

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml nässpray innehåller desmopressinacetat 0,025 mg motsvarande desmopressin

Hjälpämne med känd effekt

1 ml Minirin 0,025 mg/ml nässpray, lösning innehåller 5 mg klorbutanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Testning av njurens förmåga att koncentrera urin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Allmänt

1 spraydos ger 0,1 ml vilket motsvarar 2,5 µg desmopressinacetat.

Vätskerestriktion ska iakttagas (se specifika instruktioner i avsnitt 4.4).

Om tecken på vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten har återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4.

Minirin nässpray 2,5 µg/dos är främst avsedd för användning vid diabetes insipidus.

Central diabetes insipidus

Individuell dosering efter testning. Normaldosering hos vuxna 10-20 µg 1-2 gånger dagligen. Hos barn 5-10 µg 1-2 gånger dagligen. Om tecken på vattenretention/hyponatremi uppkommer bör behandlingen tillfälligt avbrytas och dosen justeras.

Testning av njurens förmåga att koncentrera urin

Vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin rekommenderas följande dosering: vuxna 40 µg; barn över 1 år 20 µg; barn under 1 år 10 µg. Efter administrering av Minirin bortkastas eventuell urin inom 0 till 1 timme. Under de närmaste 8 timmarna samlas 2 urinportioner för osmolalitetmätning.

Pediatrisk population

Minirin nässpray är indicerad för barn med central diabetes insipidus och för testning av njurens förmåga att koncentrera urin, se avsnitt 4.4 och 4.8.

Särskilda populationer

Äldre, se avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Administrering

Se instruktioner i avsnitt 6.6.

Minirin nässpray bör endast användas då behandling med orala beredningsformer är olämplig och den lägsta dosen bör användas initialt.

4.3 Kontraindikationer

Minirin nässpray ska inte användas vid:

- habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH)
- känd hyponatremi
- känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

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

Vid förskrivning av Minirin nässpray rekommenderas att:

- starta med den lägsta dosen
- se till att instruera patienten beträffande vätskerestriktion
- öka dosen med försiktighet
- administrering till barn övervakas av en vuxen för att säkerställa korrekt dosering

Minirin nässpray ska användas med försiktighet vid:

- behandling av små barn samt äldre patienter
- rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans
- risk för ökat intrakraniellt tryck

Utan samtidig minskning av vätskeintaget, kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarigare fall kramper). En ökad risk för hyponatremi föreligger hos äldre och hos patienter med lågt natrium i plasma och patienter med en hög dygnsurinvolym (över 2,8 till 3 liter).

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nocturi (t ex benign prostatahyperplasi, urinvägsinfektioner,

blåsten/tumör), polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus ska den specifika orsaken till besvären primärt åtgärdas.

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid följande tillstånd;

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin och vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen, såsom glibenklamid
- samtidig behandling med NSAID-preparat

Behandling med desmopressin bör noggrant justeras vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans som vid systeminfektioner, feber och gastroenterit.

Erfarenhet från klinisk användning tyder på risk för svår hyponatremi vid behandling av patienter med central diabetes insipidus med nasala beredningsformer av desmopressin.

Klorbutanol

Minirin nässpray 0,025 mg/ml, lösning 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 prekliniska studier visat att klorbutanol kan orsaka reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). För att undvika potentiella skadliga effekter efter exponering av klorbutanol bör Minirin nässpray 0,025 mg/ml, lösning endast övervägas i situationer då alternativa desmopressinformuleringar, utan klorbutanol, inte är tillgängliga eller olämpliga att använda.

Vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera störd ADH-sekretion t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, såsom glibenklamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vattenretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vattenretention/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. Formella interaktionsstudier *in vivo* har dock inte utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=216) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter av desmopressin avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Hjälpämnet klorbutanol som används i Minirin nässpray 0,025 mg/ml, lösning kan orsaka reproduktionstoxicitet (se avsnitt 4.4 och 5.3). Minirin nässpray 0,025 mg/ml, lösning 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 µg intranasalt), visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

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, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

De vanligast 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.

Lista över biverkningar

Nedanstående tabell baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med nasala Minirinformuleringar 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. Reaktioner som endast rapporterats efter marknadsföring eller för andra desmopressinformuleringar har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition			Hyponatremi	Uttorkning***
Psykiska störningar		Insomni Affektlabilitet** Mardrömmar** Ängslan** Aggression**		Förvirringstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*		Konvulsioner* Koma* Yrsel* Somnolens
Blodkärll				Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nästäppa Rinit	Näsblod Övre luftvägs- infektion**		Dyspné
Magtarmkanalen		Gastroenterit Illamående* Buksmärta*	Kräkning*	Diarré
Hud och subkutan vävnad				Pruritus Utslag Urtikaria
Muskuloskeletala 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 som kan ge symtom i form av huvudvärk, illamående, kräkning, viktökning, sjukdomskänsla, buksmärta, muskelspasmer, yrsel, förvirring, minskat medvetande och i allvarliga fall konvulsioner och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten.

Pediatrisk population

Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Särskild försiktighet ska iakttas hos barn, se avsnitt 4.4.

Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med låga natriumnivåer 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 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Toxicitet

Överdosering leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vattenretention och hyponatremi. Redan normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 µg/kg iv och 2,4 µg/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 µg intranasalt till 5 mån barn och 80 µg intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 µg parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom

Symtom som vid vattenintoxikation. Huvudvärk, illamående. Vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även i preparattexten beskrivna biverkningar.

Behandling

Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges:

Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion. Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges. När vätskeretentionen är allvarlig (kramper och medvetslöshet) behandlas den med furosemid.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiuretiskt hormon, ADH

ATC-kod: H01BA02

Minirin innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration även vid intranasal administration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten är ca 3-5%. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär en timme och ökar ej proportionellt till given dos. En intranasal dos om 10-20 µg ger en antidiuretisk effekt under 8-12 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen i elimineringsfasen är 0,3-0,5 l/kg. Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären.

Metabolism

In vitro-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levermikrosomer. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern hos människa. Desmopressin hämmar inte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro* och således borde desmopressin inte påverka farmakokinetiken av andra läkemedel som metaboliseras av CYP enzymer.

Eliminering

Total clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Halveringstid för desmopressin i elimineringsfasen är i genomsnitt 2,8 timmar. Hos friska personer utsöndras 52% av den desmopressin som administreras intravenöst oförändrad i urinen.

Inga könsrelaterade skillnader beträffande farmakokinetiken för desmopressin har observerats.

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

Ett prekliniskt 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 NOEL (30 mg/kg/dag) för reproduktionstoxicitet i denna studie är 30 gånger dosen för klorbutanol från Minirin nässpray 0,025 mg/ml, lösning som motsvarar 16 sprayningar/dag. Placentaöverföring av klorbutanol har visats hos möss.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Klorbutanol
Saltsyra (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska (pumpspray)

Minirin nässpray drivs av en manuell dospump utan drivgas. Spraypumpen är konstruerad att ge 0,1 ml (= 2,5 µg desmopressinacetat) per spraydos.

Förpackningsstorlek:

5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Innan Minirin nässpray används första gången, måste pumpen fyllas genom att trycka 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 är det viktigt att tänka på att den nedre delen av pumpslangen alltid måste vara nedsänkt i vätskan samt att spetsen förs in rakt i näsan samtidigt som huvudet är något tillbakalutat. Bruksanvisning medföljer förpackningen.

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 övervakas av en vuxen för att säkerställa korrekt dosering.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11189

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE 1990-06-15/2010-

06-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-12