

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Minirin 4 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller: Desmopressinacetat 4 mikrogram motsvarande desmopressin

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos dvs är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Testning av njurens förmåga att koncentrera urin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Central diabetes insipidus

Injektionslösningen kan användas där intranasal administrering bedöms olämplig. Individuell, efter testning av effekten på urinosmolalitet och diures på olika dosnivåer.

Dosering

Normaldos:

Vuxna: 1-4 mikrogram (0,25-1 ml) 1-2 gånger dagligen.

Pediatrisk population

Barn över 1 år: 0,1-1 mikrogram (0,025-0,25 ml) 1-2 gånger dagligen.

Barn under 1 år: Erfarenheten av behandling av barn under 1 år är begränsad.

Fallrapporter tyder på att 0,05 mikrogram (0,0125 ml) är lämplig initialdos. Dosen titreras sedan med hänsyn till patientens diures- och elektrolytstatus.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Minirin är kontraindicerat hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens, se avsnitt 4.3 och 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Injektionen ges normalt intravenöst, men kan vid behov även ges intramuskulärt eller subkutant.

Diagnostiskt bruk

Vid testning av njurens förmåga att koncentrera urin.

Dosering

Normaldos

Vuxna: 4 mikrogram (1 ml).

Pediatrik population

Barn över 1 år: 1-2 mikrogram (0,25-0,5 ml).

Barn under 1 år: 0,4 mikrogram (0,1 ml).

Vid test av njurarnas koncentrationsförmåga hos barn rekommenderas i första hand den intranasala beredningen.

Administreringssätt

Injektionen ges som intramuskulär eller subkutan injektion.

Efter administrering av Minirin bortkastas eventuell urin inom 0 till 1 timme. Under de närmaste 8 timmarna samlas 2 urinportioner för osmolalitetmätning. Vätskerestriktion ska iakttas, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolymer över 40 ml/kg).
- Instabil angina pectoris i anamnesen, känd eller misstänkt hjärtinkompensation 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).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Behandling utan samtidig minskning av vätskeintaget kan leda till vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan åtföljande symtom, se avsnitt 4.8.

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.

Försiktighet

Allvarlig blåsdysfunktion och urinvägsobstruktion bör uteslutas innan behandling av central diabetes insipidus påbörjas.

Särskilda åtgärder för att förhindra vattenintoxikation, såsom begränsning av vätskeintaget till att endast släcka törst och täta kontroller av serumnatrium, måste vidtas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck. Ökat intrakraniellt tryck kan inträffa som en komplikation av hjärnkirurgi, som en följd av infektion eller på grund av subaraknoidalblödning, eller i samband med hjärntumör.

En ökad risk för hyponatremi föreligger hos spädbarn, äldre och patienter med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet. Behandling med Minirin ska avbrytas eller justeras under akuta samtidiga sjukdomar som kännetecknas av störning i vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systemiska infektioner, feber, gastroenterit) samt svår blödning, och vätske- och elektrolytbalansen ska övervakas noggrant.

Särskild försiktighet bör iaktas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas (se avsnitt 4.5). Hos patienter med långtidsbehandling med läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, ska Minirin administreras först efter det att natrium kontrollerats och befunnits normalt.

Efter marknadsföring av desmopressin i injektionsform har både venösa och arteriella tromboemboliska händelser såsom djup ventrombos, cerebral trombos och hjärtinfarkt rapporterats, framförallt i samband med högdosbehandling vid hematologiska indikationer (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas innan Minirin injektion ges till äldre patienter och till patienter med riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Särskild försiktighet bör iaktas när desmopressin ges samtidigt med andra läkemedel som påverkar vätske- och/eller natriumhomeostas, t ex opioider, SSRI, tricykliska antidepressiva, NSAID-preparat, klorpromazin, karbamazepin och vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen eftersom samtidig användning kan orsaka en ökad risk för vätskeretention/hyponatremi, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från gravida kvinnor med blödningsrubbningar (n=143, varav 37 fick behandling tidigt i graviditeten), visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Som en försiktighetsåtgärd bör behandling med Minirin helst undvikas under graviditet. När behandling med Minirin är nödvändig för moderns och det ofödda barnets hälsa, t ex för behandling av central diabetes insipidus, är dosjustering inte nödvändig men övervakning av modern rekommenderas och hon bör rådas att begränsa vätskeintaget. Övervakning av serumnatrium bör ökas för att undvika vattenintoxikation och hyponatremi.

