

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minrin 4 microgram/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul à 1 ml oplossing voor injectie bevat 4 µg desmopressine acetaat per ml, overeenkomend met 3,6 µg/ml desmopressine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minrin oplossing voor injectie is bestemd voor de diagnose en behandeling van centrale vasopressinegevoelige diabetes insipidus bij die patiënten, bij wie nasale toediening niet mogelijk is; voor de behandeling van poly-urie en polydipsie als gevolg van hypofysectomie of voor de vaststelling van het renale concentreringsvermogen.

Minrin oplossing voor injectie, kan ook worden toegepast bij patiënten met lichte vormen van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand type I voorafgaande aan kleinere chirurgische ingrepen en voor het verminderen van niet-levensbedreigende bloedingen. Indien nodig dient cryoprecipitaat te worden gebruikt.

Minrin oplossing voor injectie, kan tevens pre-operatief toegepast worden bij patiënten met uraemie en bij patiënten met sommige plaatjesdefecten, wanneer er sprake is van een verlengde bloedingstijd, teneinde het bloedverlies - en daardoor ook het gebruik van bloedproducten - te verminderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Diabetes insipidus behandeling

Minrin oplossing voor injectie is bestemd voor die gevallen waarbij nasale toediening niet mogelijk is. De oplossing voor injectie wordt afgeleverd in single dose ampullen.

Een eventueel restant dient te worden weggegooid.

Minrin oplossing voor injectie kan intraveneus of intramusculair worden toegediend. Bij volwassenen is in het merendeel der gevallen 1-4 µg eenmaal daags voldoende. Bij kinderen en zuigelingen kan een dosering van 400 nanogram (0,1 ml) worden toegediend.

Doseringen van minder dan 4 µg moeten met behulp van een 1 ml spuit als delen van milliliters worden opgezogen.

Verdunnen onder aseptische omstandigheden van Minrin oplossing in steriele fysiologische zoutoplossing is mogelijk. De verdunningen dienen echter binnen 12 uur gebruikt te worden. Bij post-operatieve poly-urie-polydipsie direct na operatie moet Minrin op geleide van de urine-osmolaliteit worden gedoseerd. De dosering is individueel in te stellen 1-4 µg intraveneus of intramusculair bij volwassenen.

Diagnose van diabetes insipidus

Gebrek aan urineconcentreringsvermogen na wateronthouding gevolgd door het vermogen dit wel te doen na het toedienen van 2 µg Minrin intramusculair bevestigt de diagnose van craniale diabetes insipidus.

Indien geen concentratie van urine na Minrin-toediening plaatsvindt, kan nefrogene diabetes insipidus tot de mogelijke diagnoses behoren.

Renale functie-test

Bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar met normale nierfunctie kunnen zoutconcentraties van ca 700 mOsm/kg in de urine bereikt worden binnen 5 uur na toediening van Minrin.

Bij zuigelingen zijn de bereikte zoutconcentraties ca. 500 mOsm/kg urine.

Voor het bereiken van bovengenoemde zoutconcentraties worden de volgende doseringen van Minrin voorgesteld.

- Volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar: 2-4 µg intramusculair.
- Kinderen jonger dan 15 jaar: 1-2 µg intramusculair.

Voor toediening van Minrin dient de blaas te worden gelegeerd.

Lichte vormen van hemofilie A en de ziekte van Von Willebrand type I of behandeling van bloedingen bij patiënten met een verlengde bloedingstijd ten gevolge van aandoeningen zoals uremie, aangeboren plaatjesfunctiedefecten of bij patiënten met een geïsoleerde verlengde bloedingstijd.

Een uur voor de operatieve ingreep dient Minrin in een dosis van 0,3-0,4 µg/kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend te worden. De totale dosis oplossen in 50-100 ml steriele fysiologische zoutoplossing voor injectie en over een periode van 20-30 minuten infuseren. Voor kinderen lichter dan 10 kg wordt aanbevolen de totale dosis op te lossen in 10 ml.

De Minrin-toediening kan eventueel met intervallen van 12-24 uur herhaald worden, indien de factor VIII activiteiten of de bloedingstijd daar aanleiding toe geven.

Aangeraden wordt de patiënten ook met een antifibrinolyticum te behandelen (b.v. tranexaamzuur, 1 x daags 1 g oraal, tot 7 dagen na de operatie).

Nabehandeling met een antifibrinolyticum is niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor desmopressine of voor één van de hulpstoffen
- habituele of psychogene polydipsie
- voorgeschiedenis van of bekende of vermoede cardiale insufficiëntie, of andere aandoeningen die het gebruik van diuretica vereisen (zie ook 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Cardiale insufficiëntie is een pompfunctiestoornis waarvoor medicamenteuze behandeling nodig is.
- hyponatriëmie

Indien Minrin wordt gebruikt voor de hemostatische indicaties, is instabiele angina pectoris, gedecompenseerde cardiale insufficiëntie en de ziekte van Von Willebrand type IIB gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Over het algemeen wordt bij adequate behandeling met Minrin het dorstgevoel automatisch geremd. Er bestaat echter een potentieel gevaar voor waterretentie en in ernstige gevallen waterintoxicatie (overhydratie met hyponatriëmie), indien tijdens de Minrin behandeling te veel wordt gedronken. Het

wordt daarom aanbevolen patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en ouders van jonge kinderen, op dit gevaar te wijzen.

Met name bij hogere doses, zoals die gebruikt worden ter verhoging van factor VIII spiegels, of bij de behandeling van bloedingen, kan Minrin vasodilatatie veroorzaken. Bij deze doseringen is ook arteriële thrombose in het vaatsysteem van hart en hersenen beschreven, al is een verband met de behandeling niet bewezen. Minrin dient daarom bij patiënten met hart- en vaataandoeningen en bij oudere patiënten met voorzichtigheid te worden toegepast. Dit geldt met name voor patiënten met angina pectoris en acuut myocardiinfarct.

Bij comorbiditeit

Bij patiënten met een verstoorde water en/of electrolyt balans (bijvoorbeeld bij aandoeningen als systemische infecties, koorts of SIADH (syndroom van een continue ADH afgifte) en bij patiënten met een risico op verhoogde intracraniale druk dient men eveneens extra voorzichtig te zijn met vochtinname. Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

Bij chronische nierziekten is het antidiuretisch effect van Minrin minder dan gewoonlijk.

Minrin dient met voorzichtigheid en onder controle van de plasma-osmolaliteit te worden toegepast bij patiënten lijdende aan cystische fibrose.

Bij de renale functietest

Bij gebruik van Minrin voor de renale concentreringstest dient de vochtinname om de dorst te lessen beperkt te worden tot maximaal 0,5 liter tussen 1 uur voor tot 8 uur na toediening. De renale concentreringstest bij zuigelingen dient uitsluitend op strikte indicatie en onder klinische omstandigheden te worden uitgevoerd gezien het gevaar van waterintoxicatie in deze groep.

Bij de bloedingsaandoeningen

Het effect van Minrin op bloedstolling kan individueel sterk verschillen. Bij hemofilie A patiënten, patiënten met de ziekte van Von Willebrand, patiënten met uraemie, plaatjesdefecten of een geïsoleerde verlengde bloedingstijd wordt derhalve aangeraden enige dagen voor de chirurgische ingreep een proefdosis te geven en het effect op factor VIII en/of bloedingstijd na te gaan.

Bij herhaalde toediening binnen enige dagen (patiënt afhankelijk) kan, tengevolge van een uitputting van de factor VIII-depots, een afname van het effect worden verwacht. Verhoging van de dosis geeft dan geen verbetering van de werking (tachyfylaxie). Bij langer gebruik is het zinvol de plasma-natrium of -osmolaliteit te controleren. Er is geen speciaal onderzoek verricht met Minrin bij kinderen met lichte vormen van hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand type I. Voorzover te beoordelen uit klinische gegevens kan Minrin bij kinderen wel worden toegepast, maar voorzichtigheid is gewenst.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is melding gemaakt van een versterkte - maar niet verlengde - werking van Minrin bij gelijktijdige behandeling met indometacine. Men dient er rekening mee te houden dat bij gelijktijdig gebruik van deze twee middelen, en mogelijk ook bij combineren van andere NSAID's met Minrin, de dosis van Minrin eventueel aangepast moet worden, omdat NSAID's waterretentie/hyponatriëmie kunnen induceren (zie ook 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij de vrijgifte van ADH verstoren, zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers, chloorpromazine en carbamazepine kunnen een additief antidiuretisch effect veroorzaken, hetgeen leidt tot een groter risico op waterretentie/hyponatriëmie (zie ook 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine een interactie heeft met geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden, omdat in *in vitro* studies met humane microsomen is aangetoond dat

desmopressine geen significant levermetabolisme ondergaat en dat desmopressine de leverenzymen niet remt. Formele *in vivo* interactiestudies zijn echter niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Over het gebruik van desmopressine-acetaat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

In geval van een stricte indicatie diabetes insipidus kan desmopressine gebruikt worden tijdens zwangerschap. De dosering van desmopressine bij de behandeling van diabetes insipidus gedurende de zwangerschap moet worden afgestemd op de behoefte van de individuele patiënt, daar die kan wijzigen gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding:

Resultaten van analyses van melk van zogende moeders die een hoge dosis desmopressine kregen (300 µg intranasaal), geven aan, dat de hoeveelheden desmopressine die overgedragen kunnen worden aan het kind aanzienlijk lager zijn dan de hoeveelheden die nodig zijn om de diurese te beïnvloeden. Er zijn geen ongewenste effecten gezien bij zuigelingen.

