

## **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.

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 konsentroidintokyvyn 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 konsentroidintokyvyn 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 osmolalisuusmääritystä 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 konsentroidikyvyn 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 konsentroidikyvyn testaus*

Diagnostisessa käytössä tulee nesteen saantia rajoittaa 0,5 litraan 1 tunti ennen Minirin annostelua ja 8 tuntia Minirin annostelun jälkeen. Munuaisten konsentroidikyvyn 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.

#### **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 suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, embryonaaliseen/sikiön kehitykseen, parturition tai postnataaliseen kehitykseen.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä lääkettä raskaana oleville naisille.

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

##### Imetys

Analyysitulokset, jotka on saatu suuria annoksia 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”-sarakkeeseen.

| <b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>      | <b><u>Hyvin yleiset (&gt;1/10)</u></b> | <b><u>Yleiset (&gt; 1/100, &lt;1/10)</u></b>  | <b><u>Melko harvinaiset (&gt;1/1000, &lt;1/100)</u></b> | <b><u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u></b> |
|--|--|---|---|--|
| Immuunijärjestelmä                       |  |   |   | Yliherkkyys reaktio  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus            |  |   | Hyponatremia  | Kuivuminen***  |
| Psyykkiset häiriöt                       |  | Unettomuus, mielialan horjuvus**, painajaisunet**, hermostuneisuus**, aggressiivisuus** |   | Sekavuustila*  |
| Hermosto                                 |  | Päänsärky*  |   | Kouristukset*, kooma *, huimaus*, uneliaisuus                                |
| Verisuonisto                             |  |   |   | Hypertensio  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Nenän tukkoisuus, riniitti             | Nenäverenvuoto, ylähengitysteiden tulehdus**  |   | Hengenahdistus   |
| Ruoansulatuselimistö                     |  | Maha-suolitulehdus, pahoinvointi*, vatsakipu*,  | Oksentelu*  | Ripuli   |
| Iho ja ihonalaiskudos                    |  |   |   | Kutina, ihottuma, nokkosihottuma   |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            |  |   |   | Lihasspasmit*  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat   |  |   |   | Väsymys*, ääreisosien  |

|             |                          |  |  |  |
|-------------|--------------------------|--|--|--|
| haitat      |                          |  |  | turvotus*,<br>rintakipu,<br>vilunväristykset |
| Tutkimukset | Ruumiinlämmön<br>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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 riskiä.

## **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 kysteiniin 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 desmopressiiniä 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 puoliintumisaian 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

Ei-kliniiset 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.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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 desmopressiiniasettaattia.

## **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**

14.6.2019



## **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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 iakttas (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 noga 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.

#### **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 blödningsskomplikationer, 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 iaktas när Minirin förskrivs till gravida kvinnor.

Djurstudier avseende reproduktionseffekter tyder inte på någon kliniskt relevant effekt på föräldradjur eller avkomma. *In vitro* - analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacent 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 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 Minirin-formulering 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”.

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

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

Carcinogenicitetsstudier med desmopressin har inte utförts.

## **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**

14.6.2019