

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie
Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie

1 ml bevat 4 microgram desmopressineacetaat, overeenkomend met 3,56 microgram desmopressine.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml bevat 0,1 mg desmopressineacetaat, overeenkomend met 0,089 mg desmopressine.

Hulpstof met bekend effect in Minirin Spray:

1 ml Minirin Spray bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Hulpstof met bekend effect in Minirin injectie:

1 ml Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie bevat 9 mg natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing

Neusspray, oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minirin neusspray

- Behandeling van diabetes insipidus van centrale oorsprong, gevoelig aan vasopressine en behandeling van het polyurie-/polydipsiesyndroom na een interventie in de hypofysaire zone. Bewezen diabetes insipidus is de enige indicatie voor een chronische behandeling.
- Diagnose van centrale diabetes insipidus en evaluatie van het renale concentrerend vermogen.

Minirin injectie

- Behandeling van diabetes insipidus van centrale oorsprong, gevoelig aan vasopressine en behandeling van het polyurie-/polydipsiesyndroom na een interventie in de hypofysaire zone.
- Bewezen diabetes insipidus is de enige indicatie voor een chronische behandeling.
- Diagnose van centrale diabetes insipidus en evaluatie van het renale concentrerend vermogen.

- Ter verhoging van de factor VIII-spiegels bij patiënten met een lichte tot milde vorm van hemofilie A of de ziekte van von Willebrand (behalve type II B) na trauma's of die operaties moeten ondergaan (bloedingsprofylaxe).
- Ter controle van bloeding bij patiënten met een verlengde bloedingstijd (verworven of congenitaal), zoals bij uremie, levercirrose, plaatjesdisfunctie, geïsoleerde of geneesmiddelgeïnduceerde verlengde bloedingstijd en bij patiënten die openhartchirurgie met pulmonaire bypass ondergaan.

Minirin injectie heeft praktisch geen effect op de andere coagulatiefactoren en is bijgevolg niet toepasbaar bij hemofilie B-patiënten (factor IX-deficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Vochtbeperking moet in acht genomen worden (zie rubriek 4.4 voor de indicatiespecifieke instructies).

In geval van tekenen of symptomen van vochtretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies) moet de behandeling onderbroken worden tot de patiënt volledig hersteld is. Wanneer de behandeling hervat wordt, moet strikte vochtbeperking worden opgelegd (zie rubriek 4.4).

Dosering

Specifieke indicaties

1. Centrale diabetes insipidus

De dosering moet individueel aangepast worden volgens de controle van de 24 uursdiurese en de urineosmolaliteit. Er wordt gewoonlijk gestart met een testdosis.

- Nasaal gebruik (met de neusspray gedoseerd aan 10 microgram/dosis)
Voor volwassenen wordt een testdosis van 10 microgram voorgesteld, die afhankelijk van het resultaat, tot 20 microgram kan worden verhoogd.

In het algemeen wordt met 10 tot 20 microgram tweemaal daags een normalisering van de dagelijkse urineproductie verkregen.

Een behandeling vergt over het algemeen 2 doses.

- Oplossing voor injectie
Minirin injectie is bestemd voor die gevallen waarbij nasale of orale toediening niet mogelijk is. Minirin injectie kan intraveneus, intramusculair of subcutaan worden toegediend. Bij volwassenen is in het merendeel van de gevallen 1 – 4 microgram eenmaal daags voldoende.

Bij postoperatieve polyurie/polydipsie direct na operatie moet Minirin injectie onder geleide van de urineosmolaliteit worden gedoseerd.

2. Diagnose van centrale diabetes insipidus

Gebrek aan urineconcentreerend vermogen na waterdeprivatie gevolgd door het vermogen dit wel te doen na toediening van 2 microgram Minirin intramusculair of subcutaan, of 20 microgram endonasaal, bevestigt de diagnose van centrale diabetes insipidus.

Als geen concentrering van urine na Minirin toediening plaatsvindt, kan nefrogene diabetes insipidus tot de mogelijke diagnose behoren.

3. Test van het renale concentrerend vermogen

Bij volwassenen met een normale nierfunctie kunnen zoutconcentraties van ongeveer 700 mosmol/kg in de urine bereikt worden binnen 5 uur na toediening van Minirin. Om deze zoutconcentraties te bereiken, worden de volgende enkelvoudige doseringen van Minirin aanbevolen: 40 microgram endonasaal of 2 tot 4 microgram intramusculair of subcutaan.

Tevens moet de normale vochtinname vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na toediening van Minirin tot maximaal 0,5 l beperkt worden om vochtintoxicatie te voorkomen. Vóór toediening van Minirin dient de blaas te worden gelegegd.

Na toediening van Minirin moet alle urine die in het eerste uur wordt verzameld, weggegooid worden. Tijdens de 8 daaropvolgende uren worden twee porties urine verzameld voor het meten van de osmolaliteit. De vochtbeperking moet worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

4. Bloedingsprofylaxe en bloedingen verminderen, normaliseren of onder controle houden (verhoging van factor VIII) vóór een invasieve ingreep bij patiënten met een verlengde bloedingstijd

Minirin injectie 0,3 – 0,4 microgram/kg subcutaan of verdund tot 50 – 100 ml in een fysiologische zoutoplossing, en gegeven als een intraveneus infuus over 15 tot 30 minuten. Bloeddruk en pols worden gecontroleerd. Er kan onmiddellijk begonnen worden met de ingreep.

Bij openhartchirurgie wordt Minirin injectie toegediend:

- profylactisch, onmiddellijk nadat de cardiopulmonaire bypass voltooid is en na de neutralisatie van het heparine met protamine, of
- ter behandeling van ernstige bloedingen na beëindigen van de operatie.

Bij orale chirurgie en tandextracties is het aanbevolen om vanaf 24 uur vóór de ingreep reeds een antifibrinolyticum toe te dienen (ϵ -aminocapronzuur of tranexaminezuur). Dit wordt, tenzij gecontra-indiceerd, voortgezet tot volledige genezing. Bij het gebruik van deze antifibrinolytica moeten de normale voorzorgen in acht genomen worden.

Bloedmonsters moeten vóór en na de toediening van Minirin injectie worden afgenomen voor factor VIII-bepalingen (VIII:C en/of VIII vW:Ag en/of VIII vW:Co naargelang de toepassing), wat zo snel mogelijk uitgevoerd moet worden zodat de reactie van de patiënt bekend is vóór de operatie. Gelijktijdige bepaling van de bloedingstijd is ook aan te raden. De kritische hemostatische concentratie voor tandheelkunde of operatieve ingrepen moet op dezelfde wijze worden beoordeeld als werd de patiënt met bloedproducten behandeld, behalve dat aangenomen mag worden dat de waarden 1 tot 2 uur na de bepaling kunnen blijven stijgen in plaats van onmiddellijk te dalen. Als de gewenste dosering niet bereikt is, kan een extra dosis Minirin injectie worden toegediend. Als de reactie niet voldoende was, moet \pm 6 uur na toediening van Minirin injectie een factor VIII-bepaling worden uitgevoerd zodat zo nodig een volgende extra dosis Minirin injectie kan worden gegeven. Als na de eerste dosis de reactie voldoende was, kunnen volgende doseringen met intervallen van 12 tot 24 uur worden gegeven zolang als dit noodzakelijk is. Factor VIII-spiegels worden gecontroleerd omdat sommige patiënten een verminderde reactie gaven bij opeenvolgende infusies. De bloeddruk moet continu gevolgd worden.

Als Minirin injectie repetitief wordt toegediend, moet de vochtinname nauwkeurig gevolgd worden.

De patiënt moet regelmatig worden gewogen. Als dit onpraktisch is, moet in plaats hiervan het plasmanatriumgehalte en/of osmolaliteit worden bepaald. Een geleidelijke gewichtstoename mag niet optreden. De plasmanatriumwaarden moeten boven 130 mmol/l blijven en de osmolaliteit boven 270 mosmol/kg. Als het lichaamsgewicht van een volwassene toeneemt met meer dan 3 kg of als het plasma-natriumgehalte onder 125 mmol/l of de plasmaosmolaliteit onder 260 mosmol/kg komt, is de

controle op de vochtinname duidelijk onvoldoende geweest, moeten de vloeistoffen drastisch worden verminderd en moet de toediening van Minirin injectie worden stopgezet.

5. Test op fibrinolytische activiteit

Er wordt 0,4 microgram/kg Minirin injectie verdund tot 30 ml met een fysiologische zoutoplossing ingespoten. De eerste 5 ml wordt over 5 minuten gegeven. Als de patiënt geen duidelijke tachycardie of andere bijwerkingen vertoont, kan de resterende dosis sneller worden toegediend. Na 20 minuten wordt veneus een bloedmonster genomen. Van dit bloedmonster wordt de fibrinolytische activiteit bepaald op fibrineplaten, waarop zich een stolsel bereid uit het precipitaat van een euglobulinefractie bevindt. Een lysisoppervlakte groter dan 240 mm² wordt als normaal beschouwd. Deze methode mag niet worden toegepast bij patiënten met hypertensie of hartziekten.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Zie ook rubrieken 4.4 en 4.8.

Voor bloedingsprofylaxe en om bloedingen te verminderen, te normaliseren of onder controle te houden (verhoging van factor VIII) vóór een invasieve ingreep bij patiënten met een verlengde bloedingstijd wordt de dosering gehalveerd (0,2 microgram/kg) voor patiënten met een hartaandoening en bij oudere patiënten.

Patiënten met verstoorde nierfunctie

Minirin is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Het is aanbevolen om voor kinderen de dosis toe te dienen onder toezicht van een volwassene om de correcte dosis te verzekeren.

- Behandeling van centrale diabetes insipidus

De dosering moet individueel aangepast worden volgens de controle van de 24 uursdiurese en de urineosmolaliteit. Gewoonlijk wordt er gestart met een testdosis.

- Minirin vormen voor nasaal gebruik:

Voor kinderen bedraagt de testdosis 5 microgram en voor zuigelingen 2,5 microgram.

- Minirin injectie:

Bij kinderen ouder dan 1 jaar: 0,1 tot 1 microgram (0,025 – 0,25 ml), een- tot tweemaal per dag.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar: Er is beperkte ervaring met de behandeling bij kinderen jonger dan 1 jaar. Casereports duiden erop dat 0,05 microgram (0,0125 ml) een geschikte startdosis is. De dosis wordt vervolgens getitreerd volgens de diurese en de elektrolytenhuishouding van de patiënt.

- Diagnose van centrale diabetes insipidus

De dosering moet individueel aangepast worden volgens de leeftijd van het kind en de toestand om de vochthuishouding en de normale urine-uitscheiding te behouden.

- Test van het renale concentrerend vermogen

- *Kinderen ouder dan 15 jaar:* 40 microgram endonasaal of 2 tot 4 microgram intramusculair of subcutaan.

- *Kinderen jonger dan 15 jaar:* 20 microgram endonasaal of 1 tot 2 microgram (0,25 – 0,5 ml) intramusculair of subcutaan als enkelvoudige dosis.

- *Kinderen jonger dan 1 jaar:* 10 microgram endonasaal of 0,4 microgram (0,1 ml) subcutaan als enkelvoudige dosis.

Bij kinderen wordt het aanbevolen om in eerste instantie de intranasale formulering te gebruiken om het renale concentrerend vermogen te testen.

Tevens moet de normale vochtinname vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na toediening van Minirin tot maximaal 0,5 l beperkt te worden om vochtintoxicatie te voorkomen. Vóór toediening van Minirin moet de blaas worden gelegegd.

Na toediening van Minirin moet alle urine die in het eerste uur wordt verzameld, weggegooid worden. Tijdens de 8 daaropvolgende uren worden twee porties urine verzameld voor het meten van de osmolaliteit. De vochtbeperking moet worden opgevolgd (zie rubriek 4.4).

- Vermindering, normalisering of therapeutische controle van bloedingen of bloedingsprofylaxe vóór een invasieve ingreep
Zie volwassenen.

Wijze van toediening

Vormen voor nasaal gebruik

Minirin Spray: zie bijgevoegde beschrijving van het gebruik van de spraypomp (zie instructies in rubriek 6.6).

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing: één dosis van de spray levert 0,1 ml, wat overeenkomt met 10 microgram desmopressineacetaat.

Vorm voor intraveneus, intramusculair of subcutaan gebruik

Oplossing voor injectie

Minirin injectie wordt doorgaans intraveneus toegediend, maar kan ook, indien nodig, intramusculair of subcutaan worden toegediend.

Doseringen van minder dan 4 microgram moeten met behulp van een insulinespuit als delen van milliliters worden opgezogen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gewone en psychogene polydipsie (resultierend in een urineproductie > 40 ml/kg/24 h).
- Gekende of vermoedelijke hartinsufficiëntie en andere omstandigheden die behandeling met diuretica vereisen.
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).
- Gekende hyponatriëmie of aanleg tot hyponatriëmie.
- Syndroom van overmatige ADH-afschieding (SIADH, *syndrome of inappropriate ADH secretion*).
- Minirin injectie toegediend voor bloedingscontrole, niet gebruiken in geval van:
 - onstabiele angina pectoris,
 - de ziekte van von Willebrand type II B (risico op trombocytopenie).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Als Minirin voorgeschreven wordt, wordt het aanbevolen de vocht- en elektrolytenhuishouding in evenwicht te houden. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vochtinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder bijbehorende waarschuwingstekenen en symptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies) (zie rubriek 4.8).

Vochtretentie kan optreden bij overdosering, verkeerde indicatiestelling of overmatige vochtinname tijdens behandeling.

Alle patiënten en, indien van toepassing, hun zorgverstrekkers moeten nauwgezet geïnformeerd worden over het belang om een strikte vochtbeperking toe te passen.

Bij het gebruik van Minirin spray wordt het aanbevolen om te starten aan de laagste dosis, de dosis voorzichtig te verhogen en ervoor te zorgen dat kinderen onder toezicht staan bij het toedienen, om een correcte dosis te verzekeren.

Voor het testen op het renale concentrerend vermogen

Wanneer aangewend voor diagnostische doeleinden mag de vochtinname vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na de toediening maximaal 0,5 l bedragen. De renale functietest bij kinderen jonger dan 1 jaar mag alleen in een ziekenhuis, onder zorgvuldige supervisie, uitgevoerd worden.

Voor hemostatisch gebruik

De voordelen van desmopressine en andere hemostatische therapieën moeten zorgvuldig worden afgewogen in situaties waar verlengde hemostase vereist is, zoals in het geval van een actieve postoperatieve bloeding en een varicesbloeding bij patiënten met cirrose.

Bij hemofilie en de ziekte van von Willebrand moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om waterintoxicatie te voorkomen, aangezien Minirin het urinedebiet vermindert en de vochtretentie bevordert.

De toediening van vocht mag daarom noch oraal noch parenteraal worden geforceerd en patiënten mogen vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na de toediening uitsluitend zoveel vocht toegediend krijgen als nodig om hun dorst te lessen. Postoperatief moeten patiënten onder infuustherapie nauwgezet gevolgd worden. Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door de patiënt te wegen of het plasmanatriumgehalte of -osmolaliteit te bepalen. Over het algemeen wordt het dorstgevoel bij adequate behandeling van diabetes insipidus automatisch geremd, maar het verdient aanbeveling patiënten, en in het bijzonder ouders van jonge kinderen, op dit gevaar te wijzen. Het is aangewezen om na de toediening van Minirin bij kinderen de vochtinname 's nachts te beperken.

Bij een geleidelijke gewichtstoename, een daling van het serumnatriumgehalte < 130 mmol/l of een daling van de plasmaosmolaliteit < 270 mosmol/kg lichaamsgewicht moet de vochtinname drastisch beperkt en de toediening van Minirin stopgezet worden.

Minirin injectie verkort niet de verlengde bloedingstijd bij trombocytopenie.

Voorzorgen

Het is absoluut noodzakelijk om de juiste diagnose te stellen alvorens de behandeling te starten (zie polyurie bij diabetes mellitus, potomanie, renale aandoeningen ...).

Vóór het starten van de behandeling van centrale diabetes insipidus moet er een controle op ernstige blaasdisfunctie en urinewegobstructie plaatsvinden.

Zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een serumnatriumgehalte in het onderste interval van normale waarden kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben.

De behandeling met desmopressine moet onderbroken of zorgvuldig aangepast worden in omstandigheden met een onevenwicht in de vocht- en/of elektrolytenhuishouding (zoals systemische infecties, koorts, gastro-enteritis). Desmopressine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met aandoeningen die gekenmerkt worden door een onevenwicht in de vocht- en/of elektrolytenhuishouding.

Voorzorgen moeten genomen worden bij risicopatiënten voor een verhoogde intracraniale druk (verhoogd risico op hyponatriëmie en waterintoxicatie).

Bijzondere aandacht moet worden besteed wanneer desmopressine samen met andere geneesmiddelen toegediend wordt die de water- en/of natriumhomeostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die chronisch behandeld worden met een of meerdere geneesmiddelen die de water- en/of natriumhomeostase beïnvloeden, mag Minirin injectie pas worden toegediend nadat de normale natriumwaarden bevestigd zijn.

Vanwege postmarketingmeldingen van diepe veneuze trombose, cerebrovasculair accident en cerebrovasculaire aandoening (beroerte), cerebrale trombose, myocardinfarct, angina pectoris en pijn op de borst tijdens het gebruik van Minirin injectie moet de toediening ervan eerst in overweging worden genomen bij oudere patiënten en patiënten met risicofactoren en een voorgeschiedenis van trombose, trombofilie en een gekende cardiovasculaire aandoening.

In de volgende gevallen moeten voorzorgen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, inclusief een zorgvuldige controle op vochtbeperking en frequentere controle van het serum-natriumgehalte:

- zeer jonge en fragiele, oudere patiënten,
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze SIADH induceren, zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine, carbamazepine, oxcarbazepine en sommige antidiabetica van de sulfonylureagroep, meer bepaald chloorpropamide (zie rubriek 4.5),
- risicopatiënten voor een verhoogde intracraniale druk (verhoogd risico op hyponatriëmie en waterintoxicatie),
- postoperatieve patiënten die hypotonisch intraveneus vocht toegediend krijgen,
- gelijktijdige behandeling met NSAID's.

Patiënten met coronaire insufficiëntie, met hypertensie en zwangere patiënten moeten met voorzichtigheid behandeld worden en de bloeddruk moet gecontroleerd worden, ook al is het onwaarschijnlijk dat desmopressine bij de voorgeschreven dosering een pressoreffect uitoefent. Bij een infusie van Minirin injectie voor bloedingscontrole moet de bloeddruk continu gevolgd worden.

Diabetes insipidus kan soms een voorbijgaand karakter vertonen (polyurie- en polydipsiesyndroom na trauma of heelkundige ingreep). Daarom moet de behandeling nauwkeurig gevolgd worden.

Bij patiënten met cystische fibrose moet de toepassing van desmopressine aandachtig worden gevolgd.

Uit postmarketinggegevens is er enige evidentie over het optreden van ernstige hyponatriëmie in associatie met desmopressine onder de vorm van neusspray wanneer deze gebruikt wordt voor de behandeling van centrale diabetes insipidus.

