

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

MINIRIN® 60 Mikrogramm Lyophilisat zum Einnehmen
 MINIRIN® 120 Mikrogramm Lyophilisat zum Einnehmen
 MINIRIN® 240 Mikrogramm Lyophilisat zum Einnehmen

Wirkstoff: Desmopressinacetat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Lyophilisat zum Einnehmen MINIRIN® 60 Mikrogramm enthält 67 µg Desmopressinacetat entsprechend 60 µg Desmopressin.

1 Lyophilisat zum Einnehmen MINIRIN® 120 Mikrogramm enthält 135 µg Desmopressinacetat entsprechend 120 µg Desmopressin.

1 Lyophilisat zum Einnehmen MINIRIN® 240 Mikrogramm enthält 270 µg Desmopressinacetat entsprechend 240 µg Desmopressin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen (Schmelztablette)

Aussehen:

60 Mikrogramm: Weißes, rundes Lyophilisat zum Einnehmen mit einem geprägten Tropfen auf einer Seite

120 Mikrogramm: Weißes, rundes Lyophilisat zum Einnehmen mit zwei geprägten Tropfen auf einer Seite

240 Mikrogramm: Weißes, rundes Lyophilisat zum Einnehmen mit drei geprägten Tropfen auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung der primären Enuresis nocturna;
- im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes, wie z.B. bei Versagen anderer nicht medikamentöser Therapiemaßnahmen oder bei Indikation für eine medikamentöse Therapie, verursacht durch nächtlichen ADH-Mangel;
- Symptomatische Behandlung von Nykturie (mindestens 2maliges nächtliches Wasserlassen) bei Erwachsenen, in Zusammenhang mit nächtlicher Polyurie.
- Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysektomie, nach Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen;
- Zentraler Diabetes insipidus

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Sublinguale Anwendung

Primäre Enuresis nocturna

Zur Therapie einer primären Enuresis nocturna wird eine Anfangsdosierung von 120 Mikrogramm Desmopressin vor dem Zubettgehen empfohlen. Bei nicht ausrei-

chendem Therapieerfolg kann diese auf 240 Mikrogramm gesteigert werden. Auf eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

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

MINIRIN® ist für einen Behandlungszeitraum von bis zu 3 Monaten vorgesehen. Die Notwendigkeit für eine weitere Behandlung sollte nach einer Unterbrechung der Einnahme von mindestens einer Woche überprüft werden.

Nykturie bei nächtlicher Polyurie

Zur Therapie der Nykturie wird eine Anfangsdosierung von 60 Mikrogramm Desmopressin vor dem Zubettgehen empfohlen. Ist diese Dosis nicht ausreichend, kann sie nach einer Woche auf 120 Mikrogramm und von da an wöchentlich bis auf 240 Mikrogramm erhöht werden. Die nächtliche Flüssigkeitszufuhr ist so weit wie möglich einzuschränken (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Nykturie-Patienten sollten vor Therapiebeginn über einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden die Zeitpunkte des Wasserlassens dokumentiert und die jeweilige Urinmenge gemessen werden. Eine nächtliche Urinproduktion, die die funktionale Blasenkapazität oder mehr als $\frac{1}{3}$ der 24stündigen Urinmenge übersteigt, wird als nächtliche Polyurie betrachtet.

Außerdem sollte vor Therapiebeginn der Serum-Natriumspiegel bestimmt werden.

Zu Beginn der Behandlung sowie nach Dosiserhöhung sollte für einige Tage das Körpergewicht kontrolliert werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Stärke und Dauer des antidiuretischen Effektes niedriger Desmopressindosen reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die Therapie älterer Patienten wird nicht empfohlen. Soll trotzdem eine Therapie durchgeführt werden, muss vor Therapiebeginn, 3 Tage nach Therapiebeginn, 3 Tage nach einer Dosiserhöhung sowie zu anderen als notwendig erachteten Zeitpunkten der Serum-Natriumspiegel bestimmt werden.

Bei Anzeichen von Wasserretention und/oder Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe) muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient völlig wiederhergestellt ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung muss die Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme exakt eingehalten und der Serum-Natriumspiegel engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte nach 1 Woche mit geeigneter Dosierung kein adäquater Effekt erreicht worden sein, sollte die Medikation nicht weiter fortgeführt werden.

