

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Minirin Melt 60 mikrogramů perorální lyofilizát
Minirin Melt 120 mikrogramů perorální lyofilizát
Minirin Melt 240 mikrogramů perorální lyofilizát

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Minirin Melt 60 mikrogramů:
Jeden perorální lyofilizát obsahuje desmopressinum 60 mikrogramů, ve formě desmopressini acetat.

Minirin Melt 120 mikrogramů:
Jeden perorální lyofilizát obsahuje desmopressinum 120 mikrogramů, ve formě desmopressini acetat.

Minirin Melt 240 mikrogramů:
Jeden perorální lyofilizát obsahuje desmopressinum 240 mikrogramů, ve formě desmopressini acetat.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Perorální lyofilizát.

Minirin Melt 60 mikrogramů:
Bílý perorální lyofilizát kulatého tvaru, označený na jedné straně jedním vytlačeným symbolem.

Minirin Melt 120 mikrogramů:
Bílý perorální lyofilizát kulatého tvaru, označený na jedné straně dvěma vytlačenými symboly

Minirin Melt 240 mikrogramů:
Bílý perorální lyofilizát kulatého tvaru, označený na jedné straně třemi vytlačenými symboly.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Minirin Melt je indikován:

- k léčbě centrálního diabetu insipidu.
- k léčbě primární noční enurézy u pacientů (od pěti let věku výše) s normální schopností koncentrovat moč
- k symptomatické léčbě případů nykturie dospělých, spojené s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči přesahující kapacitu močového měchýře

4.2 Dávkování a způsob podání

Příjem potravy může redukovat intenzitu a délku antidiuretického účinku v nízkých dávkách desmopresinu (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.

Minirin Melt se vloží pod jazyk a nechá se volně rozpustit, není potřeba zapíjet vodou.

Centrální diabetes insipidus (CDI):

Dávkování je u diabetu insipidu individuální, celková denní dávka se běžně pohybuje v rozsahu 120 mikrogramů až 720 mikrogramů. Vhodná počáteční dávka u dospělých i dětí je 60 mikrogramů třikrát denně. Tento režim dávkování se potom má upravit podle reakce pacienta. U většiny pacientů je udržovací dávka 60 až 120 mikrogramů třikrát denně.

Primární noční enuréza (PNE):

Doporučená počáteční dávka je 120 mikrogramů před spaním. Není-li tato dávka dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 240 mikrogramů. Je třeba dodržovat restrikci příjmu tekutin.

Přípravek Minirin Melt je určen pro délku léčby až po dobu 3 měsíců. Nutnost pokračování v léčbě se má znovu posoudit na základě období minimálně jednoho týdne, kdy nebude přípravek podáván.

Nykturie:

U pacientů s nykturií se má k prokázání noční polyurie před započatím léčby měřit diureza po dobu minimálně dvou dnů. Noční produkce moči, přesahující funkční kapacitu močového měchýře nebo přesahující třetinu 24hodinové produkce moči je považována za noční polyurii.

Doporučená denní dávka je 60 mikrogramů před spaním. Není-li tato dávka po jednom týdnu dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 mikrogramů a následně na 240 mikrogramů vždy v týdenních intervalech.

Je třeba dodržet restrikci příjmu tekutin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti:

Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů starších 65 let. Jestliže se lékař u takového pacienta rozhodne uskutečnit léčbu desmopresinem, 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 Minirin Melt je indikován k léčbě centrálního diabetu insipidu a primární noční enurézy u dětí starších pěti let (viz bod 5.1 a 4.2 výše). Doporučené dávkování je stejné jako u dospělých.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Minirin Melt je kontraindikován v případech:

- Habituální nebo psychogenní polydipsie (vedoucí k produkci moči přesahující 40 ml/kg/24 hodin;
- Anamnéza srdeční insuficience nebo podezření na ni a jiná onemocnění, vyžadující léčbu diuretiky;

- Středně závažná až závažná renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min);
- Známá hyponatremie;
- SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece ADH);
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Používá-li se přípravek k léčbě primární noční enurézy a při indikaci nykturie, musí být příjem tekutin v období mezi 1 hodinou před podáním přípravku a 8 hodin po jeho podání omezen. Celkový příjem tekutin za tuto dobu nemá přesáhnout 0,2 l. Léčba bez současného omezení příjmu tekutin může vést k retenci vody a/nebo hyponatremii s varovnými známkami a příznaky (bolest hlavy, nauzea/zvracení, přírůstek tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče) nebo i bez nich.

