

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MINIRIN® Melt 60 mikrogram Oral Liyofilizat

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir oral liyofilize tablet, desmopressin asetat (yaklaşık 67 mikrogram) olarak 60 mikrogram desmopressin (serbest baz) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral liyofilizat.

Bir tarafında damla biçiminde bir figürle işaretli beyaz, yuvarlak oral liyofilize tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Minirin Melt,

- primer enürezis nokturna tedavisinde, normal idrar konsantr edebilen hastalarda 5 yaşından itibaren
- yetişkinlerde nokturnal poliüriye bağlı noktürinin semptomatik tedavisinde (örneğin mesane kapasitesini aşan seviyede nokturnal idrar üretimi gibi),
- santral diabetes insipidus'un tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

MINIRIN® Melt oral liyofilize tabletlerin dozajları doktor tarafından ayrı ayrı her hasta için ayarlanır. MINIRIN® Melt 60 mikrogram Oral Liyofilizat, Minirin 0.1 mg Tablete göre hesaplanmıştır (ayrıca bkz. 5.2).

Uygulama şekli, sıklığı ve süresi:

Santral diabetes insipidus

Çocuklar ve yetişkinler için başlangıç dozu dil altı olarak uygulanan, günde üç kez 60 mikrogramdır. Dozaj rejimi hastanın cevabına göre daha sonra ayarlanır. Klinik deneyim, dil altı olarak uygulanan günlük dozun 120 mikrogram ve 720 mikrogram arasında değiştiğini göstermektedir. Hastaların çoğu için idame dozu, günde 3 kez dil altı olarak uygulanan, 60 mikrogram ila 120 mikrogram arasındadır. Su tutma/hiponatremi belirtileri ortaya çıktığında, tedavi kesilmeli ve doz yeniden ayarlanmalıdır.

Primer Nokturnal Enürezis

Uygun başlangıç dozu, yatmadan önce dil altı olarak uygulanan 120 mikrogramdır. Eğer düşük doz yeteri kadar etkili değilse, doz 240 mikrograma kadar arttırılabilir. Sıvı kısıtlamasına uyulmalıdır.

Su tutma/hiponatremi belirtileri veya semptomları (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, kilo alma ve ciddi vakalarda konvülsiyonlar) ortaya çıktığında, hasta tamamen düzelene kadar tedavi kesilmelidir. Tekrar tedaviye başlandığında, sıkı bir sıvı kısıtlaması gerekmektedir; bkz. bölüm 4.4.

Tedavinin sürmesi için, üç aylık bir tedavi süresi sonunda tedaviye en az bir hafta ara verip, daha sonra gerekli değerlendirmeyi yapmak gerekmektedir.

Noktüri

Uygun başlangıç dozu, yatmadan önce dil altı olarak uygulanan 60 mikrogramdır. Bu doz bir haftadan sonra yeteri kadar etkili değilse, doz dil altı olarak 120 mikrogram ve ardından haftalık doz ayarlaması ile 240 mikrograma kadar artırılabilir. Sıvı kısıtlamasına uyulmalıdır.

Noktüri hastalarında tedaviye başlamadan en az 2 gün önce noktürnal poliürinin teşhis edilmesi için sıklık/hacim tablosu yapılmalıdır. Fonksiyonel mesane kapasitesini aşan miktarda gece idrar üretimi veya 24 saatlik idrar üretiminin 1/3'ünü aşan miktarda gece boyunca idrar üretimi noktürnal poliüri olarak kabul edilir.

Gıda alımı, düşük doz desmopressinin antidiüretik etkisinin süresini ve yoğunluğunu azaltabilir (bkz. 4.5).

Yaşlılarda tedavinin başlatılması önerilmez. Eğer doktor bu hastalarda desmopressin tedavisi başlatmaya karar verirse tedaviye başlamadan önce ve başladıktan 3 gün sonra veya doz artırıldığında ve tedavi sırasında, tedaviyi yürüten doktorun gerekli gördüğü diğer zamanlarda serum sodyum değeri ölçülmelidir.

Su tutma/hiponatremi belirtileri veya semptomları (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, kilo alma ve ciddi vakalarda konvülsiyonlar) ortaya çıktığında, hasta tamamen düzelene kadar tedavi kesilmelidir. Tekrar tedaviye başlandığında, sıkı bir sıvı kısıtlaması gerekmektedir; bkz. bölüm 4.4.

