

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Nasenspray, Lösung enthält 0,1 mg Desmopressinacetat (entsprechend 0,089 mg Desmopressin).
1 Sprühstoß entspricht 10 µg Desmopressinacetat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Nasenspray, Lösung
Klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus.

Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur nasalen Anwendung

Vor der Anwendung gründliche Reinigung der Nase (Schnäuzen). Sprühöffnung in ein Nasenloch einführen und einmal pumpen. Dies entspricht einer 10 µg-Dosis. Ist eine höhere Dosis erforderlich, wird abwechselnd in die Nasenlöcher gesprüht. Während des Sprühvorganges leicht durch die Nase einatmen. Nach Gebrauch Schutzkappe wieder aufsetzen.

Die Dosierung ist den individuellen Anforderungen anzupassen.

Bei Kindern beträgt die durchschnittliche tägliche Dosis 10 µg, bei Erwachsenen liegt die durchschnittliche tägliche Dosis zwischen 10–20 µg, 1–2mal täglich.

Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten, muss die Behandlung unterbrochen und die Dosis angepasst werden.

Zur optimalen Einstellung der Dosis sollten die Menge und die Osmolalität des ausgeschiedenen Harns bestimmt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Aufgrund der Abgabemenge von 10 µg Desmopressinacetat pro Sprühstoß ist Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray nicht zur Anwendung an Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren bestimmt.

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaftsgestose
- primärer und psychogener Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern
- von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIa), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

- Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- moderate bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 50 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Desmopressin kann ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme zu einer Wasserretention und Hyponatriämie führen, was von Symptomen wie Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Übelkeit und Ödembildung begleitet sein kann. In schweren Fällen können Hirn-ödem, Krampfanfälle und Koma auftreten.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) induzieren, z. B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin bzw. bei gleichzeitiger Behandlung mit NSAR müssen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hyponatriämie ergriffen werden, einschließlich Überwachung der Flüssigkeitszufuhr und häufiger Kontrolle des Serum-Natriums (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten und Patienten mit einem niedrigen Natriumserumspiegel haben ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie.

Patienten und ihre Eltern sind darauf aufmerksam zu machen, dass eine übermäßige Flüssigkeitsaufnahme (auch während des Schwimmens) zu vermeiden ist, und dass bei Erbrechen, Durchfall, systemischen Infektionen und Fieber die Anwendung von Desmopressin solange zu unterbrechen ist, bis sich der Flüssigkeitshaushalt wieder normalisiert hat. Die Gefahr von Krampfanfällen, verursacht durch Hyponatriämie, kann durch Einhaltung der empfohlenen Anfangsdosierung und durch Vermeidung einer gleichzeitigen Verabreichung von Vasopressin-sekretionsfördernden Substanzen möglichst gering gehalten werden. (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Vermeidung einer Hyperhydratation und Hyponatriämie ist vor allem bei sehr jungen und älteren Patienten, bei Krankheiten mit instabiler Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz und bei erhöhtem intrakraniellen Druck, vorsichtshalber die Flüssigkeitsaufnahme zu reduzieren.

Eine mögliche Flüssigkeitsretention kann durch eine Gewichtskontrolle bzw. durch Messung des Plasma-Natriumspiegels bzw. der Plasma-Osmolalität überprüft werden. Eine Gewichtszunahme kann durch Überdosierung oder häufiger durch verstärkte Flüssigkeitsaufnahme verursacht sein.

Vorsicht ist geboten bei zystischer Fibrose, koronarer Herzkrankheit, Hypertonie, chronischem Nierenleiden und Prä-Eklampsie.

Durch Vernarbungen, Ödeme oder andere Affektionen der nasalen Mucosa kann die Resorption unregelmäßig sein. Bei diesen

Patienten sollte eine orale Formulierung in Betracht gezogen werden.

Das in Nocutil® 1 mg/ml-Nasenspray enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann, insbesondere bei längerer Anwendung, eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – so weit möglich – ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.

Die Anwendung von Desmopressin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Indometacin (und möglicherweise andere NSARs), Clofibrat und Oxytocin können die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken.

Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie die Freisetzung des antidiuretischen Hormons bewirken, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin, können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt auslösen und damit das Risiko einer Wasserretention erhöhen.

Glibenclamid und Lithium können die antidiuretische Wirkung abschwächen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von blutdruckwirksamen Medikamenten sollten Blutdruck, Plasma-Natriumspiegel und Harnausscheidung überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über die Behandlung einer begrenzten Anzahl (n = 53) von schwangeren Frauen mit Diabetes insipidus zeigen keine Nebenwirkungen von Desmopressin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes. Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor.

Tierversuche weisen auf keine direkten oder indirekten Schädigungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hin.

Die wehenfördernde Eigenschaft von Desmopressin ist sehr gering. Trotzdem sollte Desmopressin in der Schwangerschaft nur nach ärztlichem Anraten und mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Stillzeit

Ergebnisse von Analysen der Muttermilch von Müttern, denen hohe Dosen Desmopressin (300 µg intranasal) verabreicht wurden, zeigen, dass Desmopressin in die Muttermilch gelangt. Die Menge an Desmopressin, die an das Kind abgegeben werden kann, ist jedoch niedriger als die

Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray



zur Beeinflussung der Diurese notwendige Menge.

Desmopressin darf während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien zur Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen untersuchten. Allerdings können einige unerwünschte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinflussen, so dass es Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen geben könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Vor allem exzessives Trinken kann zu einer Wasserretention mit folgenden Begleitsymptomen führen: Gewichtszunahme, Hyponatriämie und, in schweren Fällen, Krämpfe, die mit Bewusstseinsstrübung bis hin zu anhaltender Bewusstlosigkeit verbunden sein können. Dies betrifft insbesondere jüngere Kinder oder ältere Patienten, abhängig von ihrem allgemeinen Gesundheitszustand.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen von Desmopressin wurden beobachtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung kann es zu Angina pectoris kommen.

Aufgrund der verstärkten Wasserrückresorption kann der Blutdruck steigen, und es kann sich in einigen Fällen eine Hypertonie entwickeln.

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

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Typ und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Jedoch wurden emotionale Störungen nur bei Kindern beobachtet (siehe Tabelle). Das Risiko von Hyperhydratation und Hyponatriämie wird bei Kindern generell als höher eingestuft, besonders bei sehr jungen Kindern (siehe Abschnitt 4.4) und zu Beginn der Behandlung.

Entsprechende Häufigkeiten können aufgrund der niedrigen Zahl von dokumentierten Patienten nicht gegeben werden.

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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung besteht die Gefahr einer Überwässerung und Hyponatriämie. Es sind daher Symptome wie leichte Hypertonie, Tachykardie, Flush, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Übelkeit und abdominale Krämpfe zu erwarten.

Die Behandlung ist zu unterbrechen und die Wasseraufnahme bis zur Normalisierung des Serum-Natriumgehaltes zu reduzieren. Danach soll die Dosis reduziert werden. Bei massiver Überdosierung mit