

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Minirin 0,1 mg tablety

Minirin 0,2 mg tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Minirin 0,1 mg:

Jedna tableta obsahuje desmopressini acetat 0,1 mg ekvivalentní desmopressinum 0,089 mg.

Minirin 0,2 mg:

Jedna tableta obsahuje desmopressini acetat 0,2 mg ekvivalentní desmopressinum 0,178 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Minirin 0,1 mg, Minirin 0,2 mg:

Jedna tableta obsahuje 123,7 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Minirin 0,1 mg:

Bílé, oválné a vypouklé tablety s půlící rýhou na jedné straně a s označením 0,1 na druhé straně.

Minirin 0,2 mg:

Bílé, kulaté a vypouklé tablety s půlící rýhou na jedné straně a s označením 0,2 na druhé straně.

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace.

Přípravek Minirin je indikován:

k léčbě centrálního diabetu insipidu

k léčbě primárního noční enurézy u dětí starších pěti let s normální koncentrační schopností ledvin.

k symptomatické léčbě nykturie dospělých spojené s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči překračující kapacitu močového měchýře.

4.2 Dávkování a způsob podání

Příjem potravy může redukovat intenzitu a délku antidiuretického účinku v nízkých dávkách perorálně podávaného desmopressinu. Desmopressin-acetát se má vždy užívat ve stejnou dobu vzhledem k jídlu (viz bod 4.5).

V případě známek nebo příznaků retence vody a/nebo hyponatremie (bolest hlavy, nauzea/zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti a v závažných případech i křeče) je třeba léčbu přerušit dokud se pacient plně nezotaví. Při obnovení léčby se má zajistit přísná restrikce příjmu tekutin (viz bod 4.4).

Jestliže se nedosáhne léčebného efektu v průběhu 4 týdnů po odpovídající titraci dávky, je nutno medikaci ukončit.

Centrální diabetes insipidus:

Optimální dávku je vždy třeba stanovit individuálně. Podle dosavadních klinických zkušeností se denní dávka pohybuje v rozmezí 0,2 mg až 1,2 mg. Vhodná počínající dávka pro děti a dospělé je 0,1 mg třikrát denně. Dávka se potom přizpůsobuje podle reakce pacienta. Pro většinu pacientů je 0,1 - 0,2 mg třikrát denně optimální dávkový režim.

V případě příznaků retence vody nebo hyponatremie má být léčba přerušena a dávka upravena.

Primární enuresis nocturna:

Vhodná počáteční dávka je 0,2 mg před spaním. Dávku je možné zvýšit na 0,4 mg v případě, že nižší dávkování nemá dostatečný efekt. Při léčbě je třeba dodržovat omezení příjmu tekutin na noc (viz 4.4).

Pokud se objeví příznaky retence vody a/nebo hyponatremie (bolest hlavy, nauzea a zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti a, ve vážných případech křeče), je třeba léčbu přerušit až do úplné úpravy stavu. Při obnovení léčby je třeba striktně dodržovat restrikci příjmu tekutin.

V indikaci primární noční enurezy je možné přípravek aplikovat bez přerušení až po dobu 3 měsíců. Potřeba pokračovat v léčbě se musí znovu posoudit po uplynutí nejméně jednoho týdne bez aplikace přípravku Minirin.

Nykturie:

U pacientů s nykturií je nutno minimálně 2 dny před zahájením léčby sledovat četnost močení a měřit objem moče. Jestliže tvorba moče v noci převyšuje funkční kapacitu měchýře nebo 1/3 čtyřadvacetihodinové tvorby, je to považováno za noční polyurii.

Doporučovaná počáteční dávka je 0,1 mg před spaním. Pokud tato dávka není dostatečně účinná po jednom týdnu, může být zvýšena na 0,2 mg a následně až na 0,4 mg při postupném zvyšování dávky vždy v týdenních intervalech až do žádoucího účinku. Při léčbě je třeba dodržovat omezení příjmu tekutin na noc (viz 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti:

Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů starších 65 let. Jestliže se lékař u takového pacienta rozhodne uskutečnit léčbu desmopressinem, musí před zahájením této léčby u něj změřit hladinu sodíku v séru a 3 dny po jejím zahájení či po zvýšení dávky měření zopakovat a provádět je také během léčby, kdykoliv to bude považovat za nutné.

Porucha funkce ledvin viz bod 4.3.

Porucha funkce jater viz bod 4.5.

Pediatrická populace:

Přípravek je indikován k léčbě centrálního diabetu insipidu a primární noční enurezy u dětí starších pěti let (viz bod 5.1 a 4.2 výše). Dávkování je stejné jako pro dospělé.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Minirin je kontraindikován v těchto případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- habituální nebo psychogenní polydipsie (v jejímž důsledku dochází k vyšší tvorbě moči než 40 ml/kg/24 hodiny);
- anamnéza známé srdeční insuficience nebo podezření na její existenci a jiné stavy vyžadující léčbu diuretiky;
- střední a těžká renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min);
- opakovaná hyponatremie;
- syndrom nepřiměřené sekrece ADH;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě primární noční enurézy a nykturie je třeba omezit příjem tekutin na minimum, a to 1 hodinu před podáním přípravku Minirin až do následujícího rána (nejméně 8 hodin). Celkový příjem tekutin za tuto dobu by neměl přesáhnout 0,2 l. Léčba bez současného omezení příjmu tekutin může vést k retenci tekutin a hyponatremii spojené s možnými příznaky jako bolest hlavy, nauzea a zvracení, zvýšení tělesné hmotnosti a ve vážných případech křeče.

Všichni pacienti a, je-li to potřeba, i jejich zákonní zástupci, mají být pečlivě poučeni o dodržování restrikce příjmu tekutin.

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Upozornění:

Před zahájením léčby je nutno vyloučit těžkou dysfunkci močového měchýře a neprůchodnost močových cest.

U pacientů starších 65 let je zvýšené riziko hyponatremie.

Léčbu desmopressinem je nutno přerušit při akutních onemocněních, pro něž je charakteristická dysbalance tekutin/elektrolytů (např. systémové infekce, horečnatá onemocnění a gastroenteritida).

Opatrnosti je třeba u pacientů s rizikem zvýšeného intrakraniálního tlaku.

Desmopressin se má podávat s opatrností u pacientů s možnou nerovnováhou tekutin a/nebo elektrolytů.

Při souběžné léčbě léky, o nichž je známo, že stimulují vylučování ADH z neurohypofýzy, například tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), chlorpromazin a karbamazepin a při souběžné léčbě nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), je zvýšené riziko hyponatremie, proto je nutné důkladně omezit příjem tekutin a častěji kontrolovat hladinu sodíku v séru.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, o nichž je známo, že stimulují vylučování ADH z neurohypofýzy, například tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, chlorpromazin a karbamazepin, stejně tak jako antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey např. chlorpropamide mohou vyvolávat doplňkový antidiuretický účinek vedoucí ke zvýšení nebezpečí retence vody nebo hyponatremie (viz 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky zvyšují pravděpodobnost retence vody a hyponatremie (viz 4.4).

Souběžná léčba loperamidem může mít za následek trojnásobné zvýšení koncentrace desmopressinu v séru, což může vést ke zvýšenému nebezpečí retence vody či hyponatremie. Ačkoliv to nebylo zkoumáno, stejný účinek by mohla mít jiná léčiva zpomalující intestinální peristaltiku.

Interakce desmopressinu s léky působícími na látkovou přeměnu v játrech je nepravděpodobná, jak vyplývá ze studií *in vitro* s lidskými mikrozómy – bylo prokázáno, že se desmopressin látkové přeměny v játrech významně neúčastní. Formální interakční studie *in vivo* však nebyly provedeny.

Současný příjem potravy (standardizované jídlo s obsahem 27 % tuku) snižuje rychlost a rozsah absorpce desmopressinu ve formě tablet o 40 %.

Nebyl pozorován žádný významný vliv na farmakodynamické parametry (objem moči ani osmolalitu moči).

Příjem potravy může při nízkých perorálních dávkách tablet desmopressinu snížit intenzitu a délku trvání antidiuretického účinku (viz bod 5.2).

desmopressin

4. 6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Limitované údaje o počtu (n = 53) těhotných žen s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o limitovaném počtu (n=53) těhotných žen s von Willebrandovou chorobou, neprokazují žádný nepříznivý účinek desmopressinu na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Zatím nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Pokusy na zvířatech neprokázaly přímý ani nepřímý vliv na těhotenství, na vývoj embrya či plodu, na porod, ani na vývoj po narození. Při předepisování desmopressinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

Fertilita:

Studie fertility nebyly provedeny. *In vitro* analýza modelu kotyledonu prokázala, že při podání terapeutické koncentrace odpovídající doporučené dávce desmopressin neprochází placentou

Kojení:

Výsledky analýz mléka kojících matek, které užívaly vysoké dávky desmopressinu (300 µg intranasálně) ukazují, že množství desmopressinu vyloučeného do mateřského mléka je značně nižší, než je potřebné k ovlivnění diurézy.

4. 7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje

4. 8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejzávažnější nežádoucí účinek u desmopressinu je hyponatremie, která může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti, závratě, zmatenost, malátnost, poruchy paměti, vertigo, pády a v závažných případech křeče a kóma.

U většiny dospělých pacientů, léčených pro nykturii u kterých se vyskytla hyponatremie, byly pozorovány nízké hladiny sodíku po 3 dnech podávání přípravku.

Genderová analýza ukázala, že u žen se riziko hyponatremie zvyšuje se zvyšující se dávkou.

U dospělých byl nejčastější hlášený nežádoucí účinek bolest hlavy (12 %). Časté nežádoucí účinky byly hyponatremie (6 %), závratě (3 %), hypertenze (2 %) a gastrointestinální poruchy (nauzea (4 %), zvracení (1 %), bolest břicha (3 %), průjem (2 %) a zácpa (1 %)). Méně časté nežádoucí účinky jsou ovlivnění kvality spánku např. insomnie, somnolence nebo astenie. Anafylaktické reakce nebyly v rámci klinického hodnocení pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

U dětí byl nejčastější hlášený nežádoucí účinek bolest hlavy (1 %), méně časté byly psychické poruchy (ovlivnění lability, agrese, úzkost, výkyvy nálad, noční můry), které většinou po přerušení léčby zmizí a gastrointestinální poruchy (bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem).

Anafylaktické reakce nebyly v rámci klinického hodnocení pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

Tabulka :

Dospělí:

Frekvence nežádoucích účinků podle klinických studií provedených s perorálně podaným desmopressinem u dospělých pacientů při léčbě nykturie (n=1557) kombinovaných s postmarketingovým sledováním všech indikací pro dospělé pacienty (vč. CDI) a zpráv z postmarketingového sledování (reakce pozorované pouze v postmarketingovém sledování jsou ve sloupci „Není známo“):

<i>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</i>	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie*			Dehydratace,** Hypernatremie**
Psychiatrické poruchy			Insomnie	Stavy zmatenosti *	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy *	Závrat' *	Somnolence, Parestzie		Křeče, * Astenie, ** Kóma*
Poruchy oka			Poruchy vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo *		
Srdeční poruchy			Palpitace		
Cévní poruchy		<u>Hypertenze</u>	Ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea,* Bolest břicha,* Průjem, Zácpa, Zvracení*	Dyspepsie, (HLT) Nadýmání, flatulence a distenze		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pocení , Pruritus Vyrážka	Alergický zánět kůže	

			Kopřívka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Křeče svalů Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest		(HLT) syndrom močového měchýře a uretrální syndrom			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Otoky, Únava	Malátnost, * Bolest na hrudi, Chřipce podobné onemocnění		
vyšetření			Zvýšení tělesné hmotnosti* Zvýšení jaterních enzymů, Hypokalemie		

*Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti, závratě, zmatenost, malátnost, poruchy paměti, vertigo, pády a v závažných případech křeče a kóma.

** bylo pozorováno pouze u CDI indikace.

Děti a dospívající: Frekvence nežádoucích účinků podle klinických studií provedených s perorálně podaným desmopressinem u dětí a dospívajících při léčbě primární noční enurézy a nykturie (n=1923). Reakce, které byly pozorovány pouze v rámci postmarketingového hodnocení byly přidány do sloupce s označením „není známo“.

<i>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</i>	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy					Hyponatremie*
Psychiatrické poruchy			<u>Ovlivnění</u> <u>lability **</u> <u>Agrese ***</u>	<u>Úzkost</u> <u>Noční můry*</u> Výkyvy nálad ****	Netypické chování Emoční poruchy Deprese Halucinace Insomnie
Poruchy nervového		Bolest hlavy	Parestezie	Somnolence	Poruchy

systému		*			pozornosti Psychomotorická hyperaktivita Křeče, *
Cévní poruchy			Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Epistaxe
Gastrointestinální poruchy			Bolest břicha,* Nauzea,* Zvracení* Průjem,		
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Alergický zánět kůže Vyrážka Pocení Kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest		(HLT) syndrom močového měchýře a uretrální syndrom			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Periférní otoky Únava	Podrážděnost	

*Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti, závratě, zmatenost, malátnost, poruchy paměti, vertigo, pády a v závažných případech křeče a kóma.

** Postmarketingová hlášení byla stejně u dětí a dospívajících (<18 let)

***Postmarketingová hlášení téměř výlučně u dětí a dospívajících (<18 let)

**** Postmarketingová hlášení primárně u dětí (<12 let)

Zvláštní skupiny pacientů:

U starších pacientů a pacientů, u nich je hladina sodíku v séru ve spodní hladině normálu, se může vyskytnout zvýšené riziko hyponatremie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Minirin vede k prodlouženému působení a zvýšenému nebezpečí retence tekutin či hyponatremie.

Léčení

Ačkoliv by léčení hyponatremie mělo být individuální, lze doporučit přerušení aplikace desmopressinu, omezení příjmu tekutin a v případě potřeby symptomatickou léčbu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina : hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy, desmopressin

ATC kód: H01BA02

Přípravek Minirin obsahuje desmopressin, strukturální analog endogenního lidského hormonu zadního laloku hypofýzy, arginin vazopresinu. Rozdíl spočívá v dezaminaci cysteinu a v nahrazení L-argininu D-argininem. To má za následek podstatně delší působení a naprostou absenci presorického účinku při klinicky používaných dávkách. Desmopressin je velmi účinná látka s EC_{50} hodnotou pro antidiuretický účinek 1,6 pg/ml. Po perorální aplikaci lze očekávat účinek trvající od 6 do 14 nebo více hodin.

Klinické zkoušky s tabletami desmopressinu při léčbě nokturie ukázaly toto:

Minimálně 50% snížení průměrného počtu močení během noci bylo dosaženo u 39 % pacientů užívajících desmopressin ve srovnání s 5 % pacientů užívajících placebo ($p < 0,0001$).

Průměrný počet močení za noc se snížil o 44 % u pacientů užívajících desmopressin ve srovnání s 15 % u pacientů užívajících placebo ($p < 0,0001$).

Průměrná délka první etapy nerušeného spánku se při užívání desmopressinu zvýšila o 64 %, zatímco při užívání placebo o 20 % ($p < 0,0001$).

Průměrná délka prvního intervalu nerušeného spánku se při užívání desmopressinu zvýšila o 2 hodiny ve srovnání s 31 min. při užívání placebo ($p < 0,0001$).

Výsledek léčby s perorální aplikací individuálních dávek 0,1 mg až 0,4 mg desmopressinu trvající 3 týdny ve srovnání s aplikací placebo (získané údaje)

	Desmopressin		Placebo		Statistická váha versus placebo
Proměnná	Průměrná základní hodnota	Průměrná hodnota během 3 týdnů léčby	Průměrná základní hodnota	Průměrná hodnota během 3 týdnů léčby	
Počet močení v průběhu noci	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	$p < 0,0001$
Intenzita noční diurézy (ml/min.)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	$p < 0,0001$
Délka prvního intervalu nerušeného spánku (min.)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	$p < 0,0001$

Ve fázi titrace dávky přerušilo léčbu 8 % pacientů pro nežádoucí účinky a 2 % pacientů ji přerušila v následující dvojité slepé fázi (0,63 % pacientů užívajících desmopressin a 1,45 % pacientů užívajících placebo).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absolutní biologická dostupnost perorálně aplikovaného desmopressinu se pohybuje v rozsahu 0,08 % až 0,16 %. Maximální koncentrace v plazmě se dosahuje během 2 hodin. Souběžný příjem potravy snižuje rychlost a rozsah absorpce o 40 %.

Distribuční objem činí 0,2 až 0,3 l/kg. Desmopressin neprochází hematoencefalickou bariérou. Biologický poločas po perorální aplikaci se pohybuje v rozsahu 2,0 až 3,21 hod.. Desmopressin vykazuje mírnou až vysokou proměnlivost biologické dostupnosti v rámci jednoho subjektu i mezi subjekty.

Po perorální aplikaci jednotlivé dávky 2 x 200 µg tablet přípravku Minirin zdravým dobrovolníkům, přibližně 50 % dobrovolníků mělo koncentraci desmopressinu v plazmě vyšší než 1 pg/ml po dobu nejméně 14 hodin po podání.

Studie *in vitro* s mikrozómy lidských jater prokázaly, že se nemetabolizuje významné množství desmopressinu, takže látková přeměna v játrech *in vivo* není pravděpodobná.

Po intravenózní injekci lze 45 % množství desmopressinu do 24 hodin izolovat v moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bez zvláštních informací.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, bramborový škrob, povidon, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte tobolky pohlcující vlhkost z uzávěru.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Dětský bezpečnostní šroubovací PP uzávěr s kroužkem originality a HDPE vložkou obsahující silikagel,

Velikost balení: Minirin 0,1mg tablety 15, 30 a 90 tablet v lahvičce

Minirin 0,2mg tablety 15, 30 a 90 tablet v lahvičce

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring - Léčiva a.s., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/353/98-C Minirin 0,1 mg tablety

56/354/98-C Minirin 0,2 mg tablety

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.12.1998

Datum posledního prodloužení registrace: 25.7.2012

10 DATUM REVIZE TEXTU

3. 8. 2026