Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2013/03564

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Minirinspray

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

1 ml nosovej roztokovej aerodisperzie obsahuje 0,1 mg dezmopresín acetátu ekvivalentného 89 mikrogramom dezmopresínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml Minirinu spray obsahuje 0,1 mg benzalkóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Nosová roztoková aerodisperzia

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

* Centrálny diabetes insipidus (CDI).
* Testovanie koncentračnej schopnosti obličiek.
* Primárna nočná enuréza (PNE) (od 5. roku), keď nočné budenie nie je dostatočne účinné alebo je nevhodné u pacientov s normálnou schopnosťou koncentrovať moč.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

**Všeobecné údaje**

Jedna dávka aerodisperzie predstavuje 0,1ml, čo zodpovedá 10 mikrogramom dezmopresín acetátu.

Spôsob podávania: pozri časť 6.5 a 6.6.

Minirin spray sa má použiť len u pacientov, u ktorých nemožno použiť perorálnu formu dezmopresínu a liečba má začať vždy najnižšou dávkou (pozri časť 4.4).

Je potrebné dodržiavať obmedzenie príjmu tekutín (pozri časť 4.4).

V prípade výskytu znakov a príznakov retencie vody a/alebo hyponatriémie (bolesť hlavy, nevoľnosť/vracanie a v závažných prípadoch kŕče) liečba sa musí prerušiť, až kým sa pacient celkom nezotaví. Keď sa liečba obnoví, pacient musí striktne dodržiavať obmedzenie príjmu tekutín (pozri časť 4.4).

**Indikácie**

Centrálny diabetes insipidus

Dávkovanie je individuálne. Odporúčaná dávka u dospelých je 10 μg až 20 μg 1 – 2 krát denne. U detí je odporúčaná dávka 5 μg až 10 μg 1 – 2 krát denne. Keď sa objavia príznaky retencie vody, dávka sa musí upraviť.

Primárna nočná enuréza

Klinicky účinná dávka je individuálna a môže sa pohybovať od 10 μg do 20 μg intranazálne pred spaním.

Dávkovanie má byť postupné s počiatočnou dávkou 10 μg pred spaním. Ak sa po minimálne 1 týždni nedostaví klinická odpoveď, dávku možno zvýšiť na 20 μg. Maximálna dávka nesmie presiahnuť 20 μg. Po troch mesiacoch sa liečba na týždeň vynechá a lekár posúdi, či je nutné v nej pokračovať.

Potrebné je dodržiavať obmedzenie príjmu tekutín, ako sa uvádza v časti 4.4. Pri objavení sa príznakov retencie vody/hyponatriémie je potrebné liečbu prerušiť. Liečba enurézy je symptomatická.

Diagnostické použitie

Na testovanie koncentračnej schopnosti obličiek sa odporúčajú nasledovné jednorazové dávky: normálna dávka u dospelých je 40 μg, u detí starších ako 1 rok 20 μg a u detí mladších ako 1 rok je to dávka 10 μg. Moč vytvorený v priebehu 1 hodiny po použití Minirinu spray sa vyleje. Počas nasledujúcich 8 hodín sa zberajú dve dávky moču na vyšetrenie osmolality. Je potrebné dodržiavať obmedzenia príjmu tekutín, pozri časť 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti:* pozri časť 4.4.

*Porucha funkcie obličiek:* pozri časť 4.3.

*Porucha funkcie pečene:* pozri časť 4.5.

*Pediatrická populácia*

Minirin spray je indikovaný u detí na liečbu centrálneho diabetu insipidus a primárnej nočnej enurézy a na testovanie koncentračnej schopnosti obličiek (pozri časť 4.1 a 4.2).

* 1. **Kontraindikácie**

Minirin spray je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

* habituálna alebo psychogénna polydipsia (s následnou tvorbou moču presahujúcou 40 ml/kg/24 h),
* syndróm neprimeraného vylučovania ADH (SIADH),
* diagnostikovaná hyponatriémia,
* diagnostikovaná alebo suspektná srdcová insuficiencia v anamnéze a iné stavy vyžadujúce liečbu diuretikami,
* mierna alebo ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu pod 50 ml/min),
* precitlivenosť na dezmopresín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Minirin spray sa má aplikovať so zvýšenou opatrnosťou:

- pri liečbe mladistvých a starších pacientov,
- pri stavoch charakterizovaných nerovnováhou tekutín a/alebo elektrolytov,
- v prípade potenciálneho rizika intrakraniálnej hypertenzie.

Osobitné upozornenia

Minirin spray sa má používať len u pacientov, u ktorých sa nedajú použiť perorálne formy.

Pri predpísaní Minirinu spray sa odporúča

* začať s najnižšou dávkou,
* zabezpečiť dodržiavanie pokynov o obmedzení tekutín,
* zvyšovať dávku postupne a opatrne,
* deťom podávať liek len pod dohľadom dospelých, aby sa zabezpečilo podanie správnej dávky.

Pri použití tohto lieku na liečbu enurézy je nevyhnutné, aby 1 hodinu pred podaním Minirinu spray až do nasledujúceho rána po podaní (najmenej 8 hodín) pacient obmedzil príjem tekutín na minimum. Liečba bez súčasného zníženia príjmu tekutín môže viesť k retencii vody a/alebo hyponatriémii so sprievodnými varovnými znakmi a príznakmi alebo bez nich (bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie, prírastok telesnej hmotnosti a vo vážnych prípadoch kŕče).

Všetci pacienti a/alebo osoby, ktoré sa o nich starajú, majú byť dôsledne poučení o nutnosti dodržiavania obmedzeného príjmu tekutín.

Testovanie koncentračnej schopnosti obličiek u detí do jedného roka sa môže vykonať len v nemocnici a pod starostlivým lekárskym dohľadom. Pri použití na diagnostické účely je možný príjem tekutín najviac 0,5 l na uhasenie smädu 1 hodinu pred a 8 hodín po podaní lieku.

Bezpečnostné opatrenia

Pred začiatkom liečby sa má vylúčiť závažná dysfunkcia močového mechúra a obštrukcia odtoku.

Deti, starší pacienti a pacienti, u ktorých sú hladiny sodíka v sére v dolnej časti normálneho rozsahu, sú vystavení zvýšenému riziku hyponatriémie. Liečbu dezmopresínom je treba prerušiť alebo dôsledne upraviť v prípadoch akútnych prechodných ochorení, pre ktoré je charakteristická nerovnováha tekutín a/alebo elektrolytov (ako sú systémové infekcie, horúčkovité stavy a gastroenteritída).

Opatrnosť je nutná u pacientov, u ktorých je riziko zvýšeného intrakraniálneho tlaku.

Dezmopresín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s nerovnováhou tekutín a/alebo elektrolytov.

V prípade súbežnej liečby liekmi, u ktorých je podozrenie, že indukujú SIADH, ako napr. tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory reabsorpcie serotonínu, chlórpromazín, karbamazepín a niektoré antidiabetiká zo skupiny sulfonylurey, hlavne chlórpropamid a v prípade súčasnej liečby s NSAID je potrebné vykonať preventívne opatrenia, ktoré by zabránili hyponatriémii, vrátane starostlivého dohľadu nad obmedzením príjmu tekutín a častejšieho monitorovania sodíka v sére.

V postmarketingových sledovaniach sa zaznamenal prípad ťažkej hyponatriémie pri používaní dezmopresínu vo forme nosovej roztokovej aerodisperzie na liečbu centrálneho diabetu insipidus.

Minirin spray 0,1 mg/ml nosová roztoková aerodisperzia:

Liek obsahuje ako konzervačnú látku benzalkóniumchlorid, čo môže vyvolať bronchospazmus.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Lieky, o ktorých je známe, že uvoľňujú antidiuretický hormón (SIADH), napríklad tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory reabsorpcie serotonínu, chlórpromazín a karbamazepín, a tiež niektoré antidiabetiká zo skupiny sulfonylurey, najmä chlórpropamid, môžu vyvolať dodatočný antidiuretický účinok, čím sa zvyšuje nebezpečenstvo retencie vody/hyponatriémie (pozri časť 4.4 ).

NSAID (nesteroidné protizápalové lieky) môžu indukovať retenciu vody/hyponatriémiu (pozri časť 4.4).

Je nepravdepodobné, že dezmopresín interaguje s liekmi, ktoré ovplyvňujú pečeňový metabolizmus, pretože *in vitro* štúdie s ľudskými mikrozómami ukázali, že dezmopresín sa v pečeni významne nemetabolizuje. Avšak *in vivo* interakčné štúdie sa zatiaľ nevykonali.

* 1. **Gravidita a laktácia**

Gravidita

Publikované údaje, ktoré sa týkali obmedzeného počtu (N = 53) gravidných žien s diabetom insipidus a tiež gravidných žien s komplikáciami krvácania (N = 216) vystavených pôsobeniu lieku, nepreukázali žiadny nepriaznivý účinok dezmopresínu na graviditu, zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú k dispozícii iné relevantné epidemiologické údaje.

Pokusy na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, vývoj embrya alebo plodu, ani na vývoj po narodení.

Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je nutná opatrnosť.

Laktácia

Výsledky analýz mlieka dojčiacich matiek, ktoré dostávali vysokú dávku dezmopresínu (300 μg intranazálne) naznačujú, že množstvo dezmopresínu, ktoré sa môže dostať do tela dieťaťa je oveľa nižšie, ako je množstvo potrebné na ovplyvnenie diurézy.

**4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Minirinspray nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

# Nežiaduce účinky

Liečba bez obmedzenia príjmu tekutín môže vyvolať retenciu vody a hyponatriémiu so sprievodnými znakmi a príznakmi (bolesť hlavy, nauzea alebo vracanie, pokles hladiny sodíka v sére, prírastok na hmotnosti a v ťažkých prípadoch kŕče) alebo bez nich.

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú rozdelené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie ich výskytu počas klinických skúšaní s nazálnym dezmopresínom u detí a dospelých liečených na CDI, PNE a pri diagnostickom použití (testovanie koncentračnej schopnosti obličiek) (N = 745) a tiež skúseností po uvedení lieku na trh pre všetky indikácie. Frekvencia reakcií, ktoré boli pozorované len po uvedení lieku na trh, je uvedená ako "neznáma (z dostupných údajov)".

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Frekvencia podľa konvencií MedDRA | Veľmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až ˂ 1/10) | Menej časté (≥ 1/1 000 až ˂ 1/100) | Neznáme (z dostupných údajov) |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | alergická reakcia |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  |  | hyponatriémia | dehydratácia\*\*\* |
| Psychické poruchy |  | insomnia, afektová labilita\*\*, nočné mory\*\*, nervozita\*\*, agresia\*\*  |  | stavy zmätenosti\* |
| Poruchy nervového systému |  | bolesť hlavy\* |  | kŕče\*, kóma\*, závraty\*, somnolencia  |
| Poruchy ciev |  |  |  | hypertenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | nepriechodnosť nosa, nádcha  | epistaxa, infekcia horných dýchacích ciest\*\* |  | dyspnoe |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | gastroenteritída, nauzea\*, bolesť brucha\* | vracanie\* | hnačka |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  |  |  | svrbenie, vyrážka, žihľavka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  |  | svalové kŕče\* |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  |  |  | únava\*, periférny edém\*, bolesť v hrudníku, zimnica |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšenie telesnej teploty\*\* |  |  | zvýšenie hmotnosti\* |

\*Hlásenia v súvislosti s hyponatriémiou.

\*\*Hlásenia najmä u detí a dospievajúcich.

\*\*\*Hlásenia u CDI indikácie.

*Pediatrická populácia*

Hyponatriémia je reverzibilná a u detí sa často vyskytuje pri zmenách denného režimu, ktoré ovplyvňujú príjem tekutín a/alebo perspiráciu. U detí je dôležité venovať pozornosť opatreniam uvedeným v časti 4.4.

*Osobitné skupiny pacientov*

U detí a starších pacientov a u pacientov, u ktorých je koncentrácia sodíka v sére v dolnej časti normálneho rozsahu, je zvýšené riziko hyponatriémie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby

hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému

hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Predávkovanie**

Predávkovanie Minirinomspray môže spôsobiť predĺženie antidiuretického účinku, čo môže viesť k retencii tekutín a hyponatriémii.

Liečba

Hoci liečba hyponatriémie má byť individuálna, možno odporúčať nasledujúce všeobecné zásady: prerušenie liečby dezmopresínom, obmedzenie prívodu tekutín a symptomatická liečba.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** Hormóny produkované zadným lalokom hypofýzy, dezmopresín

**ATC kód:** H01BA02

Minirinspray obsahuje dezmopresín, štrukturálny analóg prírodného hormónu hypofýzy arginín-vazopresínu. Rozdiel spočíva v deaminácii cysteínu a v nahradení L-arginínu D-arginínom. To má za následok podstatne dlhšie pôsobenie a úplnú absenciu presorického účinku pri používaní klinických dávok.

**5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

*Absorpcia*

Biologická dostupnosť je približne 3 – 5 %. Maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne asi po jednej hodine a je závislá na dávke. Intranazálna dávka 10 μg až 20 μg má antidiuretický účinok 8 – 12 hodín. Dezmopresín sa vylučuje hlavne  močom.

*Distribúcia*

Distribúciu dezmopresínu najlepšie popisuje dvojkompartmentový distribučný model s distribučným objemom počas eliminačnej fázy 0,3 – 0,5 l/kg.

*Biotransformácia*

*In vivo* metabolizmus dezmopresínu sa neštudoval.*In vitro* štúdie s použitím mikrozómov ľudskej pečene ukázali, že v pečeni sa prostredníctvom cytochrómu P450 metabolizuje iba nevýznamné množstvo dezmopresínu, a preto je premena *in vivo* v ľudskej pečeni prostredníctvom cytochrómu P450 nepravdepodobná. Účinok dezmopresínu na PK iných liekov je pravdepodobne minimálny kvôli nedostatočnej inhibícii cytochrómu P450, ktorý sa podieľa na metabolizme liekov.

*Eliminácia*

Celkový klírens dezmopresínu je 7,6 l/hod. Terminálny polčas dezmopresínu sa odhaduje na 2,8 hodiny. U zdravých dobrovoľníkov sa v nezmenenej forme vylúčilo 52 % (44 % – 60 %).

**5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s dezmopresínom sa nevykonali.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1. Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný

Monohydrát kyseliny citrónovej

Dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného

Benzalkóniumchlorid

Čistená voda

**6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3. Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení: 2 mesiace pri teplote do 25 °C.

**6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Sklenená liekovka, ručná dávkovacia pumpička bez pohonnej látky. Pumpička je dimenzovaná na podanie 0,1 ml roztoku ( = 10 μg dezmopresín acetátu) v jednej dávke.

Veľkosť balenia: 1x 5 ml

**6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred prvým použitím je potrebné pumpičku pripraviť na aplikáciu a to tak, že sa stlačí 4x alebo sa stláča dovtedy, kým nevychádzajú rovnomerné dávky. Ak sa sprej nepoužíva viac ako týždeň, pumpička sa musí znovu pripraviť jedným alebo niekoľkými stlačeniami, až kým sa nedosiahne rovnomerné dávkovanie.

Návod na použitie

Pred aplikáciou spreja sa pacient musí vysmrkať.

1. Odstráňte ochranný kryt.
2. Skontrolujte, či koniec hadičky vo vnútri nádobky je ponorený do roztoku.
3. Znovu aktivujte pumpičku, ak ste ju nepoužívali posledný týždeň.
4. Po opätovnom nasýtení pumpička po každom stlačení uvoľní jednu dávku.
5. Pri vkladaní aplikátora do nosnej dierky je nutné hlavu mierne zakloniť.
6. Ak sa má podať vyššia dávka, musí sa sprej aplikovať do každej nosnej dierky.
7. Po použití nasaďte kryt a nádobku s aerodisperziou uchovávajte vo zvislej polohe.

Ak pacient pochybuje o správnom podaní dávky, sprej sa nesmie aplikovať skôr, ako je plánovaná ďalšia dávka.

U malých detí sa liek musí podávať pod dôsledným dohľadom dospelých, aby sa zabezpečilo správne dávkovanie.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ferring-Léčiva, a.s.

K Rybníku 475

252 42 Jesenice u Prahy

Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0144/03

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30.4. 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.01.2008/ bez časového obmedzenia

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

December 2013