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. Det anses därför inte nödvändigt att avsluta amning.

Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

Fertilitet

Djurstudier med desmopressin har inte visat någon försämring av fertiliteten hos han- eller honråttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Minirin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Lista över biverkningar

Tabellen nedan baseras på frekvensen av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med Minirin injektion hos vuxna för behandling av central diabetes insipidus och hematologiska indikationer (n=53) och Octostim injektioner (n=76) samt rapporter efter marknadsföring av desmopressin injektioner. Reaktioner som endast rapporterats efter marknadsföring eller för andra desmopressinformuleringar har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Biverkningar klassificeras enligt frekvens och organsystemklass. Frekvensen definieras enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| MedDRA Organsystem | Vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|----------------|------------------|--|---|
| Immunsystemet | | | | Allergiska reaktioner inklusive anafylaktisk reaktion |
| Metabolism och nutrition | | | Hyponatremi inklusive fall av hyponatremisk | |

| | | | | |
|---|---|-------|--------------|---|
| | | | encefalopati | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Yrsel | | |
| Hjärtat | | | | Hjärtinfarkt ³ Angina pectoris ³ |
| Blodkärl | Övergående blodtryckssänkning med reflektorisk takykardi och ansiktsrodnad vid administrerings-tillfället | | | Djup ventrombos ³ Cerebral trombos ³ Lungemboli ³ Hypertension ³ |
| Magtarmkanalen | Magknip ¹ , illamående ² | | | |
| Hud och subkutan vävnad | | | | Urtikaria Pruritus Utslag |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet | | | |

¹Rapporterat med hyponatremi

²Rapporterat med eller utan hyponatremi

³Rapporterat framförallt för hematologiska indikationer (hög dos)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyponatremi

Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, illamående, kräkningar, viktökning, buksmärta, muskelkramper, yrsel, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, generella eller lokala ödem (perifera, ansikte) och i allvarliga fall hjärnödem, hyponatremisk encefalopati, konvulsioner och koma. Hyponatremi är ett resultat av ökad vattenreabsorption i njuren och osmotisk utspädning av plasma. Försiktighetsåtgärder angivna i avsnitt 4.4 bör iakttas.

Hyponatremi är reversibel. Behandlingen ska individualiseras och snabb korrigerings bör undvikas för att minska risken för ytterligare komplikationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive lokala allergiska reaktioner som dyspné, erytem, generella eller lokala ödem (perifera, ansikte), klåda, utslag, och urtikaria har rapporterats i samband med desmopressin-injektion. Mer allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk/anafylaktoid chock och reaktion har också rapporterats. Allergiska reaktioner uppträder vanligen snabbt efter administrering av läkemedel och kan uppstå efter första administreringen eller efter upprepade desmopressin-injektioner.

Pediatrik population

Biverkningsdata från kliniska prövningar hos barn är mycket begränsade.

Mycket sällsynta fall av emotionella störningar och reaktioner såsom t ex irritation, aggressivitet eller mardrömmar har rapporterats hos barn.

Särskilda populationer

Äldre och patienter med serumnatriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk 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, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Toxicitet

Redan normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 µg/kg i.v. 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

Överdoser leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi. Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges.

Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion. Om patienten har symptom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges. När vätskeretentionen är allvarlig (kramper och medvetlöshet) behandlas 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 och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten efter subkutan injektion jämfört med intravenös administrering är cirka 85 %. Maximal plasmakoncentration efter subkutan injektion med 0,3 µg/kg uppnås efter ca 60 minuter och uppgår i genomsnitt till 600 pg/ml.

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst av en två-compartment distributionsmodell med en distributionsvolym på 0,3-0,5 l/kg.

Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. I *in vitro*-försök var desmopressin inte någon hämmare av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

Eliminering

Total clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad i urin ca 50 %. Halveringstiden i plasma varierar mellan 3-4 timmar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Efter intravenös administrering av desmopressin ökade den genomsnittliga terminala halveringstiden från 2,8 timmar hos individer med normal njurfunktion till 4, 6,6 respektive 8,7 timmar hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet av desmopressin under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) 1,5 gånger, 2,4 gånger respektive 3,7 gånger högre jämfört med den hos patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts i denna population.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller.

Förpackningsstorlek: 10x1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9617

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 mars 1981

Datum för den senaste förnyelsen: 15 juni 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-24