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

Upozornění:

Před zahájením léčby se má vyloučit závažná dysfunkce močového měchýře a obstrukce močových cest.

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

Léčbu desmopresinem je třeba přerušit při akutních přidružených onemocněních, charakterizovaných nerovnováhou tekutin a/nebo elektrolytů (jako jsou systémové infekce, horečka, gastroenteritida).

Opatrnosti je třeba u pacientů s rizikem zvýšeného intrakraniálního tlaku.

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

V případech souběžné léčby přípravky, které vyvolávají SIADH (tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, chlorpromazin a karbamazepin či v případech souběžné léčby NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky) je třeba podniknout odpovídající opatření pro zamezení hyponatremie, včetně věnování pozornosti omezení příjmu tekutin a častějšího monitorování sodíku v séru.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, o kterých je známo, že vyvolávají SIADH, tj. tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory vychytávání serotoninu, chlorpromazin a karbamazepin, stejně tak jako antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey např. chlorpropamide mohou vést k aditivnímu antidiuretickému účinku, který vede ke zvýšenému riziku retence vody či hyponatremii (viz bod 4.4).

Retenci vody a hyponatremii mohou vyvolávat i NSAID (viz bod 4.4).

Souběžná léčba loperamidem může vést až ke trojnásobnému zvýšení koncentrace desmopresinu v plazmě, což může vést ke zvýšení rizika retence vody a hyponatremie.

Ačkoliv to nebylo prokázáno výzkumem, mohou stejný účinek vyvolávat i jiná léčiva, která zpomalují intestinální peristaltiku.

Je nepravděpodobné, že by docházelo k interakcím mezi desmopresinem a látkami ovlivňujícími metabolismus jater, protože studie *in vitro* s lidskými mikrosomy neukázaly významný metabolismus desmopresinu játry. Studie interakcí *in vivo* však nebyly provedeny.

Standardizovaná strava s obsahem 27 % tuku signifikantně snížila rychlost a míru absorpce přípravku Minirin tablety. Žádný účinek na farmakodynamiku (tvorbu moči nebo osmolalitu) nebyl pozorován. Příjem potravy může, při podání nízkých dávek přípravku Minirin tablety snížit intenzitu a dobu trvání antidiuretického efektu.

4. 6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Údaje o limitovaném počtu (n = 53) těhotných žen s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o limitovaném počtu (n=54) těhotných žen s von Willebrandovou chorobou, nepotvrdily žádný nepříznivý účinek desmopresinu 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 desmopresinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

Fertilita:

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

Kojení:

Výsledky analýz mléka kojících matek, které byly léčeny vysokými dávkami desmopresinu (300 µg intranasálně), ukazují, že množství desmopresinu vyloučeného do mateřského mléka je podstatně nižší než množství, které je nezbytné pro ovlivnění diurézy.

4. 7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Minirin Melt nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4. 8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejzávažnější nežádoucí účinek u desmopresinu 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 desmopresinem 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>Vyjadřování frekvence podle 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
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie*			Dehydratace** Hypernatremie**
Psychiatrické poruchy			Insomnie	Stavy zmatenosti *	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy *	Závrat' *	Somnolence, Parestezie		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 tkáně			Pocení Pruritus Vyrážka Kopřivka	Alergický zánět kůže	
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 desmopresinem 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>Vyjadřování frekvence podle 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
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy					Hyponatremie*
Psychiatrické poruchy			<u>Ovlivnění lability **</u> <u>Agrese ***</u>	<u>Úzkost</u> <u>Noční můry*</u> Výkyvy nálad ****	Netypické chování Emoční poruchy Deprese Halucinace Insomnie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy *		Somnolence	Poruchy 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			Periferní 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 stejná 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 nichž je hladina sodíku v séru ve spodní hladině normálu, se může vyskytnout zvýšené riziko hyponatremie (viz bod 4.4).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Minirin Melt vede k prodloužené době trvání účinku se zvýšeným rizikem retence vody a hyponatremie.

Léčba:

Ačkoliv léčba hyponatremie by měla být individuální, lze uvést následující obecná doporučení: přerušení léčby desmopresinem, restrikce příjmu tekutin a v případě potřeby symptomatická léčba.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy, desmopresin

ATC kód: H01BA02.

Přípravek Minirin Melt obsahuje desmopresin, strukturální analog přirozeného hormonu hypofýzy arginin-vasopresinu. Rozdíl je dán desaminací cysteinu a substitucí L-argininu D-argininem. To má za

následek podstatně delší dobu účinku a úplné potlačení presorického účinku v klinicky používaných dávkách.

Klinické studie s přípravkem Minirin tablety při léčbě nykturie prokázaly následující:

- u 39 % pacientů léčených desmopresinem bylo dosaženo snížení celkového počtu nočních močení o minimálně 50 % oproti 5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,0001$).
- Průměrný počet nočních močení poklesl u desmopresinu o 44 % oproti 15 % u placeba ($p < 0,0001$).
- Medián doby trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšil u desmopresinu o 64 % oproti 20 % u placeba ($p < 0,0001$).
- Průměrná doba trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšila u desmopresinu o 2 hodiny oproti 31 minutám u placeba ($p < 0,0001$).

Účinek léčby individuálními perorálními dávkami přípravku Minirin tablety od 0,1 do 0,4 mg po dobu 3 týdnů ve srovnání s placebem (shromážděné údaje)

	Desmopresin		Placebo		Statistická významnost oproti placebu
Proměnná	Průměrná hodnota na počátku léčby	Průměrná hodnota během tří týdnů léčby	Průměrná hodnota na počátku léčby	Průměrná hodnota během tří týdnů léčby	
Počet močení v průběhu noci vyprazdňování	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	($p < 0,0001$)
Koeficient noční diurézy (ml/min.)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	($p < 0,0001$)
Doba trvání prvního období nenarušovaného o spánku (min.)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	($p < 0,0001$)

V souvislosti s nežádoucími reakcemi přerušilo 8 % procent pacientů léčbu v průběhu období titrace dávky a 2 % pacientů v následném období dvojité zaslepené léčby (0,63 % léčených desmopresinem a 1,45 %, kterým bylo podáváno placebo).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Celková průměrná systémová biologická dostupnost sublingválně podávaného desmopresinu jako přípravku Minirin Melt v dávkách 200, 400 a 800 mikrogramů je 0,25% s 95% intervalem spolehlivosti rozmezí 0,21-0,31%. $C_{\max}$ byla po podání 200, 400 resp. 800 mikrogramů 14, 30 a 65 pg/ml, $t_{\max}$ byl pozorován 0,5 – 2,0 hodiny po podání. Geometrický průměr terminálního poločasu je 2,8 (CV = 24%) hodiny.

Korelační tabulka mezi přípravky Minirin tablety a Minirin Melt:

Minirin tablety	Minirin tablety	Minirin Melt	Minirin Melt
desmopresin-acetát	Volná báze desmopresinu	Volná báze desmopresinu	desmopresin-acetát
0,1 mg	89 µg	60 µg	Cca 67 µg*

0,2 mg	178 µg	120 µg	Cca 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	Cca 270 µg*

* Počítáno pro účel srovnání

Distribuční objem desmopresinu po intravenózním podání je 33 litrů (0,41 l/kg). Desmopresin neprostupuje hematoencefalitickou bariérou. Desmopresin vykazuje střední až vysokou variabilitu biologické dostupnosti, jak v rámci subjektů, tak mezi jednotlivými subjekty. Souběžné požívání potravy snižuje rychlost a rozsah absorpce o 40 %.

Studie *in vitro* na preparátech z lidských jaterních mikrozómů prokázaly, že desmopresin není významně metabolizován, a tudíž není pravděpodobné, že by docházelo u člověka k *in vivo* metabolismu v játrech.

Po intravenózní injekci se do 24 hodin vyloučí 45 % podaného množství desmopresinu močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bez zvláštních informací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina

Mannitol

Kyselina citronová

6.2 Imkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný blistr z vrstveného materiálu (spodní část z PVC/polyamid/Al/polyamidPVC, vrchní část z papír/PET/Al/lak)

Velikost balení je 10, 30 a 100 perorálních lyofilizátů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

6. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Minirin Melt 60 mikrogramů: 56/358/05-C

Minirin Melt 120 mikrogramů: 56/359/05-C

Minirin Melt 240 mikrogramů: 56/360/05-C

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 8. 2012

9. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2018