Toedienen aan zwangere en zogende vrouwen slechts na zorgvuldig afwegen van de voor- en nadelen.

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

Op basis van het farmacodynamisch profiel wordt het geneesmiddel veilig geacht.

4.8 Bijwerkingen

Van een paar procent van de behandelde patiënten kan worden verwacht dat zij bijwerkingen vertonen, zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en maagpijn.

Vaak (>1/100, ≤1/10)	Algemeen	Hoofdpijn; bij hoge doses (bloedingsindicaties) vermoeidheid
	Circulatie	Bij hoge doses (bloedingsindicaties): voorbijgaande bloeddruk daling met een reflex tachycardie en gezichts-blozen na toediening
	Gastro-intestinaal	Maagpijn, misselijkheid
Zelden (>1/10000, ≤1/1000)	Algemeen	Bij hoge doses (bloedingsindicaties): duizeligheid
Zeer zelden (≤1/10000)	Algemeen	Hyponatriëmie

Behandeling zonder gelijktijdige vermindering van vochtinname kan waterretentie ten gevolg hebben. Verschijnselen hiervan zijn: hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename, daling van plasmanatriumconcentratie en, in ernstige gevallen, convulsies.

Post-marketing ervaring:

Zeer zelden (<1/1000) zijn gevallen van emotionele stoornissen bij kinderen gerapporteerd

Zeer zelden (<1/1000): allergische huidreacties en ernstigere algemene allergische reacties.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan tot waterintoxicatie leiden. Wanneer tijdens de behandeling te grote hoeveelheden water worden toegediend kan overhydratie optreden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Hoewel de behandeling van hyponatriëmie geïndividualiseerd dient te worden, kunnen de volgende algemene aanbevelingen worden gegeven. Hyponatriëmie wordt behandeld door stopzetting van de behandeling met desmopressine, door vochtbeperking en symptomatische behandeling als dat nodig is.

Het antidiuretisch effect kan in geval van overdosering zeer lang aanhouden, zodat eveneens rekening gehouden moet worden met verhoogde interactie met andere geneesmiddelen, die renaal uitgescheiden worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vasopressine en analogen
ATC code: H01BA02

Minrin bevat desmopressine, een synthetisch structuur-analoog van het natuurlijke menselijke hypofyse achterkwabhornormoon arginine-vasopressine. Structurele verschillen met vasopressine resulteren in een belangrijke verhoging van de antidiuretische activiteit, terwijl tegelijkertijd de pressoractiviteit aanzienlijk vermindert. De werkingsduur van de antidiuretische activiteit wordt bovendien aanzienlijk verlengd. Na een intraveneuze injectie van 0,5 µg tot 3 µg wordt in het algemeen een werkingsduur van 8 tot 22 uur bereikt. Tevens is Minrin in staat de factor VIII spiegels in het plasma met een factor 3 te doen stijgen. Na een enkelvoudig intraveneus infuus van 0,3-0,4 µg per kg lichaamsgewicht houdt dit effect ca. 2 uur aan. Desmopressine is een sterk werkzame stof met een EC₅₀ van 1,6 pg/ml.

Bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand type II is de factor VIII abnormaal. Minrin kan in dit geval thrombocytopenie en thrombocytenaggregatie veroorzaken. Minrin, intraveneus toegediend, verbetert de hemostase bij patiënten met een verlengde bloedingstijd, veroorzaakt door aandoeningen zoals uraemie, aangeboren plaatjesfunctie-defecten en bij patiënten met een geïsoleerde verlengde bloedingstijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het fictief verdelingsvolume is relatief klein: 0,2 l/kg lichaamsgewicht, hetgeen suggereert dat het peptide zich niet over het intracellulaire compartiment verdeelt. Het is aangetoond dat desmopressine de bloed-hersenen barrière niet passeert.

De eliminatiehalfwaardetijd van desmopressine in plasma varieert van 1,5 - 3,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, verdund zoutzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Minrin oplossing voor injectie kan, onder aseptische omstandigheden, verdund worden met steriele fysiologische zoutoplossing. De verdunningen dienen binnen 12 uur gebruikt te worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na aanbreken van een ampul of het maken van een verdunning dient de vloeistof binnen 12 uur gebruikt te worden in verband met het ontbreken van conservering.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2-8 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 ampullen voor injectie, elk gevuld met 1 ml vloeistof.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Ferring B.V.
Postbus 184
2130 AD Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 08868

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 1982

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 15 april 2014
Laatste wijziging betreft de opmaak: 5 september 2016