

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MINIRIN parenteral 4 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: 1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 4 Mikrogramm Desmopressinacetat entsprechend 3,56 Mikrogramm Desmopressin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

MINIRIN parenteral als Antidiuretikum:

- zentraler Diabetes insipidus
- traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysektomie, Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen.

MINIRIN parenteral als Antihämorrhagikum:

- zur Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
- bei angeborener oder medikamentös induzierter Thrombozytendysfunktion, wenn eine Wirksamkeit von Desmopressin nachgewiesen wurde
- Urämie
- Leberzirrhose
- bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit unbekannter Ätiologie

Das Ansprechen auf Desmopressin ist individuell unterschiedlich. Falls die Wirksamkeit von Desmopressin bei dem Patienten nicht bereits bekannt ist, wird deshalb empfohlen, vor einer Operation in einem zeitlichen Abstand von mehreren Tagen durch eine Probeinfusion die durch Desmopressin zu erwartende Wirkung auf den Gerinnungsstatus festzustellen.

MINIRIN parenteral als Diagnostikum:

- zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit
- Differentialdiagnose des Diabetes insipidus.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungArt der Anwendung

MINIRIN parenteral wird normalerweise als intravenöse Injektion verabreicht, kann bei Bedarf aber auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden.

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen wird MINIRIN parenteral normalerweise als intravenöse Injektion verabreicht, kann bei Bedarf aber auch subkutan gegeben werden.

Dosierung

- MINIRIN parenteral als Antidiuretikum

Zentraler Diabetes insipidus sowie zentral traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie Die Injektionslösung kann angewendet werden, wenn die intranasale oder orale Anwendung als ungeeignet angesehen wird.

Verdünnungstabelle: Verdünnung mit isotonischer, steriler, pyrogenfreier Natriumchloridlösung			
Zur Verabreichung von:	1 Ampulle verdünnen mit:	Gesamtmenge Lösung:	Lösungsmenge zur Injektion
¼ Ampulle	3 ml NaCl-Lsg.	4 ml	1 ml

MINIRIN parenteral wird individuell dosiert, nachdem die Wirkung auf die Urinosmolalität und die Diurese bei verschiedenen Dosierungen getestet wurde.

Normale Dosierung: 1–4 Mikrogramm (0,25–1 ml entsprechend ¼ – 1 Ampulle) 1–2 mal täglich.

Siehe Tabelle oben

- MINIRIN parenteral als Antihämorrhagikum
- zur Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
- bei angeborener oder medikamentös induzierter Thrombozytendysfunktion, wenn eine Wirksamkeit von Desmopressin nachgewiesen wurde
- Urämie
- Leberzirrhose
- bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit unbekannter Ätiologie

MINIRIN parenteral wird in Dosiereinheiten von 0,3 Mikrogramm/kg Körpergewicht subkutan injiziert oder gelöst in 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung über 15–30 Minuten infundiert. Wird eine positive Wirkung erzielt, kann die Initialdosis 1–2 mal im Abstand von 12–24 Stunden wiederholt werden. Weitere Wiederholungen der Dosis können zu einer reduzierten Wirkung führen.

Bei Patienten mit Hämophilie A wird der gewünschte Anstieg von Faktor VIII:C nach den gleichen Kriterien wie in der Behandlung mit Faktor-VIII-Konzentrat bewertet. Wenn die MINIRIN-Infusion nicht zu dem gewünschten Anstieg der Plasmakonzentration von VIII:C führt, kann die Behandlung durch die Verabreichung von Faktor-VIII-Konzentrat ergänzt werden. Die Behandlung der Hämophilie-Patienten sollte in Zusammenarbeit mit einem in der Therapie der Hämophilie erfahrenen Hämostaseologen durchgeführt werden.

Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und Blutungszeit vor der Behandlung mit MINIRIN parenteral:

Die Plasmaspiegel von VIII:C und cWF:Ag steigen nach Verabreichung von Desmopressin erheblich an. Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration dieser Gerinnungsfaktoren und der Blutungszeit vor oder nach der Desmopressin-Gabe festgestellt werden. Wenn möglich, sollte deshalb die Wirkung von Desmopressin auf die Blutungszeit beim Patienten individuell überprüft werden. Zur Bestimmung der Blutungszeit sollte ein standardisierter Test verwendet werden. Die Bestimmung der Blutungszeit und der Konzentration der Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren sollte in Kooperation oder in Absprache mit einem Gerinnungslabor durchgeführt werden.