Uygun doz titrasyonunu takiben 4 hafta içinde yeterli klinik etki elde edilmezse tedavi sonlandırılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Bildirilmemiştir. 5 yaşından itibaren yatak ısılatma tedavisinde kullanılır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalar, düşük serum sodyum düzeyli hastalar hiponatremi açısından yüksek riske sahiptirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Müzmin ve psikojenik polidipsi (40 ml/kg/24 saat'i aşan idrar üretimi ile sonuçlanan),
- Diüretik tedavisi gerektiren bilinen veya şüpheli kalp yetmezliği ve diğer durumlar,
- Orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 50 ml/dak),
- Bilinen hiponatremi,
- Uygunsuz ADH hormonu salgılama sendromu (SIADH),

- Desmopressine veya herhangi bir yardımcı maddesine aşırı duyarlılık (balık jelatini dahil) (bkz. bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Acil idrar yapma ihtiyacı olan/idrara tutamayan, idrara çıkma sıklığında artış veya noktüri (örneğin, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), idrar yolları iltihabı, idrar kesesi taşları/tümörleri), polidipsi ve zayıf ayarlanmış diabetes mellituslu hastalarda, spesifik neden tedavi edilmelidir.

Primer noktürnal enürezis tedavisinde, uygulamanın bir saat öncesinden, 8 saat sonrasına kadar sıvı alımı mümkün olan en alt düzeye sınırlandırılmalıdır. Sıvı alımının kesilmediği bir tedavi, su tutma/hiponatremi belirtileri veya semptomlarına (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, kilo alma ve ciddi vakalarda konvülsiyonlar) yol açabilir.

Klinik çalışmalarda, yüksek hiponatreminin ortaya çıktığı hastaların çoğu 65 yaş üzerindedir. Bu nedenle, yaşlılarda, özellikle sıvı ya da elektrolit dengesizliği olasılığını arttıran diğer koşullardan şikayeti olan hastalarda, tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Yaşlı hastalar, düşük serum sodyum düzeyli hastalar ve 24 saatlik idrar hacmi yüksek olan (2.8 ila 3 litre üzeri) hastalar, hiponatremi açısından yüksek riske sahiptirler.

Sıvı sınırlamasına çok dikkat etmek gerekmekte ve aşağıdaki durumlarda serum sodyumun daha sık izlenmesi dahil, hiponatremiden kaçınmak için tedbirler kesinlikle alınmalıdır:

- SIADH'ye sebep olduğu bilinen, örneğin trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klorpromazin ve karbamazepin gibi ilaçlarla eş zamanlı tedavi durumu.
- NSAID'ler ile eşzamanlı tedavi durumu.

Ateş, mide iltihabı gibi sıvı ve/veya elektrolit dengesizliği ile karakterize olan akut hastalıklar süresince desmopressin tedavisi kesilmelidir.

Aktif trombozu olan ve/veya yüksek trombotik riski bulunan (kalıtsal veya kazanılmış trombotik serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ABY, KBY gibi) durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Santral Sinir Sistemi ajanları:

ADH salgılama bozukluğuna sebep olduğu bilinen, örneğin trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klorpromazin ve karbamazepin gibi maddeler, sıvı tutma riskini arttıran ilave bir antidiüretik etkiye neden olabilirler; bkz. bölüm 4.4.

Non-steroidal antiinflatuvar ajanlar:

NSAID preparatları, su tutma/hiponatremiye neden olabilir; bkz. bölüm 4.4.

Gastrointestinal Sistem ilaçları:

Eş zamanlı loperamid tedavisi, desmopressin plazma konsantrasyonunun üç kat artmasına neden olarak su tutma/hiponatremi riskini artırabilir. Her ne kadar araştırılmadıysa da, intestinal taşınmayı yavaşlatan diğer ilaçlar da aynı etkiyi yapabilirler.

Eş zamanlı dimetikon tedavisi, azalan bir desmopressin absorpsiyonuna yol açabilir.

CYP2D6 indükleyiciler ve inhibitörler:

İnsan mikrozomları ile yürütülen *in vitro* çalışmalarda, desmopressinin herhangi bir önemli karaciğer metabolizmasına uğradığı gösterilmediğinden, desmopressinin hepatik metabolizmayı etkileyen farmasötikler ile etkileşime girmesi olasılık dahilinde değildir. Ancak, hiçbir *in vivo* resmi etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Diğer:

Desmopressin tablet ile birlikte veya 1.5 saat önce yenilen %27 yağ içeren standart bir yemek, desmopressinin absorpsiyon hızını ve kapsamını %40 oranında düşürmektedir. Farmakodinamikler (idrara üretimi veya ozmolalite) ile ilgili önemli bir etki gözlenmemiştir. Bununla beraber, bazı hastalarda eş zamanlı olarak gıda alınması durumunda değişmiş etkilerin ortaya çıkmış olma ihtimali de bertaraf edilmemelidir; bkz. bölüm 4.2.

Artan Etki/Toksisite: Klorpropamid, fludrokortizon ADH'ya yanıtı arttırabilir.

Azalan Etki: Demeklosilin ve lityum ADH'ya yanıtı azaltabilir.

Antidiüretik etkiyi azaltması nedeniyle alkol alımından sakınılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diabetes insipiduslu gebe kadınlarda, sınırlı sayıda (n=53) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, desmopressinin gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar ilgili hiçbir epidemiyolojik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Yüksek dozda (300 mcg intranazal) desmopressin alan emziren annelerden alınan sütün analiz sonuçları, desmopressinin süte geçtiğini göstermekte ancak çocuğa geçen desmopressin miktarı düşük olmakta ve olasılıkla diürezi etkilemek için gereken miktarın altında kalmaktadır. Desmopressinin tekrarlanmış dozlar üzerine anne sütünde toplanıp toplanmayacağı çalışılmamıştır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Aşırı doz veya sıvı tutulmasına bağlı hiponatremi; konvülsiyon ve bilinç kaybına neden olabilir. MINIRIN® Melt kullanımı süresince araç ve makine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sıvı alımının kesilmediği bir tedavi, belirtileri veya semptomları (baş ağrısı, mide bulantısı/kusma, kilo alma ve ciddi vakalarda konvülsiyonlar) ortaya çıksa da çıkmasa da, su tutma ve/veya hiponatremiye yol açabilir.

Primer Noktürnal Enürezis ve Diabetes insipidus

Klinik çalışmalarda aşağıdaki advers etkiler MINIRIN® Melt ile ilgili olarak gözlenmiştir. Bunlar aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Hiponatremi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Alerjik deri reaksiyonları

Bunlara ek olarak aşağıdaki yan etkiler de gözlenmiştir:

Kardiyovasküler : Akut serebrovasküler tromboz, akut myokard infarktüsü, kan basıncında azalma veya artma, göğüs ağrısı, ödem, çarpıntı

Santral sinir sistemi: Ajitasyon, üşüme nöbeti, koma, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, uyuklama hali

Dermatolojik: Döküntü

Endokrin-metabolik: Hiponatremi, su intoksikasyonu

Abdominal: Kramp, dispepsi, bulantı, boğaz ağrısı, kusma

Genitoüriner: Balanit, vulvar ağrı

Göz: Konjunktivit, göz ödemi, lakrimasyon bozuklukları

Solunum: Öksürük, epistaksi, nazal konjesyon, rinit

Diğer: Nadiren alerjik reaksiyonlar ve nadiren anafilaksi

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Çocuklarda duygusal bozukluklar

Noktüri

Yapılan çalışmalarda, doz titrasyonu sırasında yaklaşık hastaların %35'inde istenmeyen etkiler görülmüştür.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Hiponatremi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Kalp ve damar sistemi bozuklukları

Yaygın: Periferik ödem

Üriner sistem bozuklukları

Yaygın: Sık idrara çıkma

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, ağız kuruluğu, kilo artışı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz, yüksek riskli sıvı tutma ve hiponatremili uzun bir etki süresine yol açar. Hiponatremi tedavisi mutlaka ayrı olarak yapılmalı ancak aşağıdaki genel tavsiyeler de verilmelidir.

Hiponatremi tedavisinde desmopressin tedavisinin kesilmesi ve sıvı kısıtlaması uygulanır. Eğer hastada semptomlar varsa, izotonik veya hipertonic sodyum klorür infüzyonu verilebilir. Sıvı tutulmasının ciddi olduğu durumda (konvülsiyon ve bilinç kaybı), furosemid tedavisi verilir.

Toksisite: Fazla sıvı alımıyla birleşen normal dozlar dahi su zehirlenmesine neden olabilir. 0.3 mcg/kg i.v. ve 2.4 mcg/kg arasında intranasal olarak alınan dozlar, çocuklarda ve yetişkinlerde hiponatremi ve konvülsiyonlara neden olmuştur. Diğer yandan, 5 aylık bir bebeğe intranasal olarak uygulanan 40 mcg ve 5 yaşındaki bir çocuğa intranasal olarak uygulanan 80 mcg, hiç bir semptoma yol açmamıştır. Yeni doğmuş bir bebeğe parenteral olarak uygulanan 4 mcg, oligüriye ve kilo alımına neden olmuştur.

Semptomlar: Baş ağrısı, mide bulantısı, sıvı tutulması, hiponatremi, oligüri, konvülsiyon, akciğerlerde ödem.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakotöropatik grup: Antidiüretik hormon, ADH

ATC kodu: H01BA02

MINIRIN® Melt, doğal hipofiz hormonu arginin vasopressinin sentetik yapısal bir analogu olan desmopressin içermektedir. Fark, sistein içindeki amino grubunun çıkartılması ve L-argininin D-arginin ile ikame edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu, klinik olarak kullanılan dozajlarda etki süresinin oldukça uzamasına ve pressör etkinin tamamen yok olmasına neden olmaktadır. Desmopressin, vasopressin veya lipressinden daha fazla antidiüretik aktiviteye ve uzatılmış etkiye sahiptir. Ayrıca, faktör VIII'i ve kandaki plasminojen aktivatör aktivitesini uyarır, fakat pressör aktivitesi azdır.

Yapılan çalışmalarda desmopressin ile noktüri tedavisinde aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir:

- Desmopressin ile tedavi olan hastaların %39'unda, plasebo grubunun %5'ine kıyasla gece idrara çıkma ortalama sayısı olarak en az %50 oranında azalmıştır ($p<0.0001$).
- Desmopressin ile %44'e karşılık olarak plasebo ile %15 oranında gecede ortalama idrara çıkma sayısı azalmıştır ($p<0.0001$).
- Desmopressin ile %64'e karşılık olarak plasebo ile %20 oranında ilk kesintisiz uyku döneminin medyan süresi artmıştır ($p<0.0001$).
- İlk kesintisiz uyku döneminin medyan süresi desmopressin ile 2 saat artarken, plasebo grubunda 31 dakika artmıştır ($p<0.0001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

MINIRIN® Melt oral liyofilize olarak dil altından alındığında, desmopressinin ortalama biyoyararlanımı, yaklaşık olarak %0.25'dir. Minirin tabletle eş zamanlı olarak yiyecek kullanımı, absorpsiyonunun hızını ve kapsamını yaklaşık %40 azaltmaktadır. Desmopressin, hem deneklerde hem de kendi içinde, biyoyararlanımda orta ila yüksek bir değişkenlik sergilemektedir.

Dağılım:

Desmopressinin plazma konsantrasyonu, uygulanan dozlara orantılı olarak artar ve 200, 400 ve 800 mikrogram uygulamalarından sonra, C_{max} sırasıyla 14, 30 ve 65 pg/ml'dir. T_{max} , dozlamadan sonra 0.5 – 2.0 saat arasında gözlenmiştir. Terminal yarı ömrü 2.8 saattir.

İntravenöz yoldan yapılan uygulamadan sonra desmopressinin dağılım hacmi 33 litredir (0.41 litre/kg). Desmopressin kan-beyin bariyerini aşmamaktadır.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar, karaciğerde metabolize olan desmopressin miktarının çok önemsiz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, insan karaciğerinde desmopressinin metabolize olması olasılık dahilinde değildir.

Eliminasyon:

Eliminasyon terminal yarı ömrü 2.8 saattir. Desmopressinin %45'lik miktarı, i.v. enjeksiyonu

sonrasında, ilk 24 saat içinde idrarla atılmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Kısa Ürün Bilgisi bölümünde yer alanlara ek olarak, klinik öncesi ile ilgili hiçbir veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin (balıktan)
Mannitol (E421)
Sitrik asit, susuz (E330)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/Alüminyum blisterler 10 oral liyofilize tablet içermektedir.
Ambalaj Boyutları:
60 mikrogram: 10, 30 ve 100 oral liyofilize tablet
Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Oral liyofilize tabletler kırılabilir yapıdadırlar, bu nedenle folyo içerisinde bastırılmamalıdır. Oral liyofilize tabletler, blisterlerinden alüminyum kapak sıyrılarak açıldıktan sonra çıkartılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nurol Plaza No.255 A Blok Kat 13
Maslak 34398 İstanbul

Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

125/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