Zentraler Diabetes insipidus

Erwachsene und Kinder: Die Dosierung ist beim Diabetes insipidus individuell anzupassen. Die Tagesdosis liegt normalerweise zwischen 120 Mikrogramm und 720 Mikrogramm. Die Dosierung sollte zu Beginn bei Erwachsenen und Kindern bei 3 mal täglich 60 Mikrogramm liegen. Die Dosierung sollte individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Erhaltungsdosis der meisten Patienten liegt bei 3 mal täglich 60–120 Mikrogramm. Bei Anzeichen von Wasserretention/Hyponatriämie muss die Behandlung unterbrochen und die Dosierung angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

MINIRIN® ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Desmopressin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- habitueller oder psychogener Polydipsie (resultierend in einer Urinproduktion, die 40 mg/kg/24 Stunden übersteigt), Polydipsie bei Alkoholikern
- bekannter oder Verdacht auf Herzinsuffizienz
- Zuständen, die eine Therapie mit Diuretika erforderlich machen
- bekannter Hyponatriämie
- Niereninsuffizienz mit einer Creatinin Clearance unter 50 ml/min
- Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung
- Alter ab 65 Jahren bei Anwendung von Desmopressin zur Behandlung einer Nykturie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Warnhinweise**

Bei der Behandlung der primären Enuresis nocturna und Nykturie muss die Flüssigkeitsaufnahme 1 Stunde vor Einnahme bis zum nächsten Morgen (mindestens 8 Stunden nach Einnahme) auf ein Minimum eingeschränkt werden. Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu Wasserretention und/oder Hyponatriämie mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme) und in schweren Fällen zu Hirn-ödem, teilweise verbunden mit Krampfanfällen und/oder Bewusstseinsstörungen bis hin zu Bewusstseinsverlust führen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Desmopressin sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere Blasenfunktionsstörungen und Verschluss des Blasenausgangs müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigen Natriumserumspiegeln können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben.

Die Behandlung mit Desmopressin sollte während zwischenzeitlich auftretender Erkrankungen, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewichte charakterisiert sind, unterbrochen werden

MINIRIN® 60/120/240 Mikrogramm Lyophilisat zum Einnehmen

FERRING
ARZNEIMITTEL

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hyponatriämie müssen getroffen werden bei:

- begleitender Behandlung mit Arzneimitteln, die SIADH induzieren können, z. B. Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin;
- gleichzeitiger Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.

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 Indometacin, können den antidiuretischen Effekt verstärken, der zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

Begleitende Behandlung mit Loperamid kann zu einer 3-fachen Erhöhung der Desmopressin-Plasma-Konzentration führen, die wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen kann. Obwohl keine Daten darüber vorliegen, können andere Arzneimittel, die den intestinalen Transport verlangsamen, die gleiche Wirkung haben.

Es ist unwahrscheinlich, dass Desmopressin Wechselwirkungen mit Stoffen, die den Lebermetabolismus beeinflussen, hat, da Desmopressin in in-vitro Studien von humanen Leber-Mikrosomen nicht in relevantem Umfang metabolisiert wurde. In-vivo Studien zu möglichen Wechselwirkungen wurden bisher nicht durchgeführt.

Eine standardisierte Diät mit 27 % Fett verringert die Resorption (Menge und Dauer) von oral verabreichtem Desmopressin signifikant. Hinsichtlich der pharmakodynamischen Eigenschaften (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet. Bei niedrigen Dosierungen von Desmopressin kann gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Wirkung und die Wirkdauer des antidiuretischen Effekts reduzieren.

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

Clofibrat, Indometacin und Carbamazepin können die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken, während Glibenclamid diese vermindern kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Bei einer Verschreibung für schwangere Frauen ist Vorsicht angezeigt, und eine Blutdrucküberwachung wird empfohlen.

Die vorliegenden Daten bei einer begrenzten Anzahl (n = 53) schwangerer Frauen mit Diabetes insipidus zeigen, dass Desmopressin keine negativen Auswirkungen auf

Systemorganklasse	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Hautreaktionen, allgemeine allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Emotionale Störungen (Kinder)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen, Übelkeit	

die Schwangerschaft oder auf den Gesundheitszustand des Feten 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.

MINIRIN® sollte Schwangeren nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine.

4.8 Nebenwirkungen

Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu Wasserretention/Hyponatriämie mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe, z. T. mit Somnolenz bis hin zu länger andauernder Bewusstlosigkeit) führen. Dies gilt besonders für Kleinkinder bis

zu einem Jahr oder ältere Menschen, abhängig von ihrem Allgemeinzustand.