Therapieüberwachung

Die VIII:C-Konzentration muss regelmäßig überwacht werden, da in wenigen Fällen eine Abnahme der Wirkung nach wiederholter Verabreichung beobachtet wurde.

Wegen der zur Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität erforderlichen relativ hohen Dosierungen empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der Osmolalität, des Plasmanatriums und des Körpergewichtes, um die Möglichkeit einer Wasserintoxikation auszuschließen.

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von MINIRIN parenteral muss der Blutdruck des Patienten sorgfältig überwacht werden.

- MINIRIN parenteral als Diagnostikum

Zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit und zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus

Zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit werden folgende Einzeldosen empfohlen:

normale Dosis bei intramuskulärer oder subkutaner Injektion: 4 Mikrogramm (1 ml entsprechend 1 Ampulle).

Der innerhalb von einer Stunde nach Gabe von MINIRIN parenteral gewonnene Sammelurin wird verworfen. Während der nächsten 8 Stunden wird für die Messung der Osmolalität zweimal Urin gesammelt. Die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme muss beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung für spezielle Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

MINIRIN parenteral ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

- MINIRIN parenteral als Antidiuretikum

Zentraler Diabetes insipidus sowie zentral traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie

Kinder ab 1 Jahr:

0,1–1 Mikrogramm (0,025–0,25 ml entsprechend 1/40 – ¼ Ampulle) 1–2 mal täglich.

Kinder unter 1 Jahr:

Die Erfahrungen aus der Behandlung von Kindern unter 1 Jahr sind begrenzt. Einzelfälle deuten darauf hin, dass 0,05 Mikrogramm (0,0125 ml entsprechend 1/80 Ampulle) eine geeignete Initialdosis sind. Die Dosis wird anschließend entsprechend der Diurese und dem Elektrolytstatus des Patienten titriert.

Siehe Tabelle auf Seite 2

MINIRIN parenteral 4 Mikrogramm/ml Injektionslösung

FERRING
ARZNEIMITTEL

Verdünnungstabelle: Verdünnung mit isotonischer, steriler, pyrogenfreier Natriumchloridlösung			
Zur Verabreichung von:	1 Ampulle verdünnen mit:	Gesamtmenge Lösung:	Lösungsmenge zur Injektion
¼ Ampulle	3 ml NaCl-Lsg.	4 ml	1 ml
1/40 Ampulle	39 ml NaCl-Lsg.	40 ml	1 ml
1/80 Ampulle	79 ml NaCl-Lsg.	80 ml	1 ml

- MINIRIN parenteral als Antihämorrhagikum
- Zur Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
- bei angeborener und medikamentös induzierter Thrombozytendysfunktion

siehe Dosierung für Erwachsene

- MINIRIN parenteral als Diagnostikum

Zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit und zur Differentialdiagnose des Diabetes insipidus

Kinder ab 1 Jahr:

1–2 Mikrogramm (0,25–0,5 ml entsprechend ¼ – ½ Ampulle) als Einzeldosis.

Kinder unter 1 Jahr:

0,4 Mikrogramm (0,1 ml entsprechend 1/10 Ampulle) als Einzeldosis.

Der innerhalb von einer Stunde nach Gabe von MINIRIN parenteral gewonnene Sammelurin wird verworfen. Während der nächsten 8 Stunden wird für die Messung der Osmolalität zweimal Urin gesammelt. Die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme muss beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Kinder wird empfohlen, zur Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit vorzugsweise die intranasale Formulierung zu verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- habituellen oder psychogener Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Stunden)
- unstabiler Angina pectoris in der Anamnese und/oder bekannter oder Verdacht auf Herzinsuffizienz sowie andere Zustände, die eine Behandlung mit Diuretika erforderlich machen
- bekannter Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH)
- von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ IIb
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei der Gabe von MINIRIN parenteral wird empfohlen, einen ausgewogenen Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt zu erhalten. Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu Wasserretention und/oder Hyponatriämie

mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome führen (siehe Abschnitt 4.8).

MINIRIN parenteral sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit zystischer Fibrose.

Die Behandlung mit Desmopressin kann ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr zu einer Wasserretention und Hyponatriämie führen. Hyponatriämie ist gekennzeichnet durch zu niedrige Natriumserumspiegel. Die Abnahme der Konzentration des Natriums im Blut tritt sehr selten als Nebenwirkung von MINIRIN parenteral auf und kann von Symptomen wie Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Übelkeit und Ödembildung begleitet sein. In schweren Fällen können Hirnödemen, Konvulsionen und Koma auftreten. Besonders Kinder unter 5 Jahren und ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Die Flüssigkeitsaufnahme sollte so weit wie möglich eingeschränkt und das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Falls eine sukzessive Gewichtszunahme, die Abnahme des Natriumserumspiegels unter 130 mmol/l oder die Abnahme der Plasmaosmolalität unter 270 mOsm/kg Körpergewicht beobachtet wird, muss die Flüssigkeitsaufnahme drastisch reduziert und die Verabreichung von MINIRIN parenteral unterbrochen werden.

Organische Ursachen für eine Polyurie oder gesteigerte Miktionsrate oder Nykturie wie benigne Prostatahyperplasie (BPH), Harnwegsinfekte, Blasensteine bzw. -tumore, Störungen des Blasensphinkters, Polydipsie oder unzureichend behandelter Diabetes mellitus sollten ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden. Jede Nebenieren- oder Schilddrüseninsuffizienz muss vor Beginn der Desmopressintherapie ausgeschlossen werden.

Zusätzlich bei der Anwendung als Diagnostikum

Bei der Anwendung von MINIRIN parenteral zu diagnostischen Zwecken muss die Flüssigkeitsaufnahme 1 Stunde vor bis 8 Stunden nach der Gabe auf maximal 0,5 Liter zur Durstlöschung beschränkt werden. Die Untersuchung der Nierenkonzentrationsfähigkeit bei Kindern unter 1 Jahr muss im Krankenhaus und unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

Zusätzlich bei der Anwendung als Antihämorrhagikum

In Situationen, in denen eine verlängerte Hämostase erforderlich ist, einschließlich postoperativer Blutungen und Varizenblutungen bei Patienten mit Zirrhose, muss der Nutzen von Desmopressin gegenüber anderen hämostatischen Therapien sorgfältig bewertet werden.

Um eine Wasserintoxikation zu vermeiden, sollte auf eine ausgewogene Wasserbilanz geachtet werden.

MINIRIN parenteral reduziert die verlängerte Blutungszeit bei Thrombozytopenie nicht.

Vorsichtsmaßnahmen

Schwere Blasenfunktionsstörungen und Blasenauflösungsobstruktion müssen vor der Behandlung des Diabetes insipidus ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Risiko für die Erhöhung des intrakraniellen Druckes muss MINIRIN parenteral mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit Natriumserumspiegeln im unteren Normalbereich können ein erhöhtes Risiko für Hyponatriämie haben. Die Behandlung mit MINIRIN parenteral muss bei akuten zwischenzeitlich auftretenden Erkrankungen, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewicht gekennzeichnet sind (wie z. B. systemische Infektionen, Fieber, Gastroenteritis) sowie bei starken Blutungen unterbrochen bzw. vorsichtig angepasst werden. Das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht muss sorgfältig überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Desmopressin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die die Wasser- und/oder Natriumhomöostase beeinflussen, gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Wasser- und/oder Elektrolyt-homöostase beeinflussen, muss vor Gabe von MINIRIN parenteral der normale Basalwert des Natriums bestimmt werden.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) muss MINIRIN parenteral mit Vorsicht angewendet werden.

MINIRIN parenteral darf nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Desmopressin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Berichte nach Markteinführung über tiefe Beinvenenthrombosen, zerebrovaskuläre Vorfälle und Störungen (Schlaganfall), zerebrale Thrombosen, Myokardinfarkt, Angina pectoris und Schmerzen in der Brust müssen vor der Anwendung von MINIRIN parenteral bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem Risiko für oder der Anamnese von Thrombosen, Thrombophilie und bekannten kardiovaskulären Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Desmopressin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die die Wasser- und Natriumhomöostase beeinflussen, wie z. B. Opiode, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), trizyklische Antidepressiva (TCAs), nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs), Chlorpromazin, Carbamazepin und einige Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ, angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erhöhten Risiko für

Wasserretention/Hyponatriämie führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

Clofibrat kann die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken, während Glibenclamid und Lithium diese verringern können.

Es ist unwahrscheinlich, dass es zu Interaktionen zwischen MINIRIN parenteral und anderen den hepatischen Metabolismus beeinflussenden Arzneimitteln kommt, da in *in-vitro*-Studien mit humanen Mikrosomen nachgewiesen wurde, dass MINIRIN parenteral keinem signifikanten Metabolismus in der Leber unterliegt. Es wurden allerdings keine formalen *in-vivo*-Studien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die vorliegenden Daten bei einer begrenzten Anzahl (n = 53) schwangerer Frauen mit Diabetes insipidus sowie bei einer begrenzten Anzahl von Frauen mit Blutungskomplikationen (n = 216) zeigen, dass Desmopressin keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf den Gesundheitszustand des Fetus oder Neugeborenen hat. Bis heute liegen keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

Bei einer Verschreibung für schwangere Frauen ist Vorsicht angezeigt.

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keinen klinisch relevanten Effekt auf Elterntiere und ihre Nachkommen. *In-vitro* Studien an humanen Kotyledonen-Modellen haben gezeigt, dass Desmopressin die Plazentaschranke nicht überwindet, wenn es in therapeutischen Konzentrationen und in der empfohlenen Dosis angewendet wird.

Stillzeit

Untersuchungen der Muttermilch von Frauen, die eine hohe Dosierung von Desmopressinacetat (300 Mikrogramm intranasal) erhalten hatten, zeigten, dass die Mengen an Desmopressin, die auf das Kind übertragen werden könnten, zu gering sind, um die Diurese zu beeinflussen. Deshalb wird eine Unterbrechung des Stillens für nicht notwendig erachtet.

Fertilität

Tierstudien mit Desmopressin zeigen keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

MINIRIN parenteral hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung für MINIRIN parenteral nach Markteinführung ist Hyponatriämie. Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Wasservergiftung, Gewichtszunahme, Malaise, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Schwindel, Verwirrung, Bewusstseins einschränkungen, generalisierte oder lokale Ödeme (peripher, Gesicht) und in schweren Fällen Hirnödeme, hyponatriämische Enzephalopathie, Konvulsionen und Koma verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Seltene Fälle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischen Schocks und anaphylaktischer Reaktion wurden in Zusammenhang mit MINIRIN parenteral berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 1 auf Seite 4 basiert auf der Häufigkeit von in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen mit MINIRIN parenteral bei Erwachsenen zur Behandlung von Diabetes insipidus und hämatologischen Indikationen (n = 53) und OCTOSTIM Injektionslösung (n = 76) kombiniert mit den Erfahrungen nach der Markteinführung für MINIRIN parenteral und OCTOSTIM Injektionslösung. Nebenwirkungen, die nur nach der Markteinführung oder bei anderen Desmopressin-Formulierungen beobachtet wurden, sind in der Spalte „Nicht bekannt“ aufgeführt. Die Tabelle 1 auf Seite 4 stellt die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen dar. Die Nebenwirkungen sind eingeteilt nach Häufigkeit und Systemorganklasse. Die Häufigkeiten werden wie folgt klassifiziert: Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Nach der Markteinführung ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von MINIRIN parenteral Hyponatriämie. Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Wasservergiftung, Gewichtszunahme, Malaise, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Schwindel, Verwirrheitszustand, Bewusstseins einschränkungen, generalisierte oder lokale Ödeme (peripher, Gesicht) und in schweren Fällen Hirnödeme, hyponatriämische Enzephalopathie, Konvulsionen und Koma verursachen. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel wurden ohne registrierte Hyponatriämie berichtet. Hyponatriämie ist eine Folge der antidiuretischen Wirkung, verursacht durch die erhöhte Wasserrückresorption der Nierentubuli und die osmotische Verdünnung des Plasmas. Besondere Aufmerksamkeit ist den Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 beizumessen.

Hyponatriämie ist reversibel. Die Behandlung sollte individuell vorgenommen und schnelle Überkorrekturen vermieden werden, um das Risiko für weitere Komplikationen zu verringern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive lokaler allergischer Reaktionen wie Dyspnoe, Erythem, generalisierte oder lokale Ödeme (peripher, Gesicht), Pruritus, Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Hautplaque und Urtikaria wurden nach der Markteinführung in Verbindung mit MINIRIN parenteral berichtet. Schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischer Schock und Reaktion und anaphylaktoider Schock und Reaktion wurden ebenfalls in Verbindung mit MINIRIN parenteral berichtet. Allergische Reaktionen treten normalerweise schnell nach der Gabe des Arzneimittels auf und können nach der ersten Anwendung oder nach wiederholter Anwendung von MINIRIN parenteral auftreten.

Bei Patienten, die mit Desmopressin behandelt wurden, wurden seltene Fälle tiefer Beinvenenthrombosen, zerebrovaskulärer Vorfälle/Störungen (Schlaganfall), zerebraler Thrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Angina pectoris und Schmerzen in der Brust nach Markteinführung berichtet. Aufgrund von Störfaktoren und/oder fehlenden Informationen ist ein Kausalzusammenhang mit MINIRIN parenteral nicht bewiesen/bestätigt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zu Nebenwirkungen bei Kindern aus klinischen Studien vor.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten und Patienten mit Natriumserumspiegeln im unteren Normalbereich können ein erhöhtes Risiko für Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Überdosierung von MINIRIN parenteral kann zu Wasserretention und Hyponatriämie führen. Obwohl die Behandlung der Hyponatriämie individuell gehandhabt werden soll, gelten folgende allgemeine Empfehlungen: Unterbrechung der Behandlung, Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und wenn nötig Behandlung der Symptome.

Die Symptome einer Überdosierung können bei folgenden Voraussetzungen auftreten:

- die verabreichte Dosis ist zu hoch,
- zusammen oder kurz nach der MINIRIN-Gabe erfolgte eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr.

Tabelle 1: Häufigkeiten berichteter Nebenwirkungen (klinische Studien, Spontanberichte inklusive Literatur)

MedDRA-Organklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt ⁴ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischer Reaktion und anderer schwerwiegender allergischer Zustände
Stoffwechselstörungen			Hyponatriämie	Wasservergiftung ¹ , Gewichtszunahme ¹
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrheitszustand ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ²	Schwindel ²		Koma ¹ , Bewusstseinsverlust ^{1,3} , hyponatriämische Enzephalopathie ¹ , Hirnödem ^{1,3} , Krämpfe ¹
Herzerkrankungen	Tachykardie			Myokardinfarkt ³ , Angina pectoris ³ , Schmerzen in der Brust ³
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypotonie			tiefe Beinvenenthrombose ³ , zerebrovaskulärer Vorfall und Störung (Schlaganfall) ³ , zerebrale Thrombose ³ , Hypertonie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Lungenembolie ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ² , Abdominalschmerzen ¹			Erbrechen ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				makulopapulärer Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Pruritus, Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue			Generalisierte oder lokale Ödeme ² , (peripher, Gesicht), Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle inklusive Schwellung, Schmerzen, Extravasation, Erythem, blaue Flecken und Knötchen, Schüttelfrost ³ , Malaise ¹

¹ Mit Hyponatriämie berichtet

² Mit oder ohne Hyponatriämie berichtet

³ Hauptsächlich für die hämatologischen Indikationen berichtet (hohe Dosis)

⁴ Nebenwirkungen aus Spontanberichten (Häufigkeit nicht bekannt). Die Nebenwirkungen wurden abgeleitet von den Erfahrungen nach Markteinführung mit MINIRIN parenteral und OCTOSTIM Injektionslösung durch Spontanberichte und Literaturfälle. Da diese Nebenwirkungen freiwillig aus einer Population unbekannter Größe gemacht werden, ist es nicht möglich, die Häufigkeit sicher zu ermitteln, so dass diese mit „nicht bekannt“ angegeben wird. Nebenwirkungen werden aufgelistet nach MedDRA-Systemorganklassen. Innerhalb der Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Sie äußern sich durch eine Zunahme des Körpergewichtes (Wasserretention), Kopfschmerzen, Übelkeit, leichte Hypertonie, Tachykardie, Flush und in schweren Fällen eine Wasserintoxikation mit Krämpfen. In Einzelfällen wurde über ein Hirnödem berichtet.

Eine Überdosierung kann insbesondere bei der unvorsichtigen Einstellung von Kleinkindern auftreten.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Dosis reduziert bzw. die Häufigkeit der Verabreichung vermindert werden. Bei Hirnödem ist die sofortige Einweisung zur Intensivtherapie notwendig, Krämpfe im Kindesalter bedürfen ebenfalls Intensivmaßnahmen. Es ist kein spezifisches Antidot gegen MINIRIN bekannt. Sollte eine beträchtliche Flüssigkeitsretention beunruhigen, kann mit einem Saluretikum wie Furosemid eine Diurese herbeigeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga
ATC-Code: H01B A02

MINIRIN enthält Desmopressin, ein Struktur-Analogon zum natürlichen, hypophysären Arginin-Vasopressin. Es unterscheidet sich von diesem durch die Desaminierung des Cysteins und die Substitution von L-Arginin durch D-Arginin. Die Veränderungen bewirken eine erheblich verlängerte Wirkung und einen kompletten Verlust der vasopressorischen Wirkung bei der Anwendung klinischer Dosen.

Desmopressin in hohen Dosen von 0,3 µg/kg Körpergewicht führt intravenös verabreicht zu einem Anstieg der Gerinnungsaktivität von Faktor VIII (VIII:C) im Plasma um das 2- bis 4-fache. Der Gehalt an von Willebrand-

Faktor-Antigen (vWF:Ag) nimmt ebenfalls zu, allerdings in geringerem Ausmaß. Gleichzeitig kommt es zu einer Freisetzung des Plasminogen-Aktivators (t-PA).

Bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit wie z. B. bei angeborener oder medikamentös induzierter Thrombozytendysfunktion führte die Verabreichung von Desmopressin zu einer Verkürzung oder Normalisierung der Blutungszeit.

Da Desmopressin synthetisch hergestellt wird, ist die Übertragung einer HIV-Infektion und von Hepatitis-Viren ausgeschlossen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion beträgt im Vergleich zur intravenösen etwa 85 %. Maximale Plasmaspiegel werden bei einer Dosis von 0,3 Mikrogramm/kg, gegeben als subkutane Injektion, nach

etwa 60 Minuten erreicht und betragen im Durchschnitt 600 pg/ml.

Verteilung

Die Verteilung von Desmopressin wird am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben mit einem Distributionsvolumen von 0,3–0,5 l/kg während der Eliminationsphase.

Biotransformation

Der Metabolismus von Desmopressin wurde nicht *in-vivo* untersucht. *In-vitro*-Studien mit humanen Leber-Mikrosomen zeigten, dass keine signifikante Menge an Desmopressin über das Cytochrom-P450-System in der Leber metabolisiert wird. Daher ist der Metabolismus über das Cytochrom-P450-System in der Leber *in-vivo* unwahrscheinlich. Der Effekt von Desmopressin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel ist aufgrund der fehlenden Inhibierung des Cytochrom-P450-Systems als geringfügig einzuschätzen.

Elimination

Die Gesamt-Clearance wurde für Desmopressin mit 7,6 l/h berechnet. In gesunden Probanden betrug die unverändert ausgeschiedene Fraktion 52 % (44%-60 %). Die Dauer der hämostatischen Wirkung hängt von der Plasmahalbwertszeit des VIII:C ab, die etwa 8–12 Stunden beträgt.

Charakteristika spezieller Patientengruppen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In dieser Patientengruppe wurden keine Studien durchgeführt.

Es ist unwahrscheinlich, dass Desmopressin Wechselwirkungen mit Stoffen, die den Lebermetabolismus beeinflussen, hat. Desmopressin wurde in *in-vitro*-Studien von humanen Leber-Mikrosomen nicht in relevantem Umfang metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 10 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Ampullen aus farblosem Typ I-Glas mit je 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendete Reste des Arzneimittels müssen verworfen werden.

7. Inhaber der Zulassung

FERRING GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

Mitvertreiber

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
D-24103 Kiel
Telefon: 0431/5852 0
Telefax: 0431/5852 74

8. Zulassungsnummer

6079556.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

01.09.1998/02.12.2015

10. Stand der Information

Januar 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt