

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MINIRIN Rhinyle® 10 µg Nasentropfen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

1 ml Lösung enthält 100 Mikrogramm Desmopressinacetat entsprechend 89 Mikrogramm Desmopressin. 0,1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Desmopressinacetat entsprechend 8,9 Mikrogramm Desmopressin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Nasentropfen, Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****MINIRIN Rhinyle® als Antidiuretikum**

- Zentraler Diabetes insipidus;
- traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysektomie, Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen;

MINIRIN Rhinyle® als Diagnostikum

- Kurztest zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit;
- Differentialdiagnose des Diabetes insipidus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Allgemeines**

MINIRIN Rhinyle® sollte nur bei Patienten angewendet werden, für die orale Darreichungsformen nicht geeignet sind.

Die Flüssigkeitszufuhr muss streng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anzeichen von Wasserretention und/oder Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krampfanfälle) muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient völlig wiederhergestellt ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung muss die Flüssigkeitszufuhr streng kontrolliert werden (siehe 4.4).

Dosierung**MINIRIN Rhinyle® als Antidiuretikum**

Zentraler Diabetes insipidus sowie zentral traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie

Die Dosierung ist den individuellen Anforderungen anzupassen. Bei Kindern beträgt die durchschnittliche tägliche Dosis 10 Mikrogramm, bei Erwachsenen 10–20 Mikrogramm. Dosen von weniger als 10 Mikrogramm können mit MINIRIN Rhinyle® nicht verabreicht werden.

Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten, muss die Behandlung unterbrochen und die Dosis angepasst werden.

Zur optimalen Einstellung der Dosis sollten die Menge und die Osmolalität des ausgeschiedenen Harns bestimmt werden.

Tabelle 1

Intranasale Applikation (Tagesdosis verteilt auf 1–2 Einzeldosen):		
	Tagesdosis (Mikrogramm)	Verabreichung mit:
Erwachsene:	10–20 Mikrogramm	0,1–0,2 ml
Kinder über 1 Jahr:	10 Mikrogramm	0,1 ml

Tabelle 2

Intranasale Applikation:		
	Dosis (Mikrogramm)	Verabreichung mit:
Erwachsene:	1 × 40 Mikrogramm	0,4 ml
Kinder über 1 Jahr:	1 × 20 Mikrogramm	0,2 ml
Kinder unter 1 Jahr:	1 × 10 Mikrogramm	0,1 ml

Siehe Tabelle 1

Die Therapie sollte sich an zwei Parametern ausrichten: einer adäquaten Schlafdauer und einer ausgewogenen Wasserbilanz.

MINIRIN Rhinyle® als Diagnostikum

Kurztest zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit und zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus

Siehe Tabelle 2

Art der Anwendung

Zur nasalen Anwendung.

MINIRIN Rhinyle® als Antidiuretikum

Zentraler Diabetes insipidus sowie zentral traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie.

Zu Beginn der Behandlung muss die optimale Dosierung vom Arzt individuell durch Bestimmung der Harnmenge und Harnosmolalität ermittelt werden. Bei nicht ausreichender Wirkung ist die Dosis zu erhöhen. Die Therapie sollte sich an zwei Parametern ausrichten: einer adäquaten Schlafdauer und einer ausgewogenen Wasserbilanz.

MINIRIN Rhinyle® als Diagnostikum

Kurztest zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit und zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus.

Der Kurztest dient sowohl zur Unterscheidung eines Diabetes insipidus von Polyurien anderer Genese als auch zur Bestimmung einer eingeschränkten Nierenkonzentrationsfähigkeit aufgrund von Harnwegsinfektionen (Cystitis, Pyelonephritis) sowie zur Früherkennung von tubulointerstitiellen Schädigungen etwa durch Lithium, Analgetika, Chemotherapeutika und Immundeprimierung.

Vor Testbeginn sollte die Osmolalität des Urins bestimmt werden. Nach der Desmopressin-Gabe werden 2 Urinproben genommen (vorzugsweise nach etwa 2 und 4 Stunden). Innerhalb der ersten Stunde sollte Urin abgenommen und verworfen werden. In den beiden Urinproben wird die Osmolalität ermittelt. Zur Bestimmung der renalen Konzentrationsfähigkeit wird dann der höhere Wert mit dem Ausgangswert vor Testbeginn oder dem altersspezifischen Referenzwert (Erwachsene 800–1000 mOsm/kg) verglichen. Erniedrigte Werte, ein fehlender oder nur geringer Anstieg der Urinosmolalität deuten auf eine eingeschränkte Nierenkonzentrationsfähigkeit hin. Eine durch zentralen Dia-

betes insipidus bedingte Polyurie liegt vor, wenn die Urinosmolalität deutlich ansteigt und das Urinvolumen deutlich abnimmt.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Siehe Abschnitt 4.4

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Siehe Abschnitt 4.3

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Siehe Abschnitt 4.5

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2 (Dosierung)

4.3 Gegenanzeigen

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- primärer und psychogener Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Stunden)
- Polydipsie bei Alkoholikern
- schwerem klassischen von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (Typ IIb), Patienten mit 5 % Faktor-VIII-Aktivität, Faktor VIII-Antikörper
- Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- Hyponatriämie
- leichter oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min)
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Warnhinweise

MINIRIN Rhinyle® sollte nur bei Patienten angewendet werden, für die orale Darreichungsformen nicht geeignet sind.

Bei Kindern muss die Anwendung von MINIRIN Rhinyle® unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen, um die Dosis zu kontrollieren.

Die Behandlung mit Desmopressin kann ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme zu einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie mit oder ohne Warnsignale und Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und Ödembildung) führen. In schweren Fäl-

MINIRIN Rhinyle® 10 µg Nasentropfen

FERRING
 ARZNEIMITTEL

len können Hirnödemen, Krampfanfälle und Koma auftreten.

Alle Patienten, bei Kindern deren Eltern und ggf. zuständiges Pflegepersonal, sind darauf aufmerksam zu machen, dass eine übermäßige Flüssigkeitsaufnahme (auch während des Schwimmens) zu vermeiden ist und dass bei Erbrechen und Durchfall die Anwendung von Desmopressin so lange zu unterbrechen ist, bis sich der Flüssigkeitshaushalt wieder normalisiert hat.

Die Gefahr von Hyponatriämie-bedingten Krampfanfällen kann auch durch Einhaltung der empfohlenen Anfangsdosierung und durch Vermeidung einer gleichzeitigen Anwendung Vasopressin-sekretsfördernder Substanzen minimiert werden (siehe Abschnitt 4.5)

Bei der Anwendung als Diagnostikum muss die Flüssigkeitsaufnahme zwischen 1 Stunde vor bis 8 Stunden nach der Verabreichung von MINIRIN Rhinyle® auf maximal 0,5 l beschränkt werden. Kurztests zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit sollen bei Kindern unter einem Jahr nur im Krankenhaus und unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

Bei der Behandlung des zentralen Diabetes insipidus mit MINIRIN Rhinyle® kann eine schwere Hyponatriämie auftreten.

Bei der intranasalen Anwendung können Veränderungen oder Erkrankungen der Nasenschleimhaut, wie z.B. Narbenbildung, Ödeme, zu einer veränderten Absorption führen. In diesen Fällen sollte Desmopressin nicht angewendet werden.

Eine Gewichtszunahme kann durch Überdosierung oder häufiger durch verstärkte Flüssigkeitsaufnahme verursacht sein. Eine mögliche Flüssigkeitsretention kann durch eine Gewichtskontrolle bzw. durch Messung des Plasma-Natriumspiegels bzw. der Plasma-Osmolalität überprüft werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Schwere Blasenfunktionsstörungen und Blasenauflastungsobstruktion müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit niedrigen Natrium-Serumspiegeln können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben. Die Behandlung mit Desmopressin sollte während zwischenzeitlich auftretender Erkrankungen wie systemische Infektionen, Fieber und Gastroenteritis, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewichte charakterisiert sind, sorgfältig angepasst werden.

Desmopressin sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden

- bei Patienten mit Risiko für die Erhöhung des intrakraniellen Druckes
- bei Patienten mit Störungen des Flüssigkeits- und/oder Elektrolythaushaltes
- bei Thromboseeignung.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hyponatriämie einschließlich Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und häufigere Bestimmung des Natrium-Serumspiegels müssen getroffen werden bei:

- begleitender Behandlung mit Arzneimitteln die SIADH induzieren können, z.B. trizyklische Antidepressiva, selekti-

ve Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin, Carbamazepin und einige Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ (insbesondere Chlorpropamid)

- gleichzeitiger Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Bei der Behandlung des Diabetes insipidus ergeben sich aus Daten nach Markteinführung Hinweise auf das Auftreten schwerer Hyponatriämien, wenn Desmopressin als Nasentropfen angewendet wird.

MINIRIN Rhinyle® sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit zystischer Fibrose angewendet werden.

Um eine Wasserintoxikation zu vermeiden, sollte auf eine ausgewogene Wasserbilanz geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Stoffe, die bekanntermaßen SIADH induzieren, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin, Carbamazepin sowie einige Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ (insbesondere Chlorpropamid), können den antidiuretischen Effekt verstärken. Dies führt zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika können Wasserretention/Hyponatriämie induzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxytocin ist mit Erhöhung des antidiuretischen Effektes und Abschwächung der Uterusdurchblutung zu rechnen.

Clofibrat und Indometacin können die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken, während Glibenclamid und Lithium diese abschwächen können.

Bei gleichzeitiger Anwendung der o.g. Medikamente sollten Blutdruck, Plasma-Natriumspiegel und Harnausscheidung überwacht werden.

Wechselwirkungen von Desmopressin mit Stoffen, die den Lebermetabolismus beeinflussen, sind unwahrscheinlich, da Desmopressin in *in-vitro* Studien an humanen Mikrosomen keinen signifikanten Metabolismus in der Leber zeigt. *In-vivo* Studien zu möglichen Wechselwirkungen wurden bisher nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisherige klinische Erfahrungen mit der nasalen Anwendung von Desmopressin in der Schwangerschaft und Stillzeit ergaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen für Mutter und Kind. Die Verwendung von MINIRIN Rhinyle® zur Substitution eines ADH-Mangels in der Schwangerschaft ist möglich.

Schwangerschaft:

Die vorliegenden Daten bei einer begrenzten Anzahl (n = 53) schwangerer Frauen mit Diabetes insipidus sowie Daten bei Schwangeren mit Blutungskomplikationen (n = 216) zeigen, dass Desmopressin keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf den Gesundheitszustand des Fetus oder Neugeborenen hat. Bis heute liegen

keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor.

Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung hin.

Desmopressin sollte bei schwangeren Frauen mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keinen klinisch relevanten Effekt auf Elterntiere und Nachkommen gezeigt. *In-vitro* Studien an humanen Korydonen-Modellen haben gezeigt, dass Desmopressin die Plazentaschranke nicht überwindet, wenn es in therapeutischen Konzentrationen und in der empfohlenen Dosis angewendet wird.

Stillzeit:

Untersuchungen der Muttermilch von Frauen, die eine hohe Dosierung von 300 µg Desmopressin (intranasal) erhalten hatten, zeigten, dass die Mengen an Desmopressin, die auf das Kind übertragen werden könnten, zu gering sind, um die Diurese zu beeinflussen.

Desmopressin wird bei Frauen nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MINIRIN Rhinyle® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Desmopressin ist Hyponatriämie, die Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, erniedrigte Natriumserumspiegel, Gewichtszunahme, Malaise, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Schwindel, Verwirrung, Bewusstseinsstörungen und in schweren Fällen Konvulsionen und Koma verursachen kann.

Der Großteil anderer Ereignisse wurde als nicht schwerwiegend eingestuft.

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung waren nasale Kongestion (27 %), erhöhte Körpertemperatur (15 %) und Rhinitis (12 %). Andere häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (9 %), Infektionen der oberen Atemwege (7 %) und Abdominalschmerzen (5 %). Anaphylaktische Reaktionen wurden in den klinischen Studien nicht beobachtet, jedoch liegen Spontanmeldungen vor.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 3 basiert auf der Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen in klinischen Studien mit nasal angewendetem MINIRIN, die mit Kindern und Erwachsenen mit zentralem Diabetes insipidus, primärer Enuresis nocturna und zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit durchgeführt wurden, in Kombination mit Erfahrungen nach Markteinführung bei allen Indikationen.

Organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems						allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyponatriämie			Dehydratation***
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Affekt-labilität**, Albträume**, Nervosität**, Aggressionen**				Verwirrungs-zustände*
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Hirnödem, hypo-natriämische Krämpfe		Konvulsionen*, Koma*, Schwindel*, Somnolenz
Gefäßerkrankungen						Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nasale Kongestion, Rhinitis	Epistaxis, Infektionen der oberen Atemwege**				Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Gastroenteritis, Nausea, Erbrechen, Abdominalschmerzen				Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					allergische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie)	Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen						Muskelkrämpfe*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					allergische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie)	Fatigue*, periphere Ödeme*, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost
Untersuchungen	erhöhte Körpertemperatur**					Gewichtszunahme*

* gemeldet in Verbindung mit Hyponatriämie

** hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet

*** gemeldet bei der Indikation Zentraler Diabetes insipidus

Nebenwirkungen, die nur nach Markteinführung oder bei anderen Desmopressin-Formulierungen aufgetreten sind, wurden unter der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Desmopressin ist Hyponatriämie, die als

„Gelegentlich“ gemeldet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Herz- und Gefäßerkrankungen:

Auf Grund der verstärkten Wasserrückresorption kann der Blutdruck steigen, und es kann sich in einigen Fällen eine Hypertonie entwickeln. Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit kann es zu Angina pectoris kommen.

Mit Ausnahme der allergischen Reaktionen können diese Nebenwirkungen durch Dosisreduktion verhindert werden oder sich zurückbilden.

Kinder und Jugendliche

Hyponatriämie ist reversibel und tritt bei Kindern häufig in Verbindung mit Änderungen der täglichen Routine auf, durch die

Flüssigkeitsaufnahme und/oder Schwitzen beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere spezielle Patientengruppen

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit Natriumserumspiegeln im unteren Normalbereich können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

MINIRIN Rhinyle® 10 µg Nasentropfen

FERRING

ARZNEIMITTEL

über das folgende nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit MINIRIN Rhinyle® führt zu einer verlängerten Wirkung mit einem erhöhten Risiko für Wasserretention und Hyponatriämie.

Die Symptome einer Überdosierung können bei folgenden Voraussetzungen auftreten:

- die verabreichte Dosis ist zu hoch,
- zusammen oder kurz nach der Desmopressin-Gabe erfolgte eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr,
- bei der intranasalen Anwendung lagen veränderte Resorptionsverhältnisse vor.

Sie äußern sich durch eine Zunahme des Körpergewichtes (Wasserretention), Kopfschmerzen, Übelkeit, leichte Hypertonie, Tachykardie, Flush und in schweren Fällen eine Wasserintoxikation mit Krämpfen.

Eine Überdosierung kann insbesondere bei der unvorsichtigen Einstellung von Kleinkindern auftreten.

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Überdosierung die Dosis verringert, der Abstand der Einzelgaben vergrößert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Bei Hirnödemen ist eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie notwendig, Krämpfe im Kindesalter bedürfen ebenfalls Intensivmaßnahmen. Es gibt kein spezielles Antidot für Desmopressin. Ist die Induktion einer Diurese angezeigt, können Saluretika wie Furosemid eingesetzt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga
ATC-Code: H01BA 02

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Amino-Gruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch diese Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls weitgehend verloren, während die antidiuretische Wirkung um ein Vielfaches gesteigert und prolongiert wird.

Desmopressin erhöht in den distalen Nierentubuli und den Sammelrohren der Niere die Permeabilität für Wasser und damit die Wasserrückresorption aus dem Primärharn. Bei der intranasalen Applikation von Desmopressin variiert die zur Kontrolle des Diabetes insipidus erforderliche Dosis bei den einzelnen Patienten erheblich; im Durchschnitt wirken 20 Mikrogramm, intranasal verabreicht, länger als 10 Stunden.

Die Bioverfügbarkeit von Desmopressin beträgt nach intranasaler Applikation etwa 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 3–5 %. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. einer Stunde erreicht.

Verteilung:

Die Verteilung von Desmopressin lässt sich am besten durch ein Zweikompartiment-Modell mit einem Verteilungsvolumen von 0,3–0,5 l/kg während der Eliminationsphase beschreiben.

Biotransformation:

Der *in vivo*-Metabolismus von Desmopressin wurde nicht untersucht. *In vitro*-Studien zum Metabolismus humaner Lebermikrosomen mit Desmopressin haben gezeigt, dass keine signifikanten Mengen in der Leber über das Cytochrom P 450-System metabolisiert werden. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass es in der Leber *in vivo* zur Metabolisierung durch das Cytochrom P 450-System kommt. Da die Cytochrom P 450-Arzneistoffmetabolisierung nicht gehemmt wird, ist die Wirkung von Desmopressin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe unwahrscheinlich.

Elimination:

Die Gesamtclearance von Desmopressin wurde mit 7,6 l/Stunde berechnet. Die terminale Halbwertszeit von Desmopressin wird auf 2,8 Stunden geschätzt. Bei gesunden Probanden werden 52 % (44–60 %) des Wirkstoffes unverändert ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei Mäusen trat nach einmaliger Gabe von maximal 2 mg/kg Desmopressin keine Letalität auf, bei Ratten, Kaninchen und Hunden wurden nach Dosen von 24–50 Mikrogramm/kg zwar transiente klinische Symptome (Koordinationsstörungen, Tachykardie) aber keine Todesfälle beobachtet.

Chronische Toxizität

Nach wiederholter subkutaner (s.c.) Gabe von maximal 0,5 Mikrogramm/kg/d Desmopressin an Ratten über 6 Monate wurden lediglich Blutzucker-Erhöhungen festgestellt, bei Hunden ergaben sich nach 6-monatiger s.c.-Behandlung mit maximal 0,1 Mikrogramm/kg/d Desmopressin keine substanzbezogenen Veränderungen.

Nach 6-monatiger, oraler Gabe von maximal 200 Mikrogramm/kg/d Desmopressin an Ratten und Hunde wurden keine konsistenten toxikologischen Effekte berichtet.

Bei Hunden kam es, bedingt durch eine Zunahme der Globuline, zu einer erhöhten Konzentration an Serumweiß.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Embryotoxizität nach s.c.-Gabe von maximal 10 Mikrogramm/kg Desmopressin an den Tagen 6–18 post conceptionem an Kaninchen ergaben in der hohen Dosisgruppe einen höheren Postimplantationsverlust von 10,6 % im Vergleich zu Kontrollen (1,2 %) und eine geringere Anzahl lebender Feten. Teratogene Effekte wurden

nicht beobachtet. Bisherige klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Desmopressin in der Schwangerschaft und Stillzeit ergaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen für Mutter und Kind. Die Verwendung von Desmopressin zur Substitution eines ADH-Mangels in der Schwangerschaft ist möglich. Zur Anwendung oraler Desmopressin-Zubereitungen in der Schwangerschaft liegen bisher keine Erfahrungen vor. Desmopressin wird bei Frauen nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, nach nasaler Gabe von 10 Mikrogramm Desmopressin wurden Konzentrationen unter 2 ng/l bestimmt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Im Ames-Test ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Desmopressin. Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen zum tumorigenen Potential wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Chlorobutanol-Hemihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure 3,6 % und Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Anbruch ist die Lösung 2 Monate bei +2 °C – +8 °C haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C – +8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit einer Flasche (Glasart Typ I, braun) mit 2,5 ml und 2 Rhinylen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

Mitvertreiber

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
D-24103 Kiel
Tel.: (0431) 58 52-0
Fax: (0431) 58 52-74

8. Zulassungsnummer

32188.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.06.1998/28. Januar 2008

10. Stand der Information

September 2013

FERRING

ARZNEIMITTEL

MINIRIN Rhinyle® 10 µg Nasentropfen

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende e-mail Adresse:
info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin