

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MINIRIN Melt 120 µg - Lyophilisat zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Lyophilisat enthält 120 Mikrogramm Desmopressin (freie Base) als Desmopressinacetat (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressinacetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen

Aussehen: Weiße, runde, orale Lyophilisate mit einer Markierung in Form von zwei Tropfen auf der einen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zentraler Diabetes insipidus, Polyurie, Polydipsie (idiopathisch; nach Schädel-Hirn Trauma oder Operationen im Hypophysenbereich)

- Behandlung der Enuresis nocturna im Alter ab 5 Jahren bei normaler Konzentrationsfähigkeit der Nieren, nach Versagen üblicher Maßnahmen und Ausschluss einer organischen Ursache (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

- Symptomatische Behandlung der Nykturie bei Erwachsenen, die mit nächtlicher Polyurie assoziiert ist, d.h. wenn die nächtliche Harnmenge die Blasenkapazität übersteigt

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Sublingual

Eine Schmelztablette ist unter die Zunge zu platzieren. Die Schmelztablette beginnt innerhalb weniger Sekunden im Mund ohne Wasser (Flüssigkeit) zu zerfallen.

Einfluss der Nahrung: Eine Nahrungsaufnahme kann die Intensität und Dauer der antidiuretischen Wirkung bei niedrigen Dosen von Desmopressin reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Sollten Anzeichen oder Symptome einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krämpfe), muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient vollkommen genesen ist. Bei erneutem Therapiebeginn muss die Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme exakt eingehalten und das Serum-Natrium in kurzen zeitlichen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wenn die erwünschte klinische Wirkung innerhalb von 4 Wochen nach angemessener Dosistitration nicht erreicht wird, sollte die Therapie beendet werden.

Dosierung:

Zentraler Diabetes insipidus und Polyurie/Polydipsie

Die Dosierung zu Beginn sollte bei Erwachsenen und Kindern bei 3-mal täglich 60 Mikrogramm liegen und dann individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die optimale Tagesdosis liegt für Kinder und Erwachsene normalerweise zwischen 120 Mikrogramm und 720 Mikrogramm. Die Erhaltungsdosis der meisten Patienten liegt bei 3-mal täglich 60 Mikrogramm bis 120 Mikrogramm.

Primäre Enuresis nocturna

Zur Therapie der primären Enuresis nocturna wird eine Anfangsdosierung von 120 Mikrogramm vor dem Zubettgehen empfohlen. Die Dosierung ist individuell anzupassen, bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann die Dosierung auf 240 Mikrogramm gesteigert werden. Auf eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Im Anschluss an eine maximale Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten soll entschieden werden, ob eine Ausschleichtherapie mit reduzierter Dosierung weitergeführt wird oder ob ein behandlungsfreier Zeitraum von mindestens 1 Woche eingelegt werden soll, damit überprüft werden kann, ob eine Heilung eingetreten ist oder die Therapie fortgesetzt wird.

Nykturie

In Nykturie-Patienten sollte vor Beginn einer Therapie ein Miktionsprotokoll zur Diagnose einer nächtlichen Polyurie über mindestens 2 Tage durchgeführt werden. Eine nächtliche Harnproduktion, die die funktionelle Blasenkapazität übersteigt oder mehr als ein Drittel der 24h-Harnmenge ausmacht, wird als nächtliche Polyurie angesehen.

Die empfohlene initiale Dosierung liegt bei 60 Mikrogramm vor dem abendlichen Schlafengehen. Zeigt diese Dosis nach 1 Woche keine ausreichende Wirksamkeit, kann sie auf 120 Mikrogramm und darauf folgend nach einer weiteren Woche bis auf 240 Mikrogramm gesteigert werden. Eine Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme ist zu beachten.

Wenn innerhalb von 4 Wochen nach einer entsprechenden Dosistitration keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird, sollte die Medikation abgesetzt werden. Aufgrund der vorliegenden klinischen Daten sollte eine Therapiedauer von 6 Monaten nicht überschritten werden.

Ältere Patienten:

Der Beginn einer Behandlung bei Patienten über 65 Jahren wird nicht empfohlen. Sollten sich Ärzte entscheiden, eine Desmopressin-Behandlung bei diesen Patienten zu beginnen, dann sollen die Natriumwerte im Serum vor Beginn der Behandlung und 3 Tage nach Gabe der Initialdosis sowie nach jeder Dosiserhöhung gemessen werden. Die Natrium-Serumwerte sollen zusätzlich nach 2 und 4 Monaten Therapiedauer gemessen werden.

Nierenfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.3

Leberfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.5

Kinder und Jugendliche:

MINIRIN Melt ist indiziert bei zentralem Diabetes insipidus und primärer Enuresis nocturna (siehe Abschnitt 5.1 und für Indikations-spezifische Informationen siehe oben). Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind die gleichen wie für Erwachsene.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Desmopressin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaftstoxikosen.
- Habituelle und psychogene Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Std.)
- bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz sowie andere Zustände, die eine Therapie mit Diuretika erforderlich machen.

- Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min).
- Bereits bestehende Hyponatriämie.
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.
- Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIb).
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP).

MINIRIN sollte mit Vorsicht bei zystischer Fibrose angewendet werden.

Bei Patienten mit Herzleiden, hohem Blutdruck und chronischem Nierenleiden müssen die unten angeführten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Desmopressin ist wirkungslos bei renalem Diabetes insipidus. Organische Ursachen der Nykturie sind vor Behandlungsbeginn auszuschließen.

Besonders bei sehr jungen und bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist Vorsicht vor Überhydratation geboten; Wasserintoxikation und Hyponatriämie sind durch reduzierte Wasseraufnahme vermeidbar.

Bei Patienten mit Enuresis nocturna oder Nykturie, die unter Allgemeinerkrankungen mit Erbrechen und Durchfall erkranken, ist die Anwendung von Desmopressin solange zu unterbrechen bis sich der Flüssigkeitshaushalt wieder normalisiert hat.

Die Behandlung der Enuresis nocturna mit Desmopressin darf nur bei Patienten mit normalem Blutdruck durchgeführt werden.

Eine mögliche Flüssigkeitsretention kann durch eine Gewichtskontrolle bzw. durch Messung des Plasma-Natriumspiegels bzw. der Plasma-Osmolalität überprüft werden.

Bei der Behandlung der primären Enuresis nocturna und der Nykturie muss die Flüssigkeitsaufnahme 1 Stunde vor Einnahme bis 8 Stunden nach Einnahme auf ein Minimum eingeschränkt werden. Nur Durstlöschen ist erlaubt. 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 Krämpfe) führen. Alle Patienten bzw. - wenn zutreffend - deren Erziehungsberechtigte sollten sorgfältig instruiert werden, die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme einzuhalten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hyponatriämie müssen in folgenden Fällen getroffen werden:

- Flüssigkeits- und/oder Elektrolyt-Ungleichgewicht (wie systemische Infektionen, Fieber und SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion).
- Zustände, die eine begleitende Behandlung mit Diuretika erfordern.
- Gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen, z.B.: trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin, Carbamazepin.
- Gleichzeitige Behandlung mit NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) oder Loperamid.

Die Anwendung von MINIRIN Melt in der Indikation Enuresis nocturna sollte nur bei jenen Patienten erfolgen, deren produzierte Nachtharnmenge groß ist und die funktionelle Blasenkapazität übersteigt (Durchführen eines Miktionsprotokolls).

Die Einnahme von MINIRIN Melt bei Kindern muss unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen.

Die Anwendung des Arzneimittels MINIRIN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antidiuretische Wirkung von Desmopressin kann durch Glibenclamid und Lithium verkürzt, durch Clofibrat und Oxytocin gesteigert werden.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Indometacin kann die Wirkungsstärke, nicht jedoch die Wirkdauer erhöht werden. Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin und Carbamazepin können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt auslösen und damit das Risiko der Wasserretention/Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) können eine Wasserretention und Hyponatriämie verursachen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann eine 3-fache Erhöhung der Desmopressin-Plasmakonzentrationen bewirken, was zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention und Hyponatriämie führen kann. Andere Arzneimittel, welche die Peristaltik verzögern, können den gleichen Effekt haben.

Obwohl MINIRIN über nahezu keine Pressoraktivität mehr verfügt, sollten hohe Dosen zusammen mit anderen blutdruckwirksamen Medikamenten nur unter sorgfältiger Beobachtung des Blutdrucks, des Plasma-Natriumspiegels und der Harnausscheidung gegeben werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass Desmopressin mit Arzneimitteln interagiert, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, da für Desmopressin mittels *in vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen gezeigt wurde, dass es keinem signifikanten Leberstoffwechsel unterliegt. Allerdings wurden *in vivo*-Studien zu Wechselwirkungen nicht durchgeführt.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption von MINIRIN Tabletten um 40%. Im Hinblick auf die Pharmakodynamik (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde aber kein signifikanter Effekt beobachtet. Daher darf Desmopressin, falls gewünscht, gemeinsam mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Vorsicht ist bei der Behandlung von Schwangeren geboten. Die Behandlung Schwangerer sollte vorsichtig überwacht werden.

Daten über eine limitierte Anzahl (n = 53) von schwangeren Frauen mit Diabetes insipidus zeigen keine Nebenwirkungen von Desmopressin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes. Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor. Tierversuche weisen auf keine direkten oder indirekten Schädigungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hin.

Fertilität:

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. *In vitro*-Analysen von humanen Cotyledon-Modellen haben gezeigt, dass kein transplazentarer Transport von Desmopressin auftritt, wenn es bei einer therapeutischen Konzentration entsprechend der empfohlenen Dosis verabreicht wurde.

Stillzeit:

Untersuchungen der Muttermilch von Frauen, die eine hohe Dosierung von 300 Mikrogramm 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach bisherigen Erfahrungen hat Desmopressin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch

gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die schwerwiegendste Nebenwirkung mit Desmopressin ist Hyponatriämie, die Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Malaise, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Stürze und in schweren Fällen Krämpfe und Koma zur Folge haben kann. Bei einer Mehrzahl der Erwachsenen, die für Nykturie behandelt wurden und eine Hyponatriämie entwickelten, traten niedrige Natrium-Serumwerte drei Tage nach Verabreichung auf. Bei Erwachsenen nimmt das Risiko einer Hyponatriämie mit steigender Dosis von Desmopressin zu. Das Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie ist bei Frauen höher.

Bei Erwachsenen war die während der Behandlung am häufigsten auftretende Nebenwirkung Kopfschmerz (12%). Andere häufige Nebenwirkungen waren Hyponatriämie (6%), Schwindel (3%), Hypertonie (2%) und gastrointestinale Störungen (Übelkeit (4%), Erbrechen (1%), Bauchschmerzen (3%), Durchfall (2%) und Verstopfung (1%)). Seltener ist ein Einfluss auf das Schlafmuster / den Bewusstseinszustand zu beobachten, der sich in z. B. Schlaflosigkeit (0,96%), Schläfrigkeit (0,4%) oder Asthenie (0,06%) äußert. Anaphylaktische Reaktionen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, aber Spontanberichte sind eingegangen.

Bei Kindern war die während der Behandlung am häufigsten auftretende Nebenwirkung Kopfschmerz (1%), seltener wurden psychiatrische Störungen (Affektlabilität (0,1%), Aggressivität (0,1%), Angst (0,05%), Stimmungsschwankungen (0,05%), Alpträume (0,05%)) berichtet, die im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie nachließen und gastrointestinale Störungen (Bauchschmerzen (0,65%), Übelkeit (0,35%), Erbrechen (0,2%) und Durchfall (0,15%)). Anaphylaktische Reaktionen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, aber Spontanberichte sind eingegangen.

In seltenen Fällen treten vorübergehend Kopfschmerzen, Übelkeit und leichte abdominelle Krämpfe auf. Diese Symptome hängen auch mit der Wasserzufuhr zusammen und verschwinden meist nach Dosisreduktion.

Folgende Nebenwirkungen von Desmopressin wurden beobachtet:

Erwachsene

Auflistung basierend auf der Frequenz von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit oralem Desmopressin, die bei Erwachsenen zur Behandlung von Nykturie durchgeführt wurden (N = 1557) zusammen mit Nebenwirkungen im Zuge der Anwendung nach Zulassung für alle Indikationen bei Erwachsenen (inkl. zentraler Diabetes insipidus). Nebenwirkungen, die bei Anwendung nach Zulassung beobachtet wurden, wurden in den "Nicht-bekannt"-Spalte vermerkt

MedDRA 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)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	-	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	Hyponatriämie	-	-	Dehydrierung, Hypernatriämie**
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit*	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz, Parästhesie	-	Krämpfe*, Asthenie**, Koma*
Augenerkrankungen	-	-	Sehstörungen	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	Vertigo	-	-
Herzkrankungen	-	-	Palpitationen	-	-

Gefäßerkrankungen	-	Hypertonie	Orthostatische Hypotonie	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	Dyspnoe	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	Übelkeit *, Bauchschmerzen *, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen *	Dyspepsie, Blähungen, Völlegefühl, Distensio	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	Schwitzen, Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	Muskelkrämpfe, Myalgie	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	Blasen- und Harnröhrensymptome		-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Ödeme, Müdigkeit	Malaise, Brustschmerzen, Grippe-artige Symptome	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie)	-
Untersuchungen	-	-	Gewichtszunahme *, Anstieg der Leberenzyme, Hypokaliämie	-	-

* Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Übelkeit, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Stürze, Krämpfe und Koma hervorrufen

** Nur in der Indikation Diabetes insipidus beobachtet

Kinder und Jugendliche

Auflistung basierend auf der Frequenz von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit oralem Desmopressin, die bei Kindern zur Behandlung der primären Enuresis nocturna durchgeführt wurden (N = 1923). Nebenwirkungen, die bei Anwendung nach Zulassung beobachtet wurden, wurden in den "Nicht-bekannt"-Spalte vermerkt

MedDRA 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)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	-	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	-	-	Hyponatriämie****
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Affektlabilität**, Aggression***	Angstsymptome, Alpträume*, Stimmungsschwankungen*	Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Störung, Depression, Halluzinationen, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems	-	Kopfschmerzen	-	Somnolenz	Störung der Aufmerksamkeit, psychomotorische Hyperaktivität, Krampfanfälle*
Gefäßkrankungen	-	-	-	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	-	-	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	-	Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen, Durchfall	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	-	-	Ausschlag, allergische Dermatitis, Schwitzen, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	Blasen- und Harnröhrensymptome	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Periphere Ödeme, Müdigkeit	Reizbarkeit	-	-

* Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Übelkeit, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Stürze, Krämpfe und Koma hervorrufen

** Nach Markteinführung gleichermaßen bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) berichtet

*** Nach Markteinführung fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) berichtet

**** Nach Markteinführung in erster Linie bei Kindern (<12 Jahre) berichtet

Andere besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten und Patienten mit erniedrigten Natrium-Serumwerten können ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen:

Das Auftreten einer Angina pectoris bei Patienten mit Koronarsklerose ist möglich.

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

Nach kurzer Natriurese und Kaliurese hat eine Langzeitbehandlung keine Wirkung auf die Elektrolyte.

Die Behandlung ohne gleichzeitige Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme kann zu einer Wasserretention und Hyponatriämie führen, die von warnenden Anzeichen und Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfen begleitet wird.

Anwendungsbeobachtungen:

Sehr selten wurden bei Kindern emotionale Störungen beobachtet.

In Einzelfällen wurde über allergische Hautreaktionen und schwerere allgemeine allergische Reaktionen berichtet.

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 beim

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind oben genannte Nebenwirkungen sowie vorübergehende Abnahme der Osmolalität und des Natriumspiegels des Blutplasmas, Erbrechen, geringfügige Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Tachykardie und Flush-Phänomen zu erwarten. In schweren Fällen können Krämpfe bis hin zum Koma auftreten. Es besteht die Möglichkeit einer Wasserintoxikation.

Behandlung:

Obwohl die Hyponatriämie eine individuelle Behandlung erfordert, können folgende generelle Empfehlungen gegeben werden: Im Falle einer Hyponatriämie soll die Therapie mit Desmopressin abgebrochen werden, die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt und, falls nötig, symptomatisch behandelt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll die Dosis reduziert, die Häufigkeit der Anwendung herabgesetzt oder, je nach Zustand, das Medikament abgesetzt werden. Ein spezifisches Antidot für MINIRIN ist nicht bekannt. Ein Saluretikum wie Furosemid kann eine Diurese induzieren.

Alle Verdachtsfälle auf Hirnödem erfordern sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga, Desmopressin

ATC-Code: H01B A02

MINIRIN Melt enthält Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen humanen L-Arginin-Vasopressin. Der Unterschied liegt darin, dass die Aminogruppe des Cysteins entfernt und L-Arginin durch D-Arginin ausgetauscht ist. Dadurch wird die antidiuretische Wirkung erheblich verlängert, während die vasopressorische Wirkung weitgehend verloren geht.

In klinischen Studien wurden Männer und Frauen mit Nykturie nach einer 1-3 wöchigen Dosistitration mit Desmopressin Tabletten und nach einer Auswaschphase (1 Woche) über weitere 3 Wochen doppelblind versus Placebo mit MINIRIN Tabletten behandelt.

Behandlungserfolg unter individueller, oraler Gabe von MINIRIN (Desmopressin) in einer Dosis zwischen 0,1 und 0,4 mg während 3 Wochen im Vergleich zu Placebo

Parameter	Männer				Frauen			
	Desmopressin (N=83)		Placebo (N=63)		Desmopressin (N=72)		Placebo (N=70)	
	Ausgangs-wert	3-Wo Behandlung	Ausgangs-wert	3-Wo Behandlung	Ausgangs-wert	3-Wo Behandlung	Ausgangs-wert	3-Wo Behandlung
Anzahl der nächtlichen Harnentleerungen	3.01 (0.91)	1.74 * (0.89)	3.16 (1.30)	2.73 (1.20)	2.92 (0.75)	1.61* (0.84)	2.91 (0.87)	2.36 (0.87)
Nächtliche Diuresisrate (ml/min)	1.50 (0.58)	0.91 * (0.33)	1.67 (0.62)	1.53 (0.64)	1.51 (0.53)	0.82 * (0.36)	1.44 (0.50)	1.35 (0.50)
Dauer der ersten ungestörten Schlafperiode (min)	161 (51)	269 * (89)	149 (54)	175 (64)	142 (49)	272 * (103)	144 (53)	181 (75)

Mittelwerte ± SD; statistische Signifikanz vs. Placebo: * p<0.0001

Es wurde eine Reduktion der mittleren Zahl der nächtlichen Harnentleerungen um zumindest 50% bei 39% der Patienten (Männer 34%, Frauen 36%) unter Desmopressin im Vergleich zu 5% unter Placebo ($p < 0,0001$) erreicht.

Die mittlere Zahl der Harnentleerungen pro Nacht verringerte sich um 44% unter Desmopressin im Vergleich zu 15% unter Placebo ($p < 0,0001$).

Die mediane Dauer der ersten ungestörten Schlafperiode erhöhte sich um 64% unter Desmopressin verglichen mit 20% unter Placebo ($p < 0,0001$).

Die mittlere Dauer der ersten ungestörten Schlafperiode erhöhte sich um 2 Stunden unter Desmopressin verglichen mit 31 Minuten unter Placebo ($p < 0,0001$).

8% der Patienten unterbrachen die Dosistitutionsphase mit MINIRIN und 2% in der darauf folgenden doppelblinden Phase wegen Nebenwirkungen (0,63% unter MINIRIN und 1,45% unter Placebo).

Die Wirksamkeit der MINIRIN Tabletten zu 0,1 mg ist vergleichbar mit jener von MINIRIN Melt Lyophilisat zu 60 Mikrogramm, die Wirksamkeit der MINIRIN Tabletten zu 0,2 mg mit jener von MINIRIN Melt Lyophilisat zu 120 Mikrogramm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von sublingual verabreichtem Desmopressin wie MINIRIN Melt in Dosen von 200, 400 und 800 Mikrogramm liegt bei 0,28% mit einem 95%igen Vertrauensintervall von 0,23 – 0,34%. C_{max} lag bei 14, 30 bzw. 65 Pikogramm/ml nach Verabreichung von 200, 400 bzw. 800 Mikrogramm. t_{max} wurde 0,5 – 2,0 Stunden nach Dosierung beobachtet. Die geometrische mittlere Halbwertszeit ist 2,8 (CV = 24%) Stunden.

Vergleichstabelle zwischen MINIRIN Tabletten und MINIRIN Melt:

MINIRIN Tabletten	MINIRIN Tabletten	MINIRIN Melt	MINIRIN Melt
Desmopressinacetat	Desmopressin freie Base	Desmopressin freie Base	Desmopressinacetat
0,1 mg	89 Mikrogramm	60 Mikrogramm	ca. 67 Mikrogramm*
0,2 mg	178 Mikrogramm	120 Mikrogramm	ca. 135 Mikrogramm*
0,4 mg	356 Mikrogramm	240 Mikrogramm	ca. 270 Mikrogramm*

*) für Vergleichszwecke berechnet

Desmopressin verfügt über eine mäßig bis hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit sowohl inter- als auch intraindividuell. Desmopressin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Desmopressin verzögert. Ein Lebermetabolismus ist unwahrscheinlich, daher sind geringere Dosen erforderlich.

Das Verteilungsvolumen von Desmopressin nach i.v. Injektion liegt bei 33 l (0,41 l/kg). Innerhalb von 24 Stunden werden 45% der Menge an Desmopressin mit dem Urin ausgeschieden.

Es wurden keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Desmopressin beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Studien zur akuten Toxizität zeigen, dass Desmopressin in der 250-fachen klinischen Dosis an Ratten verabreicht und in der 125-fachen klinischen Dosis an Kaninchen verabreicht lediglich vorübergehende klinische Symptome wie Bewegungsstörungen und Tachykardie bewirkt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität rief Desmopressin in 600-facher klinischer Dosis an Ratten und in 25-facher klinischer Dosis an Kaninchen verabreicht, keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen hervor.

Im Ames-Test induzierte Desmopressin keinerlei Anzeichen einer Mutagenität. In der Prüfung auf Antigenität an Meerschweinchen waren nach Desmopressingabe keine Hinweise auf Antikörperbildung zu finden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Mannitol, wasserfreie Zitronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister zu 10 Stück, in Packungsgrößen mit 30 und 100 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
A-1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26411

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2011

10. STAND DER INFORMATIONEN

Oktober 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig