



ינואר 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

אנו רוצים להביא לידיעתך כי עלונים לצרכן ולרופא של  
תכשירים Minirin Melt 60mcg and 120mcg עודכנו בהתאם לחוזר המחלקה לרישום תכשירים בנושא  
"מסלול הודעה (נוטיפיקציה) לעדכון עלונים והחמרות בעלונים של תכשירים הארכה והרחבה של הוראת  
השעה עד לתאריך 31.12.2020".

**שם תכשיר:**

Minirin Melt 60 mcg

Minirin Melt 120 mcg

**חומר פעיל:**

Each tablet of Minirin Melt 60 mcg contains

Desmopressin (as acetate) 60 mcg

Each tablet of Minirin Melt 120 mcg contains

Desmopressin (as acetate) 120 mcg

**התוויה:**

Nocturnal enuresis

מצורפים עלונים מעודכנים. החלקים שעודכנו מסומנים.

עדכונים עיקריים המהווים החמרות מפורטים בטבלאות מטה. חשוב להדגיש שהטבלאות אינן מכילות את  
כל העדכונים. לכל העדכונים יש לעיין בעלונים המצורפים.

העדכונים העיקריים מפורטים בטבלה מטה

בעלון לרופא	
העדכון	פרק
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1</li> <li>Known or suspected cardiac insufficiency and other conditions requiring treatment with diuretic agents. <b>Minirin Melt should only be used in patients with normal blood pressure.</b></li> <li>Habitual or psychogenic polydipsia (resulting in a urine production exceeding 40 ml/kg/24 hours)</li> <li><b>Desmopressin should not be prescribed to patients over the age of 65</b></li> <li>Moderate and severe renal insufficiency (creatinine clearance below 50ml/min)</li> <li>Known hyponatremia</li> <li>Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)</li> </ul>	<b>4.3</b> <b>Contraindications</b>
<p><i>Special warnings:</i></p> <p><b>Care should be taken with patients who have reduced renal function and/or cardiovascular disease or cystic fibrosis. In chronic renal disease the antidiuretic effect of Minirin Melt would be less than normal.</b></p> <p>When Minirin Melt is used for the treatment of enuresis, the fluid intake must be limited to a minimum from 1 hour before until the next morning (at least 8 hours) after administration.</p> <p>Treatment without concomitant reduction in fluid intake can lead to water retention and/or hyponatraemia with or without accompanying warning signs and symptoms (headache, nausea/vomiting, weight gain and in serious cases convulsions).</p> <p>All patients and, when applicable, their guardians should be carefully instructed to adhere to the fluid restrictions.</p> <p><i>Precautions:</i></p> <p><b>Severe bladder dysfunction and outlet obstruction should be considered before starting treatment.</b></p> <p>Elderly patients and patients with serum sodium levels in the lower range of normal may have an increased risk of hyponatraemia.</p> <p>Treatment with desmopressin should be interrupted during acute intercurrent illnesses characterised by fluid and/or electrolyte imbalance (such as systemic infections, fever, gastroenteritis).</p>	<b>4.4 Special warnings and precautions for use</b>

<p>Desmopressin should be used with caution in patients with conditions characterised by fluid and/or electrolyte imbalance.</p> <p>Precautions must be taken in patients at risk for increased intracranial pressure.</p> <p>Precautions to avoid hyponatraemia including careful attention to fluid restriction and more frequent monitoring of serum sodium must be taken in case of concomitant treatment with drugs, which are known to induce SIADH, e.g. tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine and carbamazepine, case of concomitant treatment with NSAIDs.</p>	
<p><u>Pharmacodynamic interactions</u></p> <p>Substances, which are suspected to induce SIADH, eg. tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine and carbamazepine, , as well as some antidiabetics of the sulfonylurea group particularly chlorpropamide, may cause an additive antidiuretic effect leading to an increased risk of water retention/hyponatraemia.</p> <p>NSAIDs may induce fluid retention and/or hyponatraemia</p>	<p><b>4.5</b> <b>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b></p>
<p>The most serious adverse reaction with desmopressin is hyponatraemia, which is associated with headache, nausea, vomiting, decreased serum sodium, weight increase, malaise, abdominal pain, muscle cramps, dizziness, confusion, decreased consciousness and in severe cases convulsions and coma.</p> <p>The cause of the potential hyponatraemia is the anticipated antidiuretic effect. The hyponatraemia is reversible and in children it is often seen to occur in relation to changes in daily routines affecting fluid intake and/or perspiration. In both adults and children special attention should be paid to the precautions addressed in section 4.4.</p> <p><u>Tabulated summary of adverse reactions</u></p> <p>The table below is based on the frequency of adverse drug reactions reported in clinical trials with oral desmopressin conducted in children and adolescents for treatment of Primary Nocturnal Enuresis (PNE) (N = 1923).</p>	<p><b>4.8</b> <b>Undesirable effects</b></p>

**FERRING**

PHARMACEUTICALS

System Organ Class	Common ( $\geq 1/100$ to < 1/10)	Uncommon ( $\geq 1/1,000$ to < 1/100)	Rare ( $\geq 1/10,000$ to < 1/1,000)	
Psychiatric disorders		Affect lability Aggression	Anxiety symptoms, Nightmare, Mood swings	
Nervous system disorders	Headache		Somnolence	
Vascular disorders			Hypertension	
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, Nausea, Vomiting, Diarrhoea,		
Renal and urinary disorders		Bladder and urethral symptoms		
General disorders and administration site conditions		Oedema peripheral, Fatigue	Irritability	
<p>In case of hyponatraemia, the treatment of hyponatraemia should be individualised (see section 4.9).</p> <p>Caution should be taken when substances with increased risk of water retention are taken concurrently with Minirn Melt, since the concurrent use may increase the risk of hyponatraemia (see section 4.4).</p> <p>Anaphylactic reactions, Psychomotor hyperactivity and some Psychiatric reactions such as abnormal behaviour, emotional disorder, depression, hallucination &amp; insomnia, have not been seen in clinical trials but spontaneous reports have been received.</p> <p>In children, psychiatric disorders including affect lability, aggression, anxiety, mood swings &amp; nightmare are generally reversed upon treatment discontinuation.</p> <p>Isolated cases of allergic skin reactions and more severe general allergic reactions have been reported.</p> <p>Other special populations:</p> <p>Elderly patients and patients with serum sodium levels in the lower range of normal may have an increased risk of developing hyponatraemia (see section 4.4).</p>				

### 5.2 Pharmaco- kinetic properties

#### Distribution:

The distribution of desmopressin is best described by a two-compartment distribution model with a volume of distribution during the elimination phase of 0.3-0.5 L/kg.

#### Biotransformation

The in-vivo metabolism of desmopressin has not been studied. *In vitro* human liver microsome metabolism studies of desmopressin have shown that no significant amount is metabolised in the liver by the cytochrome P450 system. Thus human liver metabolism *in vivo* by the cytochrome P450 system is unlikely to occur. The effect of desmopressin on the pharmacokinetics of other drugs is likely to be minimal due to its lack of inhibition of the cytochrome P450 drug metabolizing system.

#### Elimination

The total clearance of desmopressin has been calculated to 7.6 L/hr. The terminal half-life of desmopressin is estimated to 2.8 hours. In healthy subjects the fraction excreted unchanged was 52 % (44 % - 60 %).

#### Linearity/non-linearity

There are no indications of non-linearities in any of the pharmacokinetic parameters of desmopressin.

#### **Characteristics in specific groups of patients**

##### Renal impairment:

Depending on the degree of renal impairment the AUC and half-life increased with the severity of the renal impairment. Desmopressin is contraindicated in patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance below 50 ml/min).

##### Hepatic impairment:

No studies have been performed in this population.

It is unlikely that desmopressin will interact with drugs affecting hepatic metabolism, since desmopressin has been shown not to undergo significant liver metabolism in *in vitro* studies with human microsomes. However, formal *in vivo* interaction studies have not been performed.

##### Children:

The population pharmacokinetics of Desmopressin tablets has been studied in children with PNE and no significant difference from adults were detected.

בעלון לצרכן	
העדכון	פרק
<p>אין להשתמש בתרופה אם:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- הנך אלרגי לדסמופרסין או לאחד ממרכיבי התרופה (ראה סעיף 6)</li> <li>- הנך סובל ממחלה חמורה של הלב או הכליות.</li> <li>- הנך נוטל תרופות משתנות.</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>- הנך שותה כמויות גדולות מאד של נוזלים, כולל אלכוהול</li> <li>- הנך מתחת לגיל 5 או מעל גיל 65</li> <li>- הנך נוטל תרופות ליתר לחץ דם או נאמר לך שלחץ דם שלך לא תקין</li> <li>-הנך סובל מפולידפסיה נרכשת (הרגל לצריכת נוזלים מוגברת) או פולידפסיה פסיכוגנית (צמאון מוגבר על רקע נפשי וצריכת נוזלים מוגברת)</li> </ul>	<p><b>2. לפני שימוש בתרופה.</b></p>

<p>- יש לך רמות נתרן נמוכות בדם (היפונטרמיה) הנך סובל ממצב רפואי עם הפרשה מוגברת של הורמון ADH (תסמונת של הפרשה לא תקינה של הורמון ADH)</p>	
<p><b>2. לפני שימוש בתרופה.</b></p> <p>בזמן הטיפול בתרופה יש להימנע משתיית כמות גדולה של נוזלים. שתיית כמות גדולה של נוזלים עלולה לגרום להצטברות מים ודילול ריכוז מלחים בגוף. זה עלול לגרום לכאב ראש, בחילות/הקאות, עליה במשקל ובמקרים חמורים להתכווצויות. <b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</b></p> <p><u>לפני הטיפול בתרופה ספר לרופא אם הנך סובל מ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• מחלה הגורמת להפרעה במאזן נוזלים ו/או האלקטרוליטים. לדוגמה הקאות, שלשול, זיהומים סיסטמיים, חום או דלקת במערכת העיכול</li> <li>• מצב רפואי שעלול להחמיר במקרה של הפרעה במאזן הנוזלים ו/או האלקטרוליטים. מצב בו רמות נתרן בגופך נמוכות מדי ואתה נוטה לאגור יותר מדי נוזלים בגופך</li> <li>• סיסטיק פיברוזיס</li> <li>• קשיים במתן שתן (חוסר תפקוד חמור של שלפוחית השתן)</li> </ul> <p><u>במהלך הטיפול בתרופה</u></p> <p>- הפסק לקיחת התרופה במקרה של הקאות ו/או שלשולים עד לשיפור מצב בריאותך. - צריכת הנוזלים צריכה להיות מוגבלת למינימום החל משעה לפני נטילת מינירין בערב, ועד הבוקר שלמחרת (לפחות 8 שעות). <b>יש להימנע מבליעת מים בזמן השיחיה כי זה עלול לגרום לאגירת נוזלים בגוף</b></p> <p><b>מינירין מלט עם אוכל ושתייה: נטילת מינירין מלט עם מזון עשויה להקטין את משך והשפעת התרופה.</b></p> <p><b>יש להנחות את כל המטופלים, במקרה של ילדים את הוריהם, ובמקרים רלוונטיים את הצוות הסייעודי, לדבוק במשטר הגבלת צריכת נוזלים.</b></p>	
<p><b>2. לפני שימוש בתרופה.</b></p> <p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- תרופות לטיפול בדיכאון, באפילפסיה או בסוכרת מסוג II</li> <li>- תרופות המכילות לופראמיד (נגד שלשול).</li> <li>- תרופות מקבוצת NSAID (תכשירים אשר אינם סטרואידים לטיפול בכאבים ו/או מצבים דלקתיים. לדוגמא: אינדומטאצין).</li> </ul>	
<p><b>3. תופעות לוואי</b></p> <p>כמו בכל תרופה, השימוש ב<b>מינירין מלט</b> עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>בזמן הטיפול בתרופה יש להימנע משתיית כמות גדולה של נוזלים. שתיית כמות גדולה של נוזלים עלולה לגרום להצטברות מים ודילול ריכוז מלחים בגוף. זו בעיה רפואית חמורה שעלולה לגרום לפררכוסים.</p> <p><b>הפסק את נטילת התרופה ופנה לרופא מיד אם אתה מרגיש:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• כאב ראש חזק מאד או ממושך, בלבול, עליה בלתי מוסברת במשקל, נפיחות בקרסוליים, בחילות, הקאות, סחרחורת, תחושה של אי נוחות כללית, פגיעה בזכרון, תחושה שאתה מסתחרר, מסתובב (ורטיגו) או נופל. –</li> <li>• תגובות אלרגיות הכוללות גרד, פריחה עורית, נפיחות בפנים, בשפתיים או בלוע, קשיי נשימה, צפצופים, לחץ בחזה או שיעול.</li> <li>• תופעות לוואי נוספות:</li> </ul>	

<p>• תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על 1 מתוך 10 אנשים)</p> <p>כאב ראש</p> <p>תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להשפיע על 1 מתוך עד 100 אנשים)</p> <p>תוקפנות</p> <p>אי יציבות רגשית</p> <p>כאב בטן</p> <p>בחילות</p> <p>הקאות</p> <p>תסמינים אורייניים</p> <p>בצקות בגפיים תחתונות</p> <p>עייפות</p> <p>תופעות לוואי נדירות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 1000)</p> <p>תסמינים של חרדה</p> <p>סיוטי לילה</p> <p>שינויי התנהגות</p> <p>ישנוניות</p> <p>לחץ דם גבוה</p> <p>עצבנות</p> <p>תופעות לוואי אחרות:</p> <p>תגובות אנפילקטיות (תגובות אלרגיות חמורות)</p> <p>רמות נתרן נמוכות בדם (היפונטרמיה)</p> <p>התנהגות לא תקינה</p> <p>הפרעות רגשיות</p> <p>דכאון</p> <p>הזיות</p> <p>נדודי שינה</p> <p>תנועתיות מוגברת (היפראקטיביות פסיכומוטורית)</p>	
--	--

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום באתר האינטרנט של אגף הרוקחות.  
ניתן גם לקבל את העלונים בעותק קשיח ע"י פניה לבעל הרישום: חברת פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ, רחוב השיטה 8 קיסריה.

בברכה,  
אורית זוזוט

מנהלת רגולציה ואיכות  
פרינג פרמצאוטיקלס בע"מ