

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20090025
Разрешение № 64173 / 19-12-2023
BG/MA/MP

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МИРАМ 0,2 mg таблетки
MIRAM 0,2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 0,2 mg съдържа дезмопресинов ацетат (desmopressin acetate), съответстващ на 0,178 mg дезмопресин (desmopressin).

Помощно вещество с известно действие

138,8 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

МИРАМ 0,2 mg таблетки са бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение "D", делителна черта и "0,2" от едната страна на таблетката и гладки от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Безвкусен диабет с централен произход
- Нощно напикаване (enuresis nocturna) при деца над 5-годишна възраст.
- Лечение на нощно напикаване, дължащо се на нощна полиурия при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При поява на признаци или симптоми на задържане на течности и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло, а в сериозните случаи конвулсии и кома), лечението трябва да бъде прекратено, докато пациентът се възстанови напълно. Когато лечението се възобнови е необходимо строго ограничение на приеманите течности и наблюдение на нивата на серумния калий (вж. точка 4.4)

Ако не се постигне желаният клиничен ефект след 4 седмици титриране на дозата, лечението трябва да се преустанови.

Дозировка

Дозата на дезмопресин трябва да бъде определена индивидуално.



Безвкусен диабет

Възрастни и деца

Подходяща начална доза за възрастни и деца е 100 микрограма (0,1 mg) три пъти дневно. След това дозовия режим трябва да се адаптира съобразно индивидуалната реакция на пациента. Клиничният опит е показал, че дневната доза варира между 200 микрограма (0,2 mg) и 1 200 микрограма (1,2 mg). Поддържащата доза за по-голямата част от пациентите е 100-200 микрограма (0,1 - 0,2 mg) три пъти дневно.

Нощно натикаване

Деца над 5-годишна възраст

Подходяща начална доза е 200 микрограма (0,2 mg) преди лягане. Дозата може да бъде повишена до 400 микрограма (0,4 mg), ако най-ниската доза не е достатъчно ефикасна. Приемът на течности трябва да бъде ограничен и мониториран (вж. точка 4.4).

Дезмопресин е предназначен за лечение за периоди до 3 месеца. При продължително лечение, на всеки три месеца трябва да се оставят периоди без лечение с продължителност от най-малко една седмица, за да се оцени появата на спонтанно оздравяване.

Никтурия

Преди поставяне на диагноза нощна полиурия е необходимо измерване на честотата на уриниране и обема на отделената урина за период не по-кратък от 48 часа. Ако нощната диуреза превишава обема на пикочния мехур или е повече от 1/3 от 24-часовата диуреза, нощната полиурия е установена.

Препоръчваната начална доза е 100 микрограма (0,1 mg) преди лягане. Ако ефектът е недостатъчен, дозата може да се повиши след една седмица до 200 микрограма (0,2 mg) и след това до 400 микрограма (0,4 mg). Приемът на течности трябва да е ограничен и мониториран (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (над 65 години) са с повишен риск от развитие на хипонатриемия (вж. точка 4.4). Ако е взето решение за лечение, трябва да се измери серумния натрий преди започване на лечението. В случай на хипонатриемия не трябва да се започва лечение (вижте също точка 4.3). Лечението може да започне при нормални серумни концентрации на натрий. Трябва да се измери серумния натрий преди започване на лечението, три дни след началото на лечението или при всяко повишаване на дозата и редовно по време на продължителна терапия.

Начин на приложение

Таблетките не трябва да се приемат с храна и времето на прием трябва да се съобрази с приема на храна (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хабитуална или психогенна полидипсия (дължаща се на отделяне на урина повече от 40 ml/kg/24 часа)
- Анамнеза за сърдечна недостатъчност, известна сърдечна недостатъчност, съмнение за сърдечна недостатъчност или други състояния, които изискват употребата на диуретици
- Умерена или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min)
- Хипонатриемия или предразположение към хипонатриемия



- Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ) – състояние, което се дължи на неадекватно висока секреция на АДХ.
- Болест на von Willebrand, (тип IIВ)
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Чувството за жажда обикновено автоматично се инхибира от адекватно лечение с дезмопресин. Все пак, съществува потенциална опасност от задръжка на течности и, в тежки случаи, водна интоксикация (свръххидратация с хипонатриемия), ако по време на лечението с дезмопресин се приема голямо количество течност. Поради това се препоръчва на пациентите да бъдат дадени указания за този риск, особено при пациенти в старческа възраст и родителите на малки деца.

Нощно напикаване

Лечението с дезмопресин на нощно напикаване, дължащо се на нощна полиурия при възрастни трябва да бъде започнато и контролирано от лекар специалист с опит в тази област.

За лечение на нощно напикаване или никтурия, приемът на течности трябва да бъде ограничен до минимум в периода вечер 1 час преди прием на дозата до следващата сутрин, поне 8 часа след приложението на дезмопресин. Затова е препоръчително през този период приема на течности да става само при жажда. Лечението трябва да бъде контролирано на всеки три месеца, за да се определи дали все още има необходимост от лечение. Това може да се извърши чрез интерполиране след една седмица без лечение. Дезмопресин не може да се дава за нощно напикаване на деца под петгодишна възраст.

Лечение без съпътстващо ограничаване на приема на течности може да доведе до задържане на течности и/или хипонатриемия със или без предупредителни признаци или симптоми (главоболие, гадене/повръщане, увеличаване на теглото и в сериозни случаи конвулсии и кома). При деца и по-млади възрастни на лечение с дезмопресин за нощно напикаване, често са докладвани случаи на мозъчен оток.

При пациенти с инконтиненция на урина, трябва първо да бъдат лекувани, респ. изключени органични причини за повишена честота на микцията или никтурия (напр. доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), инфекции на пикочните пътища, камъни/тумори в пикочния мехур, нарушения на сфинктера на пикочния мехур), полидипсия и неадекватно контролиран захарен диабет.

Със съпътстващи заболявания

При пациенти с нарушен воден и/или електролитен баланс (напр. при състояния като системна инфекция, треска или синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон), както и при пациенти с риск от повишено вътречерепно налягане, трябва да се предприемат допълнителни предпазни мерки относно приема на течности. Задържането на течности може да се мониторира чрез контрол на телесното тегло на пациента или чрез определяне на плазмения натрий или плазмения осмолалитет.

При заболяване, което се характеризира с воден или електролитен дисбаланс, лечението с дезмопресин трябва да бъде прекратено (напр. в случай на системни инфекции, повишена температура или гастроентерит).

Възрастните хора и пациенти с нисък серумен натрий могат да са с повишен риск от хипонатриемия.

Преди започване на лечението трябва да се обсъди наличието на сериозни нарушения на функцията на пикочния мехур и обструкция на пикочните пътища.

Антидиуретичният ефект на дезмопресин е по-слабо изразен от обичайно при хронични бъбречни заболявания.



Дезмопресин трябва да се използва предпазливо, а при необходимост дозата да бъде намалена при пациенти със сърдечно-съдови заболявания или пациенти с астма, епилепсия или мигрена.

При пациенти с муковисцидоза, дезмопресин трябва да се използва предпазливо и дозата да се определя въз основа на плазмения осмолалитет.

Употреба с други лекарства

Рискът от водна интоксикация се повишава при съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които могат да освободят вазопресин (АДХ), като трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, хлорпромазин, карбамазепин и някои антидиабетни от сулфанилурейната група (вж. точка 4.5).

При съпътстваща употреба на НСПВС трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипонатриемия (вж. точка 4.5).

По време на лечението с дезмопресин трябва да се мониторира телесното тегло, серумния натрий и/или артериалното налягане

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съобщава се за усилен (но не удължен) ефект на дезмопресин при едновременно приложение с индометацин. Необходимо е да се обмисли възможна корекция на дозата на дезмопресин при едновременно приложение на тези два лекарствени продукта, а също и при комбинация на дезмопресин с други НСПВС. Това е необходимо, тъй като НСПВС може да доведе до ретенция на течности/хипонатриемия (вж. също точка 4.4).

Лекарствени продукти, за които е известно че нарушават освобождаването на АДХ (като трициклични антидепресанти, SSRIs, хлорпромазин, карбамазепин и някои антидиабетни от сулфанилурейната група, могат да имат адитивен антидиуретичен ефект и така да повишат риска от задръжка на вода/хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Съпътстващото лечение с лоперамид може да доведе до почти трикратно повишаване на плазмената концентрация на дезмопресин, което води до повишен риск от задържане на течности/хипонатриемия. Други лекарствени продукти, които забавят чревния транспорт може да имат същия ефект. Все пак това не е било проучено.

Освен това е малко вероятно дезмопресин да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450, тъй като *in vitro* проучванията са показали, че дезмопресин не инхибира този чернодробен ензим. Все пак официални *in vivo* проучвания за взаимодействие не са провеждани.

Едновременното лечение с диметикон може да намали абсорбцията на дезмопресин.

Стандартизирана храна с 27% мазнини значително е понижила абсорбцията (скорост и обем) на перорално прилаган дезмопресин с приблизително 40%. Не е наблюдаван съществен ефект върху фармакодинамиката (отделяне на урина или осмолалитет). Все пак не може да бъде изключено, че при определени пациенти се постига различен ефект, ако дезмопресин се приема с храна. В ниски дози приемът на храна може да намали продължителността на антидиуретичния ефект.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от проучвания проведени при ограничен брой бременни жени (n=53) с безвкусен диабет, както и данните от ограничен брой (n=54) бременни с болестта на фон Вилебранд не са показали нежелани ефекти на дезмопресин върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото. До настоящия момент няма други епидемиологични данни. Проучванията с животни не са показали директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Необходима е предпазливост когато се предписва дезмопресин на бременни жени. Поради повишения риск от прееклампсия се препоръчва мониториране на артериалното налягане.

Кърмене

Резултатите от анализите извършени на кърмата на майки кърмачки лекувани с високи дози дезмопресин (300 микрограма интраназално) са показали, че количеството дезмопресин, което може да премине в кърмачето е значително по-малко от необходимото, за да повлияе диурезата. Дезмопресин може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дезмопресин не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни

Въз основа на честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клинични проучвания с перорален дезмопресин, проведени при възрастни за лечение на никтурия (N = 1557), комбинирани с постмаркетинговия опит за всички показания при възрастни (вкл. централен безвкусен диабет). Реакциите, наблюдавани само в постмаркетинговия период, са добавени в колоната „С неизвестна честота“.

Системоорганен клас	Много често (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100, <1/10)	Нечести (≥ 1/1 000, <1/100)	Редки (≥ 1/10 000, <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система					Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия*			Дехидратация** Хипернатриемия**
Психични нарушения			Безсъние	Състояние на обърканост*	



Системоорганен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, <1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на нервната система	Главоболие*	Замаяност*	Сомнолентност, Парестезия		Конвулсии*, Астения**, Кома*
Нарушения на очите			Зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж*		
Сърдечни нарушения			Палпитации		
Съдови нарушения		Хипертония	Ортостатична хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене*, Коремна болка*, Диария, Констипация, Повръщане*	Диспепсия, Метеоризъм, подуване на корема и надуване		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани			Потене, Пруритус, Обрив, Уртикария	Алергичен дерматит	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми, Миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полакизурия	Неотложно уриниране, Нарушение на уринирането		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток, Умора	Неразположение*, Болка в гърдите, Грипоподобно заболяване		



Системоорганен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, <1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания			Повишено тегло*, Повишени чернодробни ензими, Хипокалиемия		

* Хипонатриемията може да причини главоболие, коремна болка, гадене, повръщане, повишаване на теглото, замаяност, обърканост, неразположение, нарушение на паметта, световъртеж, падане, а в тежки случаи конвулсии и кома (вижте също точка 4.4).

** Наблюдавано само при индикация централен безвкусен диабет.

Деца и юноши

Въз основа на честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клинични проучвания с перорален дезмопресин, проведени при деца и юноши за лечение на първична enuresis nocturna (N = 1923). Събития, наблюдавани само в постмаркетинговия период, са добавени в колоната „С неизвестна честота“.

Системоорганен клас	Чести ($\geq 1/100, <1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипонатриемия*
Психични нарушения		Афект лабилност, Агресия	Симптоми на тревожност, Кошмари**, Промени в настроението**	Абнормно поведение, Емоционално разстройство, Депресия, Халюцинации, Безсъние
Нарушения на нервната система	Главоболие*		Сънливост	Нарушение на вниманието, Психомоторна хиперактивност, Конвулсии*
Съдови нарушения			Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Епистаксис



Системоорганнен клас	Чести ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка*, Гадене*, Повръщане*, Диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Алергичен дерматит, Обрив, Изпотяване, Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, Умора	Раздразнителност	

* Хипонатриемията може да причини главоболие, коремна болка, гадене, повръщане, повишаване на телото, замаяност, объркваност, неразположение, нарушение на паметта, световъртеж, падане и колапс, а в тежки случаи ковулсии и кома (вижте също точка 4.4).

** След пускане на пазара са докладвани предимно при деца (<12 години)

Други специални популации

Пациентите в старческа възраст и пациентите със серумни нива на натрий в долните граници на нормата могат да имат повишен риск от развитие на хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до водна интоксикация. Свръххидратацията може да се появи, ако по време на лечението се приема изключително голямо количество вода.

Симптоми на тежка ретенция на течности:

• Конвулсии и безсъзнание

Лечение

Въпреки че лечението на хипонатриемията трябва да бъде индивидуализирано, трябва да се направят следните общи препоръки:

хипонатриемията се лекува посредством спиране на терапията с дезмопресин, ограничаване приема на течности и ако е необходимо симптоматична терапия.

Антидиуретичният ефект може да продължи дълъг период от време в случаите на предозиране, затова трябва да се имат предвид и потенциално повишените взаимодействия с други лекарствени продукти, които се екскретират през бъбреците.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вазопресин и аналози, АТС код: N01BA02

Дезмопресин е синтетичен аналог на естествения хормон аргинин-вазопресин. Дезмопресин се отличава от естествения хормон по две химични разлики: деаминация на I-цистеин и заместване на 8-L-аргинин с 8-D-аргинин. Тази промяна значително удължава антидиуретичния ефект и почти елиминира пресорния ефект в терапевтични дози. Дезмопресин е мощен агент с EC_{50} от 1,6 $\mu\text{g/ml}$ по отношение на антидиуретичния ефект. След перорално приложение ефектът продължава от 6 до 14 часа или повече.

Клинични проучвания с таблетки дезмопресин за лечение на никтурия са показали следното:

- При 39% от пациентите е било установено намаление с поне 50% на нощното уриниране. Резултатът при пациентите на лечение с плацебо е бил съответно 5% ($p < 0,0001$).
- В групата пациенти на лечение с дезмопресин, средната честота на нощно уриниране е намаляла с 44% в сравнение с групата с плацебо, в която е 15% ($p < 0,0001$).
- Средната продължителност на първото заспиване без прекъсване се е удължила с 64% в групата пациенти на лечение с дезмопресин в сравнение с 20% в групата пациенти на лечение с плацебо ($p < 0,0001$).
- Средната продължителност на първия сън без прекъсване се е удължила с два часа при приложение на дезмопресин в сравнение с 31 минути при приложение на плацебо ($p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност след перорално приложение на дезмопресин варира между 0,08% и 0,16%. Бионаличността на дезмопресин варира умерено до значително между отделните пациенти и за всеки пациент. Същевременно приемът на храна намалява степента и обема на абсорбция с 40%. Средната максимална плазмена концентрация се достига в рамките на 2 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение на дезмопресин е 0,2-0,3 l/kg. Дезмопресин не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

In vitro проучвания проведени с човешки чернодробни микросоми са показали, че само незначително количество от дезмопресин се метаболизира в черния дроб. *In vivo* метаболизъм в черния дроб не е вероятен.

Елиминиране

След интравенозно приложение 45% от приложената доза дезмопресин е била открита в урината в рамките на 24 часа. Клирънсът е около 7,6 l/h, а елиминационният полуживот е 2-3h.

Линейност/нелинейност

Няма индикации за нелинейност във всички фармакокинетични параметри на дезмопресин.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В зависимост от степента на бъбречното нарушение, AUC и полуживотът се увеличават с тежестта на бъбречното нарушение. При пациенти с умерено и тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс под 50 ml/min) дезмопресин е противопоказан.



Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания.

Педиатрична популация

Популационната фармакокинетика на таблетките дезмопресин е проучена при деца с първична enuresis nocturna. Клирънсът (Cl/F) е приблизително 30% по-нисък в сравнение с възрастни, но поради високата вариабилност тази разлика не е значима.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

При плъхове с дневна доза от 47,4 микрограма/kg телесно тегло, т.е. при експозиция считана за много над максималната доза при хора е установено увреждане на бъбречната функция с повишаване на серумния креатинин, както и хиалинна дегенерация на тубулния епител. Уврежданията са били обратими след преустановяване лечението с дезмопресин. Проучвания върху карциногенните свойства не са налични.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
Прежелатинизирано нишесте
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да се съхранява под 30°C.

Бутилка

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC-Алуминий блистерни опаковки
30 ml бели, непрозрачни, полиетиленови бутилки и бели, непрозрачни, полипропиленови капачки с десикант и защитено от деца отваряне.

Видове опаковки: 10, 15, 30, 50 (болнична опаковка), 60, 90, 100 и 200 (2 x 100) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20090025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 януари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 16 юли 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

