

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minrin 0,1 mg/ml neusspray

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon à 5 ml bevat 0,1 mg desmopressine-acetaat per ml, overeenkomend met 89 µg/ml desmopressine, voldoende voor 50 afgemeten doses à 10 µg desmopressine-acetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml Minrin 0.1 mg/ml neusspray bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minrin neusspray is bestemd voor

- de diagnose en behandeling van centrale vasopressinegevoelige diabetes insipidus
- de behandeling van polyurie en polydipsie als gevolg van hypofysectomie
- de vaststelling van het renale concentreringsvermogen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Als er tekenen of symptomen van vochtretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en in ernstige gevallen, convulsies en coma) optreden dient de behandeling gestaakt te worden totdat de patiënt volledig is hersteld. Als de behandeling opnieuw wordt gestart dient men zich strikt te houden aan de beperking van de vloeistofinname en moeten de serumnatriumspiegels gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Mogelijk moet de dosis worden aangepast.

Als het gewenste klinische effect na 4 weken behandeling met de juiste dosistitratie niet is bereikt dient de behandeling gestaakt te worden.

Diabetes insipidus behandeling

De dosering dient individueel te worden aangepast met controle van het volume van de 24-uren urineproductie en de urine-osmolaliteit.

Voor volwassenen wordt een testdosis van 10 µg = 1 pufje van Minrin 0,1 mg/ml neusspray intranasaal voorgesteld, die, afhankelijk van het resultaat, tot 20 µg kan worden verhoogd. In het algemeen verkrijgt men met 10 tot 20 µg tweemaal daags een normalisering van de dagelijkse urineproductie.

Voor kinderen bedraagt de testdosis 2,5–5 µg en vergt een behandeling over het algemeen 5-20 µg per dag verdeeld over 2 doses. Met Minrin neusspray kan geen dosis lager dan 10 microgram worden toegediend. In dat geval moet een ander geneesmiddel met desmopressine worden gebruikt.

Diagnose van diabetes insipidus

Gebrek aan urineconcentreringsvermogen na wateronthouding gevolgd door het vermogen dit wel te doen na het toedienen van Minrin 20 µg intranasaal bevestigt de diagnose van centrale 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: 40 µg intranasaal.
- Kinderen jonger dan 15 jaar: 20 µg intranasaal.
- Zuigelingen: 10 µg intranasaal. Tevens wordt de normale vochtinname gedurende 2 maaltijden na toediening van Minrin met 50% verminderd, teneinde vochtintoxicatie te voorkomen.

Voor toediening van Minrin dient de blaas te worden geleegd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie hoger dan 40 ml/kg/24 uur)
- Voorgeschiedenis van cardiale insufficiëntie, bekende cardiale insufficiëntie, vermoede cardiale insufficiëntie, of andere aandoeningen die het gebruik van diuretica vereisen
- Matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring <50 ml/min)
- Vastgestelde hyponatriëmie
- SIADH: een aandoening waarbij onevenredig hoge ADH-productie plaatsvindt

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Er zijn aanwijzingen uit post-marketing gegevens dat ernstige hyponatriëmie kan optreden bij gebruik van nasale toedieningsvormen van desmopressine, wanneer deze worden gebruikt bij de behandeling van centrale diabetes insipidus. Minrin neussprays moet alleen worden gebruikt bij patiënten voor wie de orale formuleringen van desmopressine niet geschikt zijn.

Wanneer wordt behandeld met Minrin neusspray, is het aan te bevelen goede instructies te geven omtrent vochtbeperking. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vloeistofinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingssymptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen convulsies). Alle patiënten of, indien van toepassing, hun verzorger, moeten goed geïnstrueerd worden om zich aan de vochtbeperking te houden.

Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

Bij de renale functietest

Voor gebruik van Minrin bij de renale concentreringstest dient de vochtinname om de dorst te lessen te worden beperkt 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.

Voorzorgen

Er moet gelet worden op een ernstige blaasaandoening en blaasobstructie voordat met de behandeling wordt begonnen.

Kinderen, ouderen en patiënten met een serumnatriumgehalte, dat aan de ondergrens van de normaalwaarden ligt, hebben een verhoogd risico op hyponatriëmie. Als een ziekte ontstaat met een verstoring in het vocht- en/of elektrolytenevenwicht dient de behandeling met desmopressine-acetaat zorgvuldig aangepast te worden (bv. bij systemische infecties, koorts of gastro-enteritis).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een risico op verhoogde intracranieële druk.

Desmopressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosis dient zonodig te worden verlaagd bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen of bij patiënten die lijden aan astma, cystische fibrose, epilepsie, migraine of aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een verstoring van de vocht-, en/of elektrolytenbalans.

Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, zoals vloeistofrestrictie en frequentere meting van het serumnatrium als desmopressine-acetaat tegelijk wordt gebruikt met geneesmiddelen die SIADH kunnen veroorzaken, bv. tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), chloorpromazine, carbamazepine, antidiabetica behorend tot de sulfonylureumderivaten of bij gelijktijdig gebruik met NSAID's.

Waarschuwing hulpstoffen

Benzalkoniumchloride

Minrin 0,1 mg/ml neusspray bevat als conserveermiddel benzalkoniumchloride.

Benzalkoniumchloride kan lokaal irriterend werken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine en carbamazepine, alsmede antidiabetica behorend tot de sulfonylureumderivaten, kunnen een additief anti-diuretisch effect hebben en daardoor de kans op vochtretentie/hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4).

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

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine-acetaat interactie vertoont met geneesmiddelen die het hepatische metabolisme beïnvloeden, aangezien *in vitro* onderzoek met humane microsomen geen significant hepatisch metabolisme laat zien. Er is echter geen *in vivo* onderzoek naar de interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Gegevens uit onderzoek bij een beperkt aantal (n=53) zwangere vrouwen met diabetes insipidus alsook gegevens van blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met bloedingscomplicaties (n=216), brachten geen ongewenste effecten op zwangerschap of op gezondheid van de foetus/neonaat aan het licht. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Onderzoek bij dieren toont aan dat er geen directe of indirecte schadelijke effecten van desmopressine zijn op de zwangerschap, de vorming en ontwikkeling van de foetus, de geboorte of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden als Minrin 0,1 mg/ml neusspray aan zwangere vrouwen wordt voorgeschreven en aanbevolen wordt de bloeddruk te controleren tijdens zwangerschap vanwege een mogelijk verhoogd risico op pre-eclampsie.

Borstvoeding:

Analyse van de melk van moeders die behandeld werden met hoge doses desmopressine-acetaat (300 µg intranasaal) toont aan dat de hoeveelheid desmopressine-acetaat die kan overgaan in het kind aanzienlijk lager is dan de hoeveelheid die nodig is om de diurese te beïnvloeden.

Desmopressine-acetaat kan tijdens de borstvoedingsperiode worden gebruikt.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen vruchtbaarheidstudies uitgevoerd

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

Minrin neusspray 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 meest ernstige bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie, dat symptomen kan veroorzaken als hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagde serum natriumconcentratie, gewichtstoename, malaise, maagpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, bewustzijnsafname en in ernstige gevallen convulsies en coma.

De meeste andere bijwerkingen worden gerapporteerd als niet ernstig.

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens het gebruik waren nasale congestie (27%), hoge lichaamstemperatuur (15%) en rhinitis (12%). Andere vaak gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn (9%), bovenste luchtweginfecties (9%), gastro-enteritis (7%), buikpijn (5%). Anafylactische reacties zijn niet gezien in klinische onderzoeken, maar er zijn wel spontane meldingen ontvangen.

Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden gerapporteerde bijwerkingen weergegeven in klinische studies met nasale toedieningsvormen van desmopressine, uitgevoerd bij kinderen en volwassenen bij centrale diabetes insipidus, primaire enuresis nocturna en vaststelling van het renale concentreringsvermogen (n=745). Reacties die alleen werden gezien post-marketing of bij andere formuleringen van desmopressine zijn toegevoegd in de ‘niet bekend’ frequentiekolom.

MedDRA systeemorgaan-klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥1/1000 tot < 1/100)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyponatriëmie	Dehydratie***
Psychische stoornissen		Insomnia, emotionele onevenwichtigheid**, nachtmerries**, zenuwachtigheid**, agressie**		Verwarde toestand*
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn*		Convulsies*, coma*, duizeligheid*,

Bloedvataandoeningen				Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	Nasale congestie, rhinitis	Epistaxis, bovenste luchtweginfectie**		Kortademigheid
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Gastro-enteritis, misselijkheid*, buikpijn*	Braken*	Diarree
Huid- en onderhuid-aandoeningen				Pruritus, rash, urticaria
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen				Spierspasmen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				Vermoeidheid*, perifeer oedeem*, pijn op de borst, verkoudheid
Onderzoeken	Toegenomen lichaams-temperatuur**			Gewichtstoename

*gerapporteerd in verband met hyponatriëmie

**gerapporteerd primair bij kinderen en jong volwassenen

***gerapporteerd bij CDI

Pediatrie populatie

Hyponatriëmie is reversibel en wordt bij kinderen vaak gezien in relatie met veranderingen in dagelijkse routine waarbij vloeistofinname en/of zweten beïnvloed wordt. Bij kinderen moet speciale aandacht besteed worden aan de voorzorgen vermeld in rubriek 4.4.

Andere speciale groepen

Kinderen, ouderen en patiënten met serum natrium spiegels lager dan normaal hebben een verhoogd risico om hyponatriëmie te ontwikkelen.

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 leiden tot langdurige effecten en een verhoogd risico van vochtretentie en hyponatriëmie.

Symptomen van ernstige vochtretentie:
Convulsies en bewusteloosheid.

Behandeling:

De behandeling van hyponatriëmie dient individueel te worden ingesteld, maar de volgende algemene richtlijnen kunnen worden gevolgd: hyponatriëmie wordt behandeld door staken van de toediening van desmopressine-acetaat, het beperken van de vloeistofinname en zo nodig een symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Minrin nasaal SPC

5

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 dosering van 10 tot 20 µg Minrin intranasaal is een antidiuretisch effect van 10 tot 20 uur te verwachten. Desmopressine is een sterk werkzame stof met een EC₅₀ van 1,6 pg/ml. Tevens is Minrin in staat de factor VIII spiegels in het plasma met een factor 3 te doen stijgen. Na een intranasale toediening van 4 µg per kg lichaamsgewicht houdt dit effect ca. 2 uur aan.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties van desmopressine worden ongeveer één uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 3-5%.

Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven met een twee-compartment distributiemodel met een distributievolume tijdens de eliminatiefase van 0,56 l/kg. Het is aangetoond dat desmopressine de bloed-hersenbarrière niet passeert.

Biotransformatie

Het in vivo metabolisme van desmopressine werd niet bestudeerd. In vitro metabolisme studies 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 werd berekend op 7,6 l/u. 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 %).

Speciale patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornissen:

Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis, stegen de AUC en de halfwaardetijd met de ernst van de nierfunctiestoornis. Desmopressine is gecontraïndiceerd bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 50 ml/min).

Leverfunctiestoornissen:

Er werden geen studies uitgevoerd.

Kinderen:

De populatiefarmacokinetiek van Minrin tabletten werd bestudeerd bij kinderen met PNE. De klaring (Cl/F) was ongeveer 30% lager vergeleken met volwassenen, echter door de grote variabiliteit was dit verschil niet significant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's van desmopressine voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, de toxiciteit van herhaalde doses, de genotoxiciteit en de reproductietoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine omdat het zeer sterk verwant is met het natuurlijke peptidehormoon.

In vitro analyse van humane cotyledon modellen toonde aan dat er geen transport door de placenta plaatsvindt van desmopressine wanneer dit in therapeutische concentraties die overeenkomen met de aanbevolen doseringen wordt toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, citroenzuur, dinatriumfosfaat, benzalkoniumchloride, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar (ongeoopende verpakking).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

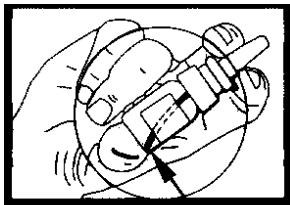
Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

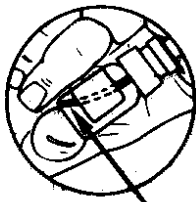
10 ml glazen fles (Ph.Eur. type I) met PE/PP/polyoxymethyleen spraypomp gevuld met 5 ml vloeistof.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

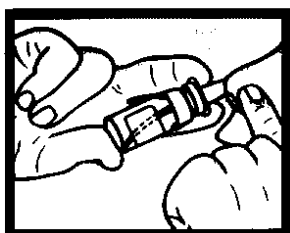
Dit geneesmiddel is effectief wanneer het door het neusslijmvlies wordt opgenomen in het lichaam. Het is daarom belangrijk dat de vloeistof in de neus blijft en niet wordt doorgeslikt. De sprayflacon bevat voldoende vloeistof voor 50 doses van 10 microgram per pufje.



GOED



FOUT



1. Verwijder het beschermdopje.
2. Om een zo nauwkeurig mogelijke dosering te krijgen, dient het flesje zodanig gehouden te worden zodat het uiteinde van het slangetje naar beneden wijst (zie figuur).
3. Vóórdat de flacon de eerste keer gebruikt wordt dient het pompje vier keer (of totdat een gelijkmatig nevel wordt verkregen) te worden ingedrukt.
4. Eenmaal op deze wijze voorbereid, zal elk volgend pufje precies 10 microgram van het werkzame bestanddeel bevatten.

Om 10 microgram (= één pufje) toe te dienen, wordt het neusstukje in een neusgat geplaatst en wordt het pompje 1 keer ingedrukt. In het geval dat 2 of meer pufjes zijn voorgeschreven wordt afwisselend in het linker en het rechter neusgat verstoven.

N.B. De vloeistof niet "opsnuiven"!

5. Na gebruik wordt het beschermdopje weer op het neusstukje geplaatst.
6. De sprayflacon dient bij een temperatuur beneden 25°C bewaard te worden. De flacon mag niet bij temperaturen lager dan 0°C bewaard worden.

Indien de sprayflacon gedurende een periode van 7 dagen niet gebruikt is, dient deze vóór gebruik weer voorbereid te worden door een aantal keren te sprayen totdat een gelijkmatig nevel wordt verkregen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp, Nederland

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

Ingeschreven in het register onder:

RVG 13958

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
28 juni 1990

Datum van verlenging van de vergunning:
28 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 1, 2, 4.2, 6.1, 6.4, 6.6, 8 en 9: 29-01-2025