

1. LEGEMIDLETS NAVN

Minirin 10 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder 0,1 mg desmopressinacetat tilsvarende 89 mikrogram desmopressin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Benzalkoniumklorid (konserveringsmiddel) 0,1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hypofysær diabetes insipidus.

Polyuri-polydipsisyndrom etter hypofyseektomi.

Diagnostisk bruk: Testing av nyrenes evne til å konsentrere urin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én spraydose gir 0,1 ml som tilsvarer 10 mikrogram desmopressinacetat.

Se også pkt. 6.5.

Hypofysær diabetes insipidus og polyuri-polydipsisyndrom etter hypofyseektomi:

Doseringen er individuell i henhold til urinvolum og osmolalitet. Begynn med en lav dose.

Normaldosering:

Voksne: 10-20 mikrogram 1-2 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon: 5-10 mikrogram 1-2 ganger daglig.

Væskerestriksjon skal følges. Ved tegn eller symptomer på væskeretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper) bør behandlingen avbrytes inntil pasienten er fullstendig restituert. Når behandlingen starter igjen, kreves streng væskerestriksjon (se pkt. 4.4).

Diagnostisk bruk for testing av nyrenes konsentreringsevne:

Følgende enkeltdoser anbefales:

Voksne: 40 mikrogram gitt som 20 mikrogram i hvert nesebor.

Pediatrisk populasjon:

Barn over 1 år: 20 mikrogram.

Barn under 1 år: 10 mikrogram.

Etter administrering av Minirin kastes eventuell urin fra 0 til 1 time. Under de nærmeste åtte timer samles to urinporsjoner for osmolalitätsbestemmelse. Væskerestriksjon skal følges (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6. Bruksanvisning inngår også i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Habituell og psykogen betinget polydipsi (døgnurinvolum over 40 ml/kg);
- Kjent eller mistenkt hjertesvikt og andre tilstander som krever behandling med diuretika;
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min);
- Syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH);
- Kjent hyponatremi;
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1, deriblant konserveringsmidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Minirin nesenspray bør kun brukes av pasienter hvor administrering av orale formuleringer ikke er passende.

Alvorlige blæreledelser/-forstyrrelser og hindret urinavløp bør vurderes før behandlingsstart.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risiko for økt intrakranielt trykk.

Konserveringsmidlet (benzalkoniumklorid) i Minirin kan føre til ødem i neseslimhinnen, spesielt ved langtidsbruk. Ved mistenkt, vedvarende slimhinneødem i nesen, bør et legemiddel uten konserveringsmiddel til bruk i nesen velges om mulig. Dersom slike produkter til bruk i nesen ikke er tilgjengelige, bør man vurdere andre legemiddelformuleringer.

Ved diagnostisk bruk skal væskeinntaket begrenses til 0,5 liter for å slukke tørsten i perioden én time før til åtte timer etter administrering.

Behandling uten samtidig reduksjon i væskeinntak kan føre til væskeretensjon og/eller hyponatremi med eller uten dertilhørende varseltegn og symptomer (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper).

Eldre pasienter og pasienter med serumnatrium i nedre normalområde kan ha økt risiko for hyponatremi.

Behandlingen med desmopressin bør justeres nøye ved akutte forbigående tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse (f.eks. systemiske infeksjoner, feber, gastroenteritt).

Desmopressin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse.

Forholdsregler for å unngå hyponatremi, inkludert væskerestriksjoner og hyppig monitorering av serumnatrium, må tas ved:

- samtidig behandling med legemidler som er kjent å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin;
- samtidig behandling med NSAIDs.

Erfaring fra klinisk bruk indikerer risiko for alvorlig hyponatremi ved behandling av pasienter med hypofysær diabetes insipidus med nasale desmopressinformuleringer.

Pediatrisk populasjon

Ved forskrivning av Minirin nesespray anbefales det å sikre at barn er under tilsyn av voksne slik at riktig dose inntas.

Små barn kan ha økt risiko for hyponatremi.

Nyrekonsentreringstest på barn under 1 år bør bare utføres på sykehus og under nøye overvåkning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Substanser som er kjent for å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin, kan forårsake en additiv antidiuretisk effekt med økt risiko for væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

NSAIDs kan indusere væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

Det er usannsynlig at desmopressin vil interagere med legemidler som påvirker levermetabolismen ettersom desmopressin ikke er vist å gjennomgå signifikant levermetabolisme i *in vitro*-studier med humane mikrosomer. Det er imidlertid ikke utført formelle interaksjonsstudier *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner med diabetes insipidus (n=53) samt data fra gravide kvinner med blødningskomplikasjoner (n=216) indikerer ingen skadelige effekter av desmopressin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. I dag finnes ikke andre relevante epidemiologiske studier tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Resultater fra analyser av melk fra ammende mødre som mottok høye doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), indikerte at de mengder desmopressin som potensielt kan overføres til barnet, er betydelig mindre enn de mengder som må til for å påvirke diuresen.

Desmopressin går over i morsmelk, men enhver påvirkning av barnet anses som usannsynlig ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier i mennesker. Desmopressin reduserte ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter. *In vitro*-analyser av humane kotyledonmodeller antyder at desmopressin ikke transporteres over placenta ved terapeutiske konsentrasjoner tilsvarende anbefalte doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Minirin nesespray har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi, hvilket kan gi hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt serumnatrium, vektøkning, malaise, abdominalsmerter, muskelkramper, svimmelhet, forvirring, nedsatt bevissthet og i alvorlige tilfeller kramper og koma.

Hoveddelen av de øvrige hendelsene er rapportert som ikke-alvorlige.

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling er nesetetthet (27%), høy kroppstemperatur (15%) og rhinitt (12%). Andre vanlige bivirkninger er hodepine (9%), infeksjon i øvre luftveier (9%), gastroenteritt (7%) og abdominalsmerter (3%). Anafylaktiske reaksjoner er ikke sett i kliniske studier, men spontanrapporter er mottatt.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Dataene er basert på hyppigheten av rapporterte bivirkninger fra kliniske studier med nasale formuleringer av Minirin gitt til barn og voksne for behandling av hypofysær diabetes insipidus, primær nattlig enurese og diagnostisk bruk for testing av nyrenes konsentreringsevne (n=745) kombinert med erfaringer gjort etter markedsføring for alle indikasjoner. Reaksjoner som kun er sett etter markedsføring, eller ved bruk av andre Minirin-formuleringer er lagt til i kolonnen med bivirkninger av ikke kjent hyppighet.

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hyponatremi	Dehydrering***
Psykiatriske lidelser		Insomni Affektlabilitet** Mareritt** Nervøsitet** Aggresjon**		Forvirring*
Nevrologiske sykdommer		Hodepine*		Kramper* Koma* Svimmelhet* Somnolens
Karsykdommer				Hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet Rhinit	Epistaksis Infeksjon i øvre luftveier**		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer		Gastroenteritt Kvalme* Abdominalmerter*	Oppkast*	Diaré
Hud- og underhudssykdommer				Pruritus Utslett Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelspasmer*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Fatigue* Perifert ødem* Smerter i brystet Frysninger
Undersøkelser	Økt kroppstemperatur**			Vektøkning*

* Rapportert i forbindelse med hyponatremi.

** Rapportert hovedsakelig blant barn og ungdom.

*** Rapportert for indikasjonen hypofysær diabetes insipidus.

Beskrivelse av selekterte bivirkninger

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi og i alvorlige tilfeller komplikasjoner av dette, dvs. kramper og koma. Årsaken til den potensielle hyponatremien er den forventede antidiuretiske effekten.

Pediatrisk populasjon

Hyponatremien er reversibel, og hos barn ses det ofte at den forekommer i relasjon til endringer i daglige rutiner som påvirker væskeinntaket og/eller perspirasjonen. Hos barn bør det utvises spesiell forsiktighet slik beskrevet i pkt. 4.4.

Andre spesielle populasjoner

Små barn, eldre og pasienter med serumnatrium i nedre normalområde kan ha økt risiko for hyponatremi (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) kontaktes.

Overdosering fører til forlenget virketid med økt fare for væskeretensjon og hyponatremi.

Behandling av hyponatremi må individualiseres, men følgende generelle anbefaling kan gis: Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen og igangsette væskerestriksjon og symptomatisk behandling hvis nødvendig. Dersom pasienten har symptomer, kan en isoton eller hypertont natriumkloridinfusjon gis. Ved alvorlig væskeretensjon (kramper og tap av bevissthet) skal furosemidbehandling gis.

Toksisitet: Selv normale doser kan i kombinasjon med kraftig væskeinntak føre til intoksikasjon. Doser fra 0,3 mikrogram/kg intravenøst og 24 mikrogram/kg intranasalt har ført til hyponatremi og kramper hos barn og voksne. På den annen side ga verken 40 mikrogram intranasalt administrert til en fem måneder gammel baby eller 80 mikrogram intranasalt administrert til en 5-åring noen symptomer. Fire mikrogram administrert parenteralt til en nyfødt medførte oliguri og vektøkning.

Symptomer: Hodepine, kvalme, væskeretensjon, hyponatremi, oliguri, kramper, lungeødem.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofysebaklapphormoner (vasopressin og analoger), ATC-kode: H01B A02

Minirin inneholder desmopressin, en syntetisk strukturanalog til det naturlige hypofysebaklapphormonet argininvasopressin. Desmopressin skiller seg fra det naturlige hormonet ved at aminogruppen i cystein er fjernet og L-arginin er erstattet med D-arginin. Disse strukturelle forandringene resulterer i betydelig forlenget virketid samt komplett mangel på pressoreffekt ved klinisk dosering.

Prekliniske data viser at benzalkoniumklorid har en konsentrasjons- og tidsavhengig toksisk effekt (inkludert irreversibel hemming av mobilitet) på cilia. Dette er vist både *in vitro* og *in vivo* i rotter. Benzalkoniumklorid induserer også histopatologiske forandringer i neseslimhinnen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

En intranasal dose på 10-20 mikrogram gir antidiuretisk effekt i 8-12 timer. Biotilgjengeligheten er ca. 5-6%. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. én time.

Distribusjon

Fordelingen av desmopressin beskrives best ved en tokompartiment distribusjonsmodell med et distribusjonsvolum under eliminasjonsfasen à 0,3-0,5 l/kg.

Biotransformasjon

In vivo-metabolisme av desmopressin er ikke undersøkt. *In vitro*-metabolismestudier med desmopressin i humane levermikrosomer har vist at ingen signifikant mengde metaboliseres i lever av cytokrom P450-systemet. Det er derfor usannsynlig at desmopressin metaboliseres *in vivo* av cytokrom P450-systemet i lever hos menneske. Desmopressins effekt på farmakokinetikken av andre legemidler er sannsynligvis minimal ettersom desmopressin mangler evne til å hemme det cytokrom P450-legemiddelmetaboliserende systemet.

Eliminasjon

Total clearance av desmopressin er kalkulert til 7,6 l/t. Estimert terminal halveringstid av desmopressin er 2,8 timer. Etter intravenøs injeksjon gjenfinnes 52% (44-60%) av desmopressin i urinen innen 24 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet. Det er ikke utført studier med hensyn til potensiell karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Sitronsyremonohydrat (E330)
Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Benzalkoniumklorid
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Åpnet flaske må brukes innen to måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Sprayflasken skal alltid oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske (type I glass).

Pakningsstørrelse: 5 ml.

Minirin nesespray drives av en manuell doseringspumpe uten drivgass. Spraypumpen er konstruert for å avgi 100 mikroliter oppløsning (= 10 mikrogram desmopressinacetat) per spraydose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk

Før første gangs bruk av preparatet, må pumpen fylles ved å trykke fire ganger eller til en jevn dusj oppnås. Dersom sprayen ikke har vært brukt den siste uken, fylles pumpen på nytt ved å trykke én gang eller inntil en jevn dusj oppnås.

Bruksanvisning:

1. Puss nesen før bruk av sprayen.
2. Ta av beskyttelseshylsen.
3. Sjekk at nedre delen av pumpe slang i flasken er nedsenket i væsken.
4. Fyll pumpen dersom sprayen ikke har vært brukt den siste uken.
5. Når pumpen er fylt gir den én dose hver gang den trykkes ned.
6. Len hodet litt bakover og før spissen rett inn i neseboret.
7. Ved behov for en høyere dose, gjentas sprayingen i det andre neseboret. For ytterligere doser, veksles det mellom neseborene.
8. Sett på beskyttelseshylsen etter bruk, og oppbevar sprayflasken stående.

Dersom det skulle oppstå tvil om hvor stor dose som er tatt, skal man vente til tiden for neste dosering før man tar ytterligere doser.

Hos små barn skal administreringen skje under tilsyn av voksne for å sikre at riktig dose inntas.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7316

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.08.1988

Dato for siste fornyelse: 31.08.2008

10. OPPDATERINGSDATO

17.06.2022