Primäre Enuresis nocturna und zentraler Diabetes insipidus

Siehe obenstehende Tabelle

Nykturie

In klinischen Studien hatten 35 % der Patienten während der Dosistitration und 24 % der Patienten bei Langzeitbehandlung Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien (mit 632 Patienten) sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Siehe untenstehende Tabelle

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

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Die Symptome einer Überdosierung können bei folgenden Voraussetzungen auftreten:

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100, < 1/10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, abdominale Schmerzen, Mundtrockenheit, Diarrhoe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Häufiges Wasserlassen
Allgemeine Erkrankungen		Müdigkeit, peripheres Ödem
Untersuchungen		Gewichtszunahme

- Die verabreichte Dosis ist zu hoch.
- Zusammen oder kurz nach der Desmopressin-Gabe erfolgte eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr.

Sie äußern sich durch eine Zunahme des Körpergewichtes (Wasserretention), Kopfschmerzen, Übelkeit und in schweren Fällen einer Wasserintoxikation mit Krampfanfällen, teilweise verbunden mit Bewusstseins Einschränkungen bis hin zu Bewusstseinsverlust.

Eine Überdosierung kann insbesondere beim unvorsichtigen Einstellen von Kleinkindern auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Überdosierung die Dosis verringert, der Abstand der Einzelgaben erhöht oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Bei Verdacht auf Hirnödeme ist eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie notwendig. Krampfanfälle bedürfen sofortiger Intensivmaßnahmen. Es ist kein spezifisches Antidot gegen Desmopressin bekannt. Ist die Induktion einer Diurese angezeigt, können Saluretika wie Furosemid unter gleichzeitiger Kontrolle der Serumelektrolyte eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vaso-pressin und Analoga
ATC Code: H01B A02

MINIRIN® enthält Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch die Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls (weitgehend) verloren, während die antidiuretische Wirkung verlängert wird. Desmopressin hat einen EC_{50} -Wert von 1,6 pg/ml, bezogen auf den antidiuretischen Effekt. Die orale Gabe führt zu einem antidiuretischen Effekt zwischen 6 und 14 Stunden Dauer oder mehr, wobei erhebliche inter- und intra-individuelle Unterschiede möglich sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von sublingual verabreichtem Desmopressin wie MINIRIN® in Dosen von 200,

400 und 800 µg lag bei 0,25 % mit einem 95%igen Vertrauensintervall von 0,21–0,31 %. C_{max} lag nach Gabe von 200, 400 bzw. 800 µg bei 14, 30 bzw. 65 pg/ml. t_{max} wurde 0,5–2,0 Stunden nach Gabe beobachtet. Die geometrische mittlere Halbwertszeit beträgt 2,8 (CV = 24 %) Stunden.

Siehe untenstehende Tabelle

Das Verteilungsvolumen von Desmopressin nach i.v. Injektion liegt bei 33 l (0,41 l/kg). Desmopressin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Desmopressin verfügt über eine mäßige bis hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit sowohl inter- als auch intra-individuell. Gleichzeitige Aufnahme von Nahrung verringert die Menge und das Ausmaß der Resorption um 40 %.

In-vitro konnte in Zubereitungen von humanen Leber-Mikrosomen gezeigt werden, dass keine signifikante Menge an Desmopressin metabolisiert wird und daher ein Metabolismus in der Leber in-vivo unwahrscheinlich ist.

Nach i.v. Injektion werden 45 % der Menge an Desmopressin mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität wiederholter Gabe lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen außer denen, die bereits an anderen Stellen dieser Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Gelatine, Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

MINIRIN® 60 Mikrogramm: 4 Jahre
MINIRIN® 120 Mikrogramm: 4 Jahre
MINIRIN® 240 Mikrogramm: 3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister in folgenden Packungsgrößen:
MINIRIN® 60 Mikrogramm:
10, 30, 90 Schmelztabletten

MINIRIN® 120 Mikrogramm:
10, 30, 90 Schmelztabletten
MINIRIN® 240 Mikrogramm:
10, 30, 90 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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. ZULASSUNGNUMMERN

MINIRIN® 60 Mikrogramm: 80334.00.00
MINIRIN® 120 Mikrogramm: 80335.00.00
MINIRIN® 240 Mikrogramm: 80336.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.01.2011/---

10. STAND DER INFORMATIONEN

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Vergleichstabelle zwischen MINIRIN® Tabletten und MINIRIN® Lyophilisat zum Einnehmen:

MINIRIN® Tabletten	MINIRIN® Tabletten	MINIRIN® Lyophilisat zum Einnehmen:	MINIRIN® Lyophilisat zum Einnehmen:
Desmopressinacetat	Desmopressin freie Base	Desmopressin freie Base	Desmopressinacetat
0,1 mg	89 µg	60 µg	ca. 67 µg*
0,2 mg	178 µg	120 µg	ca. 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	ca. 270 µg*

*) für Vergleichszwecke berechnet

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt