1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minirin Melt 60 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik
Minirin Melt 120 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik
Minirin Melt 240 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Minirin Melt 60 microgram: elke dosis lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 60 microgram desmopressine (vrije base), in de vorm van desmopressineacetaat.
Minirin Melt 120 microgram: elke dosis lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 120 microgram desmopressine (vrije base), in de vorm van desmopressineacetaat.
Minirin Melt 240 microgram: elke dosis lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 240 microgram desmopressine (vrije base), in de vorm van desmopressineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik.

Minirin Melt 60 microgram
Wit, rond lyophilisaat voor oraal gebruik, met aan één zijde een figuur in de vorm van één druppel.

Minirin Melt 120 microgram
Wit, rond lyophilisaat voor oraal gebruik, met aan één zijde een figuur in de vorm van twee druppels.

Minirin Melt 240 microgram
Wit, rond lyophilisaat voor oraal gebruik, met aan één zijde een figuur in de vorm van drie druppels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Minirin Melt is aangewezen voor de behandeling van primaire enuresis nocturna vanaf de leeftijd van 5 jaar: symptomatische behandeling na uitsluiting van elke onderliggende organische pathologie.

Op basis van de tot nog toe beschikbare gegevens kunnen verscheidene types enuresis worden onderscheiden.

Minirin Melt is voornamelijk aangewezen bij enuresispatiënten met een stoornis in het 24 uursurineconcentratieprofiel (type I): de nachtelijke diurese is groter dan de blaascapaciteit voor die leeftijd, berekend met de formule [(leeftijd + 2) x 30 ml] en bevestigd door het werkelijk gemeten blaasvolume. Deze formule wordt aangewend tot de leeftijd van 14 jaar, waarna aangenomen wordt dat de maximale blaascapaciteit bereikt is.

- Om de nachtelijke diurese te bepalen, wordt de urine verzameld in vier gelijkmatige nachtporties. Hiervoor wordt aan de ouders voorgesteld om het kind in de loop van één nacht vier keer te wekken en te laten plassen. Als het kind bijvoorbeeld om acht uur 's avonds gaat slapen, wordt het gewekt om 23.00 uur, 02.00 uur, 05.00 uur en 08.00 uur. De urine wordt telkens verzameld in een maatbeker en het volume ervan gemeten.
- Voor een blaasvolumemeting laat men de patiënt één dag zoveel mogelijk drinken en zo lang mogelijk wachten van plassen, waarbij het urinevolume telkens gemeten wordt met een maatbeker.

Als blijkt dat het nachtelijke urinevolume de blaascapaciteit voor die leeftijd en het maximale blaasvolume overschrijdt, is een stoornis in het dag-nachtritme van de diurese waarschijnlijk.

Verder wordt een behandeling met Minirin Melt toegepast bij idiopathische enuresis, het zogenaamde cognitieve type (type IV) waarbij alle screeningsonderzoeken normaal zijn maar er een vertraging van de cognitieve uitrijping en controle over de blaas is. Bij dit type enuresis is de cognitieve training de eerstekeuzebehandeling:

- vast plas- en drinkschema tijdens de dag,
- positieve stimulans,
- kalendermethode,
- droogbedtraining,
- plaswekker zodra het kind twee tot drie nachten per week droog blijft.

Als er echter weinig resultaat bereikt wordt of de vooruitgang te langzaam gebeurt, kan Minirin Melt als adjuvante behandeling bij dit type enuresis toegepast worden.

Hoger beschreven types enuresis (type I en IV) vertonen respons op Minirin Melt, terwijl bij patiënten met een verstoorde blaasfunctie en een primair psychologische enuresis (zeldzaam) – het zogenaamde type II en III – een specifiek op dit type enuresis afgestemde behandeling aangewezen is.

Na elke drie maanden therapie moet worden nagegaan of de noodzaak voor verdere behandeling nog bestaat. Hiervoor kan men, afhankelijk van de dosering, de therapie geleidelijk afbouwen en nagaan of enuresis heroptreedt. Een minderheid van de patiënten is echter op een langduriger behandeling aangewezen en/of blijft, vanuit hun eigen fysiologische achtergrond, verder afhankelijk van de behandeling met Minirin Melt.

Minirin Melt is aangewezen voor de behandeling van diabetes insipidus van centrale oorsprong, gevoelig aan vasopressine, en de behandeling van het polyurie-/polydipsiesyndroom na een interventie in de hypofysaire zone.

Minirin Melt is bij volwassenen aangewezen voor de symptomatische behandeling van belastende nycturie geassocieerd met nachtelijke polyurie, d.w.z. bij een nachtelijke urineproductie die de blaascapaciteit overschrijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Wijze van toediening: Minirin Melt wordt onder de tong geplaatst waar het oplost zonder dat water nodig is.

Effect van voedsel: De inname van voedsel kan de intensiteit en de duur van het antidiuretisch effect verminderen bij lage doses desmopressine (zie rubriek 4.5).

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

Als er geen voldoende klinisch effect wordt bereikt binnen de vier weken na aangepaste dosistitratie, moet het geneesmiddel stopgezet worden.

Specifieke indicaties

Dosering

Primaire enuresis nocturna
De aanbevolen startdosis is 120 microgram bij het slapengaan, sublinguaal toegediend. Als deze dosis onvoldoende effectief is, mag de dosis verhoogd worden tot 240 microgram sublinguaal. De vochtbeperking moet in acht genomen worden. Minirin Melt is bestemd voor een behandelingsduur tot drie maanden.

De behandeling wordt tot drie maanden aangehouden.
Op regelmatige tussentijden (minstens om de drie maanden) wordt nagegaan of verdere behandeling noodzakelijk is. Hiervoor wordt de therapie geleidelijk afgebouwd (als bijvoorbeeld de dosering 240 microgram/dag is, behandelt men eerst een week met 120 microgram/dag en daarna met 60 microgram/dag alvorens de behandeling minstens één week stop te zetten) en wordt nagegaan of enuresis heroptreedt. Het schema om de dosis te verminderen, wordt overgelaten aan de arts afhankelijk van het geval en de verkregen respons.
Een minderheid van de patiënten is echter op een langduriger behandeling aangewezen en/of blijven, vanuit hun eigen fysiologische achtergrond, verder afhankelijk van dit geneesmiddel.
Het is aangeraden om 's avonds vóór de inname van het geneesmiddel niet te veel te drinken (zie rubriek 4.4).

Centrale diabetes insipidus
De dosering moet individueel aangepast worden, maar de totale sublinguaal toegediende dagdosis varieert tussen 120 microgram en 720 microgram. Een geschikte startdosis voor volwassenen is 60 microgram driemaal per dag, sublinguaal toegediend. Deze dosis moet individueel aangepast worden afhankelijk van de respons van de patiënt. Voor het merendeel van de patiënten bedraagt de onderhoudsdosis 60 tot 120 microgram driemaal per dag, sublinguaal toegediend.

Nycturie
Bij nycturiepatiënten moet minstens twee dagen vóór de aanvang van de behandeling een frequentie-volumefiche worden gebruikt voor de diagnosestelling van nachtelijke polyurie.
Een nachtelijke urineproductie die de functionele blaascapaciteit overschrijdt of meer bedraagt dan een derde van de 24 uursproductie, wordt als nachtelijke polyurie beschouwd.

De aanbevolen startdosis bedraagt 60 microgram bij het slapengaan, sublinguaal toegediend. Als deze dosis onvoldoende effectief blijkt te zijn na één week, mag de dosis verhoogd worden tot 120 microgram en daarna tot 240 microgram via een wekelijkse trapsgewijze dosisaanpassing. De vochtbeperking moet opgevolgd worden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Opstarten van een behandeling bij oudere patiënten (> 65 jaar) wordt niet aanbevolen. Als de arts beslist dat een behandeling met desmopressine bij deze patiënten moet worden opgestart, moet het serumnatriumgehalte gemeten worden vóór de start, drie dagen na de start van de behandeling of na verhoging van de dosering en op andere momenten van de behandeling wanneer de behandelend arts dit nodig acht.

Patiënten met verstoorde nierfunctie
Zie rubriek 4.3.

Patiënten met verstoorde leverfunctie
Zie rubriek 4.5.

Pediatrische patiënten
Minirin Melt is aangewezen voor de behandeling van centrale diabetes insipidus en primaire enuresis nocturna bij kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar (zie rubriek 5.2 en "Specifieke indicaties" in rubriek 4.2 hierboven). De dosisaanbevelingen zijn dezelfde als bij volwassenen.

Wijze van toediening

Sublinguaal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Gewone en psychogene polydipsie (resulterend in een urineproductie > 40 ml/kg/24 h).
- Gekende of vermoedelijke hartinsufficiëntie en andere omstandigheden die een behandeling met diuretica vereisen.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring beneden 50 ml/min).
- Gekende hyponatriëmie.
- SIADH (syndroom van overmatige ADH-afscheiding).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Wanneer Minirin Melt gebruikt wordt bij primaire enuresis nocturna en nycturie-indicaties, moet de vochtinname tot een minimum beperkt worden vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na toediening. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vochtinname kan leiden tot waterretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingstekenen of symptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies).

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

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

Voorzorgen bij gebruik

Vóór de start van de behandeling moet er een controle op ernstige blaasdisfunctie en urinewegobstructie plaatsvinden.

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

De behandeling met desmopressine moet onderbroken worden tijdens acute intercurrente ziekten die gekenmerkt worden door een verstoring van de vocht- en/of elektrolytenbalans (zoals systemische infecties, koorts, gastro-enteritis).
Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden bij patiënten met een risico op verhoogde intracraniale druk.

Desmopressine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met aandoeningen die gekenmerkt worden door een verstoring van de vocht- en/of elektrolytenbalans.

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

- oudere patiënten,
- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze SIADH induceren, zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine en carbamazepine (zie rubriek 4.5),
- gelijktijdige behandeling met NSAID's,
- postoperatieve patiënten die hypotonisch intraveneus vocht toegediend krijgen,
- patiënten met een verleden van levercirrose, nefrotisch syndroom, bijnierinsufficiëntie en hypothyroïdie.

Hypertensiepatiënten moeten voorzichtig worden behandeld en de bloeddruk moet worden gecontroleerd, ook al is het onwaarschijnlijk dat desmopressine bij de voorgeschreven dosering een pressoreffect uitoefent.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH (syndroom van overmatige ADH-afscheiding) induceren, zoals tricyclische antidepressiva, oxcarbazepine, selectieve serotonine-re-uptake-inhibitoren, chloorpromazine en carbamazepine, alsook sommige antidiabetica van de sulfonylureagroep, meer bepaald chloorpropamide, kunnen een additief antidiuretisch effect geven en het risico op waterretentie verhogen (zie rubriek 4.4).
Er moet rekening mee gehouden worden dat in dergelijke gevallen de dosering waarschijnlijk aangepast moet worden.

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

Gelijktijdige behandeling met loperamide kan resulteren in een drievoudige stijging van de desmopressineconcentratie in het plasma, wat kan leiden tot een toename van het risico op waterretentie/hyponatriëmie.
Hoewel niet onderzocht, kunnen andere geneesmiddelen die de darmtransit vertragen, hetzelfde effect hebben.

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

Een gestandaardiseerde maaltijd met 27% vet deed de absorptie van Minirin-tabletten significant dalen (graad en omvang). Er werd geen significant effect waargenomen op de farmacodynamiek (urineproductie of osmolaliteit). Voedselinname kan de intensiteit en de duur van het antidiuretisch effect verminderen bij lage orale doses Minirin-tabletten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van een beperkt aantal zwangerschappen (n = 53) bij vrouwen met diabetes insipidus die desmopressine toegediend kregen, alsook gegevens van een beperkt aantal (n = 54) blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met de von Willebrandziekte, brachten geen ongewenste effecten aan het licht op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling.
Voorzichtigheid is vereist wanneer Minirin Melt voorgeschreven wordt aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Resultaten van analyses van melk afkomstig van moeders die borstvoeding gaven en hoge doses desmopressine (300 microgram intranasaal) kregen toegediend, tonen aan dat de hoeveelheden desmopressine die naar het kind zouden getransfereerd worden, beduidend kleiner zijn dan de hoeveelheden die nodig zijn om de diurese te beïnvloeden.

Vruchtbaarheid

Er werden geen fertiliteitsstudies uitgevoerd. De in-vitroanalyse van humane cotyledonmodellen toonde aan dat er geen transplacentair transport van desmopressine plaatsvindt als het wordt toegediend in een therapeutische concentratie die overeenstemt met de aanbevolen dosis.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie die kan leiden tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en, in ernstige gevallen, convulsies en coma. De meerderheid van de volwassenen die behandeld werden voor nycturie en hyponatriëmie ontwikkelden, vertoonde lage serumnatriumgehalten na drie dagen behandeling. Bij volwassenen stijgt het risico op hyponatriëmie met stijgende doses desmopressine en bleek het risico meer uitgesproken te zijn bij vrouwen.

Bij volwassenen was hoofdpijn (12%) de vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling. Andere vaak voorkomende bijwerkingen waren hyponatriëmie (6%), duizeligheid (3%), hypertensie (2%) en maag-darmstelselaandoeningen (misselijkheid (4%), braken (1%), buikpijn (3%), diarree (2%) en constipatie (1%)). Minder vaak is er een invloed op het slaappatroon/bewustzijnsniveau die zich manifesteert als bijvoorbeeld slapeloosheid (0,96%), slaperigheid (0,4%) of asthenie (0,06%). Anafylactische reacties werden niet waargenomen in klinische studies, maar er werden spontane meldingen ontvangen.

Bij kinderen was hoofdpijn (1%) de vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling. Er waren minder vaak psychische stoornissen (emotionele labiliteit (0,1%), agressie (0,1%), angst (0,05%), stemmingswisselingen (0,05%), nachtmerries (0,05%)) die gewoonlijk afnamen na stopzetting van de behandeling, en maag-darmstelselaandoeningen (buikpijn (0,65%), misselijkheid (0,35%), braken (0,2%) en diarree (0,15%)). Anafylactische reacties werden niet waargenomen in klinische studies, maar er werden spontane meldingen ontvangen.

Samenvatting van de bijwerkingen in de tabel

Volwassenen
Op basis van de frequentie van gemelde bijwerkingen in de klinische studies die uitgevoerd zijn met orale desmopressine bij volwassenen voor de behandeling van nycturie (n = 1557), en op basis van de frequentie van gemelde bijwerkingen in de postmarketingperiode voor alle indicaties bij volwassenen (met inbegrip van centrale diabetes insipidus). De bijwerkingen die alleen waargenomen zijn in de postmarketingperiode, zijn toegevoegd in de kolom ‘Niet bekend’.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen					anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		hyponatriëmie*			dehydratatie**, hypernatriëmie**
Psychische stoornissen			insomnia	toestand van verwardheid*	
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn*	duizeligheid*	slaperigheid, paresthesie		convulsies*, asthenie**, coma*
Oogaandoeningen			stoornissen van het zicht		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo*		
Hartaandoeningen			palpitaties		
Bloedvat-aandoeningen		hypertensie	orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			dyspneu		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		misselijkheid*, buikpijn*, diarree, constipatie, braken*	dyspepsie, flatulentie, opgeblazen gevoel en opzwelling		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			zweten, pruritus, huiduitslag, urticaria	allergische dermatitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			spierspasmen, myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen		blaas- en urethrale symptomen			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		oedeem, vermoeidheid	malaise*, pijn op de borst, griepachtige aandoening		
Onderzoeken			gewichtstoename*, gestegen leverenzymen, hypokaliëmie		

* Hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en, in ernstige gevallen, convulsies en coma.
** Alleen waargenomen in de indicatie CDI.

Kinderen en adolescenten
Op basis van de frequentie van gemelde bijwerkingen in de klinische studies die uitgevoerd zijn met orale desmopressine bij kinderen en adolescenten voor de behandeling van primaire enuresis nocturna (n = 1923). De bijwerkingen die alleen waargenomen zijn in de postmarketingperiode, zijn toegevoegd in de kolom 'Niet bekend'.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen					anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen					hyponatriëmie*
Psychische stoornissen			emotionele labiliteit**, agressie***	symptomen van angst, nachtmerries*, stemmings-wisselingen****	abnormaal gedrag, emotionele stoornissen, depressie, hallucinaties, insomnia
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn*		slaperigheid	aandachts-stoornissen, psychomotorische hyperactiviteit, convulsies*
Bloedvat-aandoeningen				hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					epistaxis
Maagdarmstelsel-aandoeningen			buikpijn*, misselijkheid*, braken*, diarree		
Huid- en onderhuid-aandoeningen					allergische dermatitis, rash, zweten, urticaria
Nier- en urineweg-aandoeningen			blaas- en urethrale symptomen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			perifeer oedeem, vermoeidheid	prikkelbaarheid	

* Hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en, in ernstige gevallen, convulsies en coma.
** In de postmarketingperiode evenveel gemeld bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar).
*** In de postmarketingperiode bijna uitsluitend gemeld bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar).
**** In de postmarketingperiode voornamelijk gemeld bij kinderen (< 12 jaar).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie die kan leiden tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en, in ernstige gevallen, convulsies en coma. De oorzaak van potentiële hyponatriëmie is het verwachte antidiuretisch effect. Hyponatriëmie is reversibel en treedt bij kinderen vaak op in combinatie met veranderingen in de dagelijkse gewoonten die een invloed hebben op de vloeistofinname en/of transpiratie. Bij volwassen studiepersonen die behandeld werden voor nycturie en lage serumnatriumgehalten ontwikkelden, vertoonde de meerderheid deze lage gehalten tijdens de eerste dagen van de behandeling of als gevolg van een dosisverhoging.

Bij zowel volwassenen als kinderen moet bijzondere aandacht worden besteed aan de voorzorgen die vermeld worden in rubriek 4.4.

Andere speciale patiëntengroepen
Oudere patiënten en patiënten met serumnatriumgehalten in het onderste interval van normale waarden kunnen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en

risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

Hoewel de behandeling van hyponatriëmie individueel moet worden aangepast, kunnen de volgende algemene aanbevelingen gegeven worden. Hyponatriëmie wordt behandeld door de behandeling met desmopressine te staken en, zo nodig, vochtbeperking en een symptomatische behandeling te starten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Minirin Melt bevat 1-desamino-8-D-argininevasopressine (DDAVP), een synthetisch structuuranaloog van het natuurlijk menselijk hypofyseachterkwabhormoon argininevasopressine. Het onderscheidt zich van het natuurlijk hormoon doordat de aminogroep in cysteïne is verwijderd, terwijl het linksdraaiende arginine in positie 8 is vervangen door het rechtsdraaiende isomeer. Deze structurele veranderingen doen de pressoractiviteit verdwijnen met behoud van de antidiuretische activiteit bij klinisch gebruikte doseringen. De werkingsduur van de antidiuretische activiteit wordt bovendien aanzienlijk verlengd.

De antidiuretische werking berust, zoals voor het natuurlijk vasopressine, op het permeabeler maken voor water van de cellen van de tubuli colligentes, waardoor de reabsorptie toeneemt en zo de diurese gereduceerd wordt.

