 mikrog desmopressinacetat motsvarande 22,3 mikrog desmopressin.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray innehåller 5 mg klorbutanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.

Beskrivning av produkten: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av central diabetes insipidus.

Testning av njurens förmåga att koncentrera urin.

Polyuri-polydipsi efterföljande borttagning av hypofysen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

1 nässpraydos ger 0,1 ml vilket motsvarar 2,5 mikrog desmopressinacetat.

Central diabetes insipidus och polyuri-polydipsi

Individuell dosering efter testning. Normaldosering hos vuxna är 10–20 mikrog 1–2 gånger dagligen. Hos barn 5–10 mikrog 1–2 gånger dagligen.

Diagnostiskt bruk

Vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin rekommenderas följande enstaka doser: en normaldos för vuxna är 40 mikrog; för barn över 1 år 20 mikrog; för barn under 1 år 10 mikrog. Efter administrering av Minirin bortkastas urin som eventuellt samlats inom 0 till 1 timme. Under de närmaste 8 timmarna samlas 2 urinportioner för osmolalitetmätning.

Administreringsätt

Se instruktioner för administrering av läkemedlet i avsnitt 6.5 och 6.6.

Minirin nässpray bör endast användas då behandling med orala beredningsformer är olämplig.

Användning av produkten bör initieras med den lägsta dosen (se avsnitt 4.4).

Vätskerestriktioner ska iaktas (se indikationsspecifika varningar i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Om symtom eller tecken 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 nogt följas (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre: se avsnitt 4.4. och 4.8.

Nedsatt njurfunktion: se avsnitt 4.3.

Nedsatt leverfunktion: se avsnitt 4.5.

Pediatrisk population: Minirin är indicerad för central diabetes insipidus och för testning av njurens förmåga att koncentrera urin hos barn (se avsnitt 4.1, indikationsspecifik information ovan i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Minirin nässpray är kontraindicerad vid något av följande tillstånd:

- habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolymer över 40 ml/kg)
- känd eller misstänkt hjärtinsufficiens och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- känd 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

Minirin nässpray bör endast användas då behandling med orala beredningsformer är olämplig. Vid förskrivning av Minirin nässpray ska det säkerställas att:

- behandlingen startas med en låg dos
- vätskerestriktioner följs
- dosen ökas med försiktighet och gradvis
- administrering av läkemedlet till barn övervakas av en vuxen

Utan samtidig minskning av vätskeintaget, kan påbörjande av behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi med eller utan tecken och symtom (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarigare fall kramper).

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

Vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin

Vid diagnostiskt bruk ska vätskeintaget begränsas till 0,5 l under perioden 1 timme före till 8 timmar efter administrering av Minirin. Njurkoncentrationstest på barn under 1 år bör endast genomföras på sjukhus och under noggrann övervakning.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Allvarlig blåsdysfunktion och ett hinder för blåstömning bör uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Spädbarn, äldre patienter och patienter med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk för hyponatremi.

Behandlingen med desmopressin bör avbrytas eller doseringen noggrant justeras 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 rubbad vätske- eller elektrolytbalans.

För att undvika hyponatremi bör försiktighet iaktas när läkemedel som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin, karbamazepin, vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, samt icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) används samtidigt som desmopressin. Vätskerestriktion och en frekvent kontroll av natrium i serum ska också iaktas.

Allvarliga fall av hyponatremi har rapporterats efter marknadsföringen när nasala preparat innehållande desmopressin har använts vid behandling av central diabetes insipidus.

Klorbutanol

Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray innehåller hjälpämnet klorbutanol. Det är inte känt i vilken utsträckning klorbutanol är systematiskt tillgänglig efter nasal administrering, men om det absorberas fullt ut överstiger den beräknade exponeringen den tillåtna dagliga exponeringströskeln (0,5 mg/dag). Klorbutanol kan förlänga QT-intervallet, vilket särskilt tillsammans med andra substanser som har en QT-förlängningspotential, kan leda till risk för arytm. Vidare har icke-kliniska studier visat att klorbutanol kan orsaka reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). För att undvika potentiella skadliga effekter efter exponering av klorbutanol bör Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray endast övervägas i situationer då alternativa desmopressinformuleringar, utan klorbutanol, inte är tillgängliga eller olämpliga att använda.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel 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 med ökad risk för vattenretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) kan inducera vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från 53 gravida kvinnor som behandlats med desmopressin för diabetes insipidus, samt data från 216 gravida kvinnor med blödningskomplikationer, 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 av desmopressin avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Djurstudier avseende reproduktionseffekter tyder inte på någon kliniskt relevant effekt på föräldradjur eller avkomma. *In vitro* - analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

Hjälpämnet klorbutanol som används i Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray kan orsaka reproduktionstoxicitet (se avsnitt 4.4 och 5.3). Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray bör inte användas under graviditet eller av kvinnor som planerar att skaffa barn.

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 påverka diuresen.

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, illamående, kräkningar, minskat natrium i serum, viktökning, sjukdomskänsla, buksmärta, muskelkramper, yrsel, förvirring, nedsatt medvetandegrad och i allvarliga fall kramper och koma.

Majoriteten av andra rapporterade fall är icke-allvarliga.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling var: nästäppa (27 %), förhöjd kroppstemperatur (15 %) och rinit (12 %). Andra vanliga biverkningar var huvudvärk (9 %), övre luftvägsinfektioner (9 %), gastroenterit (7 %), buksmärta (5 %). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Sammanfattning av biverkningar

Nedanstående tabell baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med nasal Minirinformulering utförda på barn och vuxna för behandling av central diabetes insipidus, primär nattlig enures och vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin (N=745) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer. Biverkningar som endast rapporterats efter marknadsföring eller för andra läkemedelsformer har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	<u>Mycket vanliga (≥1/10)</u>	<u>Vanliga (≥1/100, <1/10)</u>	<u>Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)</u>	<u>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</u>
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition			Hyponatremi	Uttorkning***
Psykiska störningar		Insomni, affektlabilitet**, mardrömmar**, ängslan**, aggression**		Förvirringstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*		Konvulsioner*, koma*, yrsel*, somnolens
Blodkärl				Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nästäppa, rinit	Näsblod, övre luftvägs-infektion**		Dyspné
Magtarmkanalen		Gastroenterit, illamående*, büksmärta*	Kräkning*	Diarré
Hud och subkutan vävnad				Pruritus, utslag, urtikaria
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Muskelspasmer*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Trötthet*, perifert ödem*, bröstsmärta, frossa
Undersökningar	Ökad kroppstemperatur**			Viktökning*

*Rapporterat i samband med hyponatremi

**Framförallt rapporterat hos barn och ungdomar

***Rapporterat för indikationen central diabetes insipidus

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi och i allvarliga fall dess komplikationer t ex konvulsioner och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten.

Pediatrik population

Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Hos barn 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 nässpray leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Minirin innehåller desmopressin som är en strukturanalog till det naturliga antidiuretiska baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig endast genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin i desmopressinmolekylen. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniska doser.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten är ca 3–5 %. Maximal plasmakoncentration är dosberoende och uppnås efter ungefär en timme.

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

Total 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 % (40 % - 60 %). Desmopressin elimineras huvudsakligen oförändrad i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inga särskilda risker av desmopressin för människa.

Carcinogenicitetsstudier med desmopressin har inte utförts.

Ett icke-kliniskt reproduktions- och utvecklingsscreeningstest utfört på råttor har indikerat reproduktionstoxicitet vid höga, upprepade doser av klorbutanol där minskad fertilitet, dräktighetslängd och pre-/postnatal livsduglighet har observerats. Humanekvivalentdosen beräknad från nivå utan observerad effekt (30 mg/kg/dag) för reproduktionstoxicitet i denna studie är 30 gånger dosen för klorbutanol från Minirin 2,5 mikrog/dos nässpray och motsvarar 16 sprayningar/dag. Placentaöverföring av klorbutanol har visats hos möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Klorbutanol, natriumklorid, saltsyra (för pH-justering) och renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glaspumpflaska. Förpackningsstorlek: 5 ml.

Minirin nässpray drivs av en manuell dospump (utan drivgas). En spraydos ger 0,1 ml Minirin-lösning motsvarande 2,5 mikrog desmopressinacetat.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innan Minirin nässpray används första gången, måste pumpen fyllas genom att trycka fyra (4) gånger eller tills en jämn dusch erhålls. När sprayen inte använts under den senaste veckan måste pumpen fyllas på nytt genom att trycka en gång eller tills en jämn dusch erhålls.

Vid administrering av läkemedlet är det viktigt att tänka på att den nedre delen av pumpslangen alltid måste vara nedsänkt i vätskan samt att spetsen av sprayflaskan förs in rakt i näsan samtidigt som huvudet är något tillbakalutat.

Bruksanvisning:

Snyt ur näsan innan nässprayen används.

1. Ta av skyddshylsan på spetsen.

2. Kolla att den nedre delen av pumpslangen är nedsänkt in vätskan.

3. Fyll pumpen på nytt om nässprayen inte använts under den senaste veckan.
4. När pumpen fyllts, ger det en dos per varje pumpning.
5. Luta huvudet en aning bakåt och för spetsen rakt in i näsborren.
6. Om mer än en dos behövs, spraya turvis i vardera näsborren.
7. Sätt på skyddshylsan efter användningen och förvara sprayflaskan i upprätt ställning.

Sprayflaskan ska alltid förvaras stående.

Vid minsta tvekan huruvida korrekt dos administrerats, ska ingen ytterligare spraydos ges förrän vid nästa doseringstillfälle. Hos små barn ska administreringen av läkemedlet övervakas av en vuxen för att säkerställa korrekt dosering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10964

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

24.5.1993 / 15.5.2001 / 4.1.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.11.2022