# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 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), който отговаря 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 noctuma) при деца над 5-годишна възраст.
* Лечение на нощно напикаване, дължащо се на нощна полиурия при възрастни. За важна информация относно безопасната употреба, моля вж. точки 4.3 и 4.4.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### 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. При поява на признаци за задържане на

течности/хипонатриемия, лечението трябва временно да се прекрати и да се адаптира дозата.

*Нощно напикаване*

*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.

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.

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

*Никтурия*

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

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.

При поява на признаци или симптоми за задържане на течности и/или хипонатриемия (главоболие, гадене/повръщане, увеличение на телесното тегло, а сериозните случаи конвулсии, кома), лечението трябва да бъде прекратено до пълното възстановяване на пациента. При подновяване на лечението трябва да се ограничи приема на течности и да се контролират нивата на серумния натрий (вж. точка 4.4).

Ако желаният клиничен ефект не се прояви до 4 седмици след титриране на дозата, лечението трябва да бъде прекратено.

Лечение на пациенти в старческа възраст (>65 години) не се препоръчва. Ако независимо от това лекарят предпише дезмопресин, пациентът трябва да бъде контролиран, поради повишения риск от хипонатриемия. Трябва да се контролират нивата на серумния натрий преди лечението, три дни след началото на лечението или при всяко повишаване на дозата, и периодично при продължително лечение.

### Начин на приложение

Таблетките МИРАМ не трябва да се приемат с храна.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) 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 употреба 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 ІІВ
* 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 ацетат таблетки. 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 ацетат таблетки 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.

*С 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 таблетките дезмопресин ацетат. 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 може да не се дава за нощно напикаване на деца под петгодишна възраст и не се препоръчва за лечение на никтурия при пациенти в старческа възраст над 65 години.

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.

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

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

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.

Лекарственият продукт трябва да се прилага предпазливо, а при необходимост дозата да бъде намалена при пациенти със сърдечно-съдови заболявалия 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 съединения, които могат да освободят вазопресин (АДХ), като трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, хлорпромазин и карбамазепин (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 мониторират телесното тегло, серумния натрий и/или артериалното налягане

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Lapp-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 дезмопресинов ацетат при едновременно приложение с индометацин. Необходимо е да се обмисли възможна корекция на дозата на дезмопресинов ацетат таблетки при едновременно приложение на тези два лекарствени продукта, а също и при комбинация на дезмопресинов ацетат таблетки с други НСПВС. Това е необходимо, тъй като НСПВС може да доведе до ретенция на течности/хипонатриемия (вж. също точка 4.4).

Лекарства, за които е известно, че нарушават освобождаването на АДХ (като трициклични антидепресанти, SSRIs, хлорпромазин и карбамазепин може 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 Р450, 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 наантидиуретичния ефект.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Данните от проучвания проведени при ограничен брой бременни жени (n=53) с безвкусен диабет са показали редки случаи на малформации при деца родени от бременност, по време на която е прилагана терапията. До настоящия момент няма достоверни 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 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.

Приложението на бременни и кърмещи жени трябва да става само след внимателно обсъждане на предимствата и рисковете от приложението.

### Фертилитет

Няма данни за влияние върху фертилитета.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Дезмопресин няма известни ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Този лекарствен продукт се счита за безопасен въз основа на неговия фармакодинамичен профил.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Лечение без съпътстващо ограничаване приема на течности може да доведе до задържане на течности/хипонатриемия със или без придружаващи предупредителни признаци или симптоми. Такива симптоми включват главоболие, гадене/повръщане, понижение на серумния натрий, увеличаване на телесното тегло и в сериозни случаи конвулсии и кома (вж. точка 4.4).

Честотата на описаните по-долу нежелани лекарствени реакции е определена съобразно следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

*Нощно напикаване и безвкусен диабет*

Най-често включват главоболие и стомашно-чревни нарушения.

|  |  |
| --- | --- |
| *Нарушения на имунната система* Много редки | Алергични реакции |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* С неизвестна честота | Задържане на течности, хипонатриемия Лечението без съпътстващо намаление |
|  | приема на течности може да доведе до задръжка на вода/хипонатриемия със съответстващите симптоми (главоболие, гадене/повръщане, понижение на серумния натрий, повишение на телесното тегло и в много тежки случаи, конвулсии). |
| *Психични нарушения*  Много редки | Емоционални нарушения, NOS при деца |
| *Нарушения на нервната система* Чести | Главоболие |
| *Стомашно-чревни нарушения* Чести | Коремна болка, гадене |
| *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*  Много редки | Алергични кожни реакции |

*Никтурия*

В клинични проучвания приблизително 35% от пациентите са получили нежелани лекарствени реакции в периода на титриране на дозата. 8% от пациентите са прекратили лечението, поради нежелани реакции по време на титриране на дозата, а 2% са прекратили лечението след двойно сляп период (0,63% в групата на лечение с дезмопресин и 1,45% в групата на лечение с плацебо).

При продължително лечение, приблизително 24% от пациентите са получили нежелани реакции.

Най-честия нежелан ефект е бил главоболието. Петнадесет процента от пациентите са получили главоболие в периода на титриране на дозата, а 6% при продължително лечение.

|  |  |
| --- | --- |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* Чести | Хипонатриемия (титриране на дозата) |
| *Нарушения на нервната система*  Много чести  Чести | Главоболие (титриране на дозата) Главоболие (продължително лечение) Замаяност |
| *Сърдечни нарушения*  Чести | Периферни отоци (продължително лечение) |
| *Стомашно-чревни нарушения*  Чести | Гадене  Увеличаване на телесното тегло (продължително лечение)  Коремна болка (титриране на дозата) Сухота в устата (титриране на дозата) |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*  Чести | Често уриниране (продължително лечение), |

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](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до водна интоксикация. Свръххидратация 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: Н01ВА02

Дезмопресин е синтетичен аналог на естествения хормон аргинин-вазопресин. Дезмопресин се отличава от естествения хормон по две химични разлики: деаминация на 1-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 ЕС50 от 1,6 pg/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% (р<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% (р<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 (р<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 (р<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. Плазменият полуживот е 2-3 часа.Полуживотът след перорално приложение е между 2 и 3 часа. Дезмопресин не преминавакръвно-мозъчната бариера.

### Биотрансформация

*In vitro* проучвания проведени с човешки чернодробни микрозоми 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.

## 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.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 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