Klinische proeven met Minirin-tabletten in de behandeling van nycturie toonden het volgende aan:

- Bij 39% van de patiënten behandeld met desmopressine, in vergelijking met 5% die placebo kregen, is een vermindering verkregen van minstens 50% van het gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen ($p < 0,0001$).
- Het gemiddeld aantal urinelozingen per nacht verminderde met 44% bij desmopressine, in vergelijking met 15% bij placebo ($p < 0,0001$).
- De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaapfase verlengde met 64% bij desmopressine, in vergelijking met 20% bij placebo ($p < 0,0001$).
- De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaapfase verlengde met 2 uur bij desmopressine, in vergelijking met 31 minuten bij placebo ($p < 0,0001$).

Behandelingseffect van een individuele orale dosis desmopressine van 0,1 – 0,4 mg gedurende drie weken, in vergelijking met placebo (pooled data):

	DESMOPRESSINE		**PLACEBO**		**Statistische significantie versus placebo**
Variabele	Gemiddelde basislijn-waarde	Gemiddelde waarde gedurende drie weken behandeling	Gemiddelde basislijn-waarde	Gemiddelde waarde gedurende drie weken behandeling	
Aantal nachtelijke urinelozingen	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	$p < 0,0001$
Nachtelijke diurese (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	$p < 0,0001$
Duur van de eerste ongestoorde slaapfase (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	$p < 0,0001$

8% van de patiënten stopten de behandeling tijdens de titratiefase van de dosis desmopressine wegens bijwerkingen, en 2% in de daaropvolgende dubbelblinde fase (0,63% bij desmopressine en 1,45% bij placebo).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De globale gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van desmopressine, sublinguaal toegediend als Minirin Melt in doses van 200, 400 en 800 microgram, bedraagt 0,25% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval tussen 0,21% en 0,31%. De C_{max} bedroeg 14, 30 en 65 pg/ml na toediening van respectievelijk 200, 400 en 800 microgram. Deze maximumwaarden zijn 0,5 – 2 uur na toediening waargenomen.
Desmopressine vertoont een gematigde tot hoge variabiliteit in biologische beschikbaarheid, zowel inter- als intra-individueel.

Het gelijktijdig gebruik van voedsel is niet bestudeerd voor Minirin Melt, maar voor Minirin-tabletten verminderde de absorptiesnelheid en -graad met 40%.

Tabel: correlatie tussen Minirin-tabletten en Minirin Melt

Minirin-tabletten		**Minirin Melt**	
desmopressineacetaat	desmopressine (vrije base)	desmopressine (vrije base)	desmopressineacetaat
0,1 mg	89 microgram	60 microgram	ongeveer 67 microgram*
0,2 mg	178 microgram	120 microgram	ongeveer 135 microgram*
0,4 mg	356 microgram	240 microgram	ongeveer 270 microgram*

* Berekend met het doel om te vergelijken.

Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven in een tweecompartimentendistributiemodel met een distributievolume tijdens de eliminatiefase van 0,3 – 0,5 l/kg.
Desmopressine passeert niet de bloedhersenbarrière.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

Er zijn geen indicaties van non-lineariteit in een van de farmacokinetische parameters van desmopressine.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornissen
Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis stegen de AUC en de halfwaardetijd met de ernst van de nierfunctiestoornis. Desmopressine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 50 ml/min).

Leverfunctiestoornissen
Er zijn geen studies uitgevoerd.

Kinderen
De populatiefarmacokinetiek van Minirin-tabletten is bestudeerd bij kinderen met PNE en er zijn geen significante verschillen met volwassenen waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine omdat het zeer sterk verwant is met het natuurlijk peptidehormoon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine, mannitol (E421), watervrij citroenzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 10 doses lyophilisaat voor oraal gebruik per blisterverpakking.
Verpakkingen met 10, 30 of 100 doses lyophilisaat voor oraal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Minirin Melt 60 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik: BE362914
Minirin Melt 120 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik: BE362923
Minirin Melt 240 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik: BE362932

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

01.03.2010/09.02.2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2024.