Door de aanwezigheid van benzalkoniumchloride kan Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing bronchospasme veroorzaken.

Anafylactische reacties werden niet waargenomen in klinische studies, maar spontane meldingen van ernstige algemene allergische reacties kwamen voor.

Dit geneesmiddel bevat 3,6 mg natrium per ampul van 1 ml, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH (*syndrome of inappropriate ADH secretion*) induceren, zoals opioïden, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine en carbamazepine, oxcarbazepine alsook sommige antidiabetica van de sulfonyleureagroep, meer bepaald chloorpropamide, kunnen een additief antidiuretisch effect geven en het risico op vochtretentie/hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4).

Er moet worden rekening gehouden dat in dergelijke gevallen de dosering waarschijnlijk aangepast moet worden.

NSAID's kunnen vochtretentie/hyponatriëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine interageert met geneesmiddelen die op het levermetabolisme inwerken, vermits in-vitrostudies met menselijke microsomen aantoonde dat desmopressine geen significante metabolisatie in de lever ondergaat. Er werden echter nog geen formele in-vivostudies uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van desmopressine bij zwangere vrouwen. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Minirin te vermijden tijdens de zwangerschap.

Dieronderzoek naar reproductie duidt niet op klinisch relevante effecten voor de ouders en het nageslacht. In-vitroanalyse van humane cotyledonmodellen toonde aan dat er geen transplacentair transport van desmopressine plaatsvindt als het wordt toegediend in een therapeutische concentratie die overeenstemt met de aanbevolen dosis.

Borstvoeding

Resultaten van analyses van melk afkomstig van moeders die borstvoeding gaven en hoge doses desmopressine (300 microgram intranasaal) kregen toegediend, tonen aan dat de hoeveelheden desmopressine die naar het kind zouden getransfereerd worden, beduidend kleiner zijn dan de hoeveelheden die nodig zijn om de diurese te beïnvloeden. Desmopressinegeneesmiddelen kunnen dus zonder bezwaar bij borstvoeding gebruikt worden. Daarom wordt het niet noodzakelijk geacht om de borstvoeding te staken.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek met desmopressine heeft geen verstoorde vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Minirin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie. Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd natriumgehalte in het serum, waterintoxicatie, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), en in ernstige gevallen hersenoedeem, hyponatriëmie encefalopathie, convulsies en coma (zie rubriek 4.4).

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling waren neusverstopping (27%), hoge lichaamstemperatuur (15%) en rhinitis (12%). Andere vaak gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (9%), infectie van de bovenste luchtwegen (9%), gastro-enteritis (7%) en buikpijn (5%).

Anafylactische reacties werden niet waargenomen in klinische studies, maar spontane meldingen van ernstige algemene allergische reacties kwamen voor.

Zeldzame gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactoïde shock en reactie zijn gemeld in combinatie met Minirin injectie (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabel

Onderstaande tabellen zijn onder meer gebaseerd op de frequentie van de bijwerkingen die gemeld werden in klinische studies met de nasale formuleringen van Minirin, uitgevoerd bij kinderen en volwassenen voor de behandeling van centrale diabetes insipidus (CDI) en primaire enuresis nocturna (PNE, *Primary Nocturnal Enuresis*) en voor de vaststelling van het renale concentrerend vermogen (RCCT, *Renal Concentration Capacity Test*) (n = 745), en in klinische studies met Minirin injectie voor de behandeling van centrale diabetes insipidus (CDI) en hematologische indicaties bij volwassenen (n = 53), gecombineerd met de postmarketingervaring voor alle indicaties. De reacties die alleen waargenomen werden in de postmarketingperiode, werden toegevoegd in de kolom "Niet bekend".

Onderstaande tabellen tonen de frequentie van gemelde bijwerkingen. Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) ⁷
Immuunsysteem-aandoeningen					allergische reactie ⁸ , overgevoeligheidsreacties zoals anafylactische reactie en andere ernstige allergische aandoeningen ⁹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyponatriëmie		dehydratatie ³ , waterintoxicatie ⁴ , gewichtstoename ⁴
Psychische stoornissen		insomnia ⁸ , labiele affectie ² , nachtmerries ² , nervositeit ² , agressie ²			toestand van verwardheid ^{1,4}

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) ⁷
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn ^{1,5}		duizeligheid ^{1,5}	convulsies ^{1,4} , coma ^{1,4} , slaperigheid ⁸ , bewustzijnsverlies ^{4,6} , hyponatriëmisce encefalopathie ⁴ , hersenoedeem ^{4,6}
Hartaandoeningen		tachycardie ⁹			myocardinfarct ⁶ , angina pectoris ⁶ , pijn op de borst ⁶
Bloedvat-aandoeningen		overmatig blozen ⁹ , hypotensie ⁹			diepe veneuze trombose ⁶ , cerebrovasculair accident en cerebrovasculaire aandoening (beroerte) ⁶ , cerebrale trombose ⁶ , hypertensie ^{6,8}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	neusverstopping ⁸ , rhinitis ⁸	epistaxis ⁸ , infectie van de bovenste luchtwegen ²			dyspneu, longembolie ⁶
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		gastro-enteritis ⁸ , misselijkheid ^{1,5} , buikpijn ^{1,4}	braken ^{1,5}		diarree ⁸
Huid- en onderhuid-aandoeningen					maculopapulaire rash ⁹ , erythematuze rash ⁹ , vlekkerige rash ⁹ , erytheem ⁹ , pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					spierspasmen ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid ^{1,9}			perifeer oedeem ¹ , pijn op de borst ⁸ , rillingen ⁸ , gegeneraliseerd of lokaal oedeem ⁵ (perifeer, gezicht), reacties op de injectie-/ infusieplaats (zoals zwelling, pijn, extravasatie, erytheem, blauwe plekken en knobbeltjes) ⁹ , koude rillingen ⁶ , malaise ⁴
Onderzoeken	verhoogde lichaams-temperatuur ²				gewichtstoename ¹

¹ Gemeld voor de nasale formuleringen in verband met hyponatriëmie.

² Gemeld voor de nasale formuleringen, hoofdzakelijk bij kinderen en adolescenten.

³ Gemeld voor de nasale formuleringen in de indicatie CDI.

⁴ Gemeld voor de oplossing voor injectie met hyponatriëmie.

⁵ Gemeld voor de oplossing voor injectie met of zonder hyponatriëmie.

⁶ Gemeld voor de oplossing voor injectie, hoofdzakelijk voor de hematologische indicaties (hoge dosis).

⁷ Bijwerkingen uit spontane meldingen (frequentie niet bekend). De bijwerkingen zijn afkomstig van postmarketingervaring met Minirin injectie via spontane meldingen en meldingen uit de literatuur. Aangezien deze bijwerkingen spontaan gemeld zijn in een populatie van onbepaalde grootte, is het niet mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten. Daarom is de frequentie van deze bijwerkingen geclassificeerd als "niet bekend". De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse. Per systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen gerangschikt in afnemende ernst.

⁸ Alleen gemeld voor de nasale formuleringen.

⁹ Alleen gemeld voor de oplossing voor injectie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie. Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, braken, waterintoxicatie, gewichtstoename, malaise, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwarring, verminderd bewustzijn, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), en in ernstige gevallen hersenoedeem, hyponatriëmie encefalopathie, convulsies en coma. Misselijkheid, braken, hoofdpijn en duizeligheid zijn gemeld zonder geregistreerde hyponatriëmie. Hyponatriëmie is een gevolg van het antidiuretisch effect dat optreedt door een verhoogde waterreabsorptie door niertubuli en een osmotische verdunning van het plasma. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de voorzorgen in rubriek 4.4.

Hyponatriëmie is reversibel. De behandeling moet individueel worden aangepast en een snelle overcorrectie moet worden voorkomen om het risico op verdere complicaties te beperken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Tijdens het gebruik van Minirin injectie zijn in de postmarketingperiode overgevoelighedsreacties gemeld waaronder lokale allergische reacties zoals dyspneu, erytheem, gegeneraliseerd of lokaal oedeem (perifeer, gezicht), pruritus, rash, vlekkerige rash, maculopapulaire rash, erythemateuze rash, plaque op de huid en urticaria. Ook ernstigere overgevoelighedsreacties zoals anafylactische shock en reactie, en anafylactoïde shock en reactie zijn gemeld met het gebruik van Minirin injectie. Allergische reacties treden doorgaans snel op na de toediening van het geneesmiddel, en mogelijk tijdens het eerste gebruik of na herhaalde blootstelling aan Minirin injectie.

Zeldzame gevallen van diepe veneuze trombose, cerebrovasculair accident/aandoening (beroerte), cerebrale trombose, longembolie, myocardinfarct, angina pectoris en pijn op de borst zijn in de postmarketingperiode gemeld bij patiënten die behandeld zijn met desmopressine. Vanwege verwarrende factoren en/of ontbrekende informatie is er geen causaal verband met Minirin injectie vastgesteld/bevestigd.

Enkele gevallen van demyelinisatie te wijten aan een te snelle correctie van het natriumgehalte werden gemeld. Om overcorrectie te vermijden, moet ernstige hyponatriëmie nauwgezet opgevolgd worden.

Pediatrie patiënten

Hyponatriëmie is reversibel en bij kinderen komt het vaak voor gerelateerd aan veranderingen in de dagelijkse routine die de vloeistofinname en/of de afscheiding door zweten beïnvloeden. Bij kinderen moet speciale aandacht besteed worden aan de voorzorgen beschreven in rubriek 4.4. Gegevens over bijwerkingen uit klinische studies bij kinderen zijn zeer beperkt.

Andere speciale patiëntengroepen

Zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een serumnatriumgehalte in het onderste interval van normale waarden kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met Minirin leidt tot een verlengde werkingsduur met een verhoogd risico op vochtretentie en hyponatriëmie.

Behandeling

Hoewel de behandeling van hyponatriëmie individueel moet worden aangepast, kunnen de volgende algemene aanbevelingen gegeven worden. Hyponatriëmie wordt behandeld door de behandeling met desmopressine te staken, met vochtbeperking en, indien nodig, een symptomatische behandeling. Gevallen met vermoeden van hersenoedeem vereisen een onmiddellijke behandeling op intensieve zorgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vasopressine en analogen.
ATC-code: H01B A02.

Minirin bevat 1-Desamino-8-D-Arginine Vasopressine (DDAVP), een synthetisch structuuranaloog van het natuurlijk menselijk hypofyseachterkwabhormoon arginine-vasopressine. Het onderscheidt zich van het natuurlijk hormoon doordat de aminogroep in cysteïne is verwijderd, terwijl het linksdraaiende arginine in positie 8 is vervangen door het rechtsdraaiende isomeer. Deze structurele veranderingen doen de pressoractiviteit verdwijnen met behoud van de antidiuretische activiteit bij lage dosering. De werkingsduur van de antidiuretische activiteit wordt bovendien aanzienlijk verlengd. De antidiuretische werking berust dus, zoals voor het natuurlijk vasopressine, op het permeabeler maken voor water van de cellen van de tubuli colligentes, waardoor de terugresorptie toeneemt en dus de diurese gereduceerd wordt.

Minirin bezit tevens een antihemorragische werking. Het leidt namelijk, in hoge dosering 0,3 – 0,4 microgram/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend, tot een drievoudige verhoging van de plasmaspiegel van coagulerende factor VIII-activiteit (VIII:C) en een gelijklopende verhoging (twee- tot driemaal) van het von Willebrandfactorantigen (vWf:Ag). Deze verhogingen variëren van patiënt tot patiënt. Tegelijkertijd is er vrijstelling van weefselplasminogeenactivator (t-PA). Er werd aangetoond dat desmopressine de bloedingstijd verkort bij patiënten met een verlengde bloedingstijd zoals bij uremie, cirrose, congenitale of geneesmiddelgeïnduceerde plaatsjesdisfunctie en bij patiënten met een geïsoleerde verlengde bloedingstijd.

Achteruitgang van de plaatjesfunctie treedt doorgaans op bij patiënten die openhartchirurgie met cardiopulmonaire bypass ondergaan, en kan resulteren in aanzienlijk bloedverlies. Er werd aangetoond dat desmopressine bij deze patiënten postoperatief het bloedverlies en de transfusiebehoefte beperkt.

Bij patiënten met de von Willebrandziekte type II B is factor VIII abnormaal en kan desmopressine trombocytenuitstrooming en trombocytopenie met zich meebrengen.

Het risico op virale overdracht zoals hepatitis en hiv-virus, geassocieerd met het gebruik van factor VIII-concentraten en andere bloedproducten, wordt ook vermeden bij gebruik van desmopressine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In vergelijking met intraveneuze toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid na subcutane injectie ongeveer 85%. De maximale plasmaconcentratie na subcutane injectie van 0,3 microgram/kg wordt bereikt na ongeveer 60 minuten en bedraagt gemiddeld 600 pg/ml.

De biologische beschikbaarheid na nasale toediening bedraagt 3 – 5% (in vergelijking met intraveneuze toediening). Na een dosering van 10 tot 20 microgram Mimirin via nasale toediening treedt reeds na 15 tot 30 minuten een antidiuretisch effect op; het effect is maximaal na 2 tot 3 uur met een werkingsduur van 10 tot 20 uur.

De duur van het antidiuretisch effect na intraveneuze toediening bedraagt ongeveer 8 – 12 uur. Mimirin wordt na nasaal gebruik goed geresorbeerd. Dit betekent dat klinische controle kan worden verkregen met een lage dosering en een lagere toedieningsfrequentie, zonder dat een pressoreffect wordt teweeggebracht.

Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven in een twee-compartimentendistributiemodel met een distributievolume van 0,3 – 0,5 l/kg tijdens de eliminatiefase.

Biotransformatie

Het in-vivometabolisme van desmopressine is niet onderzocht. In-vitrometabolismestudies op humane levermicrosomen uitgevoerd met desmopressine toonden geen significant levermetabolisme door het cytochroom P450-systeem aan. Humaan levermetabolisme in vivo door het cytochroom P450-systeem treedt derhalve waarschijnlijk niet op. Het effect van desmopressine op de PK van andere geneesmiddelen is waarschijnlijk miniem omdat desmopressine het cytochroom P450-geneesmiddelenmetabolisatiesysteem niet remt.

Eliminatie

De totale klaring van desmopressine is berekend op 7,6 l/h. De terminale halfwaardetijd van desmopressine wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde personen bedroeg de fractie die in ongewijzigde vorm werd uitgescheiden, 52% (44% – 60%). De plasmahalfwaardetijd schommelt tussen 3 en 4 uur.

De duur van het hemostatisch effect is afhankelijk van de halfwaardetijd voor VIII:C, die ongeveer 8 tot 12 uur is.

Kenmerken bij specifieke patiëntengroepen

Nierfunctiestoornissen

Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis namen de AUC en de halfwaardetijd toe. Desmopressine is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring lager dan 50 ml/min).

Leverfunctiestoornissen

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij deze patiëntengroep.

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine interageert met geneesmiddelen die een invloed hebben op het levermetabolisme, aangezien in-vitro-onderzoek met humane microsomen aangetoond heeft dat desmopressine niet significant gemetaboliseerd wordt in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie
Natriumchloride, zoutzuur, water voor injecties.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing
Natriumchloride, citroenzuurmonohydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, benzalkoniumchloride (oplossing), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing
Niet van toepassing.

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie
4 jaar.

Houdbaarheid na verdunning met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie:
De chemische en fysische *in-use* stabiliteit is aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen worden gebruikt. Als het product niet meteen gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de *in-use* bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik die doorgaans niet meer dan 24 uur zijn bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning (enz.) uitgevoerd is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie
Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Rechttop bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie

Verpakking met 10 ampullen met 1 ml oplossing.

Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing

Fles met spraypomp en neuspipet met 2,5 ml oplossing (overeenkomend met 25 doses).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Het is aanbevolen om voor kinderen de dosis toe te dienen onder toezicht van een volwassene om de correcte dosis te verzekeren.

Gebruiksaanwijzing Minirin injectie

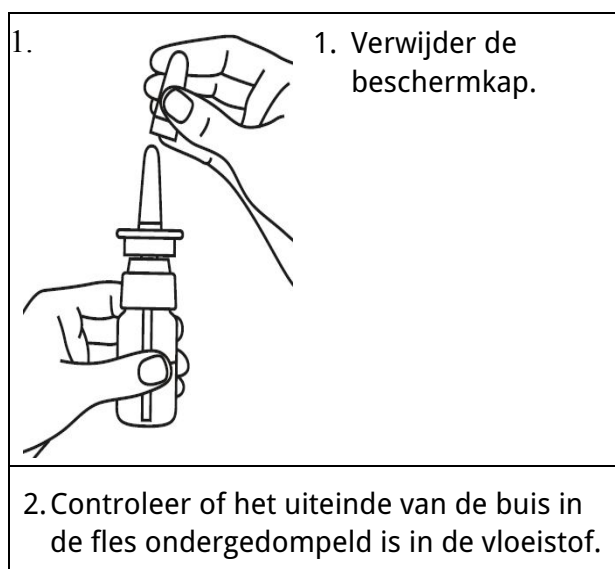
Voor intraveneuze infusie moet de dosis (0,3 microgram/kg lichaamsgewicht) worden verdund in 50 tot 100 ml natriumchloride 0,9% voor injectie (fysiologische zoutoplossing) en toegediend gedurende 15 tot 30 minuten.

Gebruiksaanwijzing Minirin Spray

Voordat MINIRIN neusspray voor het eerst wordt gebruikt, moet de pomp worden geactiveerd door deze 6 keer naar beneden te drukken of totdat een gelijkmatige spray wordt verkregen. Als de spray gedurende 3 dagen niet is gebruikt, moet de pomp opnieuw worden geactiveerd door deze twee keer naar beneden te drukken of totdat een gelijkmatige spray wordt verkregen.

Gebruiksaanwijzing:

De patiënt moet zijn/haar neus snuiten voordat hij/zij de spray gebruikt.



<p>3.</p> 	<p>3. Activeer de pomp opnieuw als de spuit de afgelopen 3 dagen niet is gebruikt.</p>
<p>4. Zodra de pomp is geactiveerd, geeft deze bij elke drukopbouw één dosis af.</p>	
<p>5.</p> 	<p>5. Breng de applicator rechtstreeks in het neusgat en verstuif éénmaal. Adem normaal door de neus zonder actief en krachtig te snuiven.</p>
<p>6. Wanneer een hogere dosis nodig is, spuit dan afwisselend in elk neusgat.</p>	
<p>7. Plaats de dop na gebruik terug en bewaar de fles rechtop.</p>	

De spray moet altijd rechtop worden bewaard.

Als er twijfel is over de correcte dosisname, mag de spray niet opnieuw toegediend worden vóór de voorziene volgende dosis.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie:	BE133874
Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing:	BE164954

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Minirin 4 microgram/ml oplossing voor injectie: 08.04.1986 / 06/05/2008
Minirin Spray 10 microgram/dosis neusspray, oplossing: 13.01.1994 / 06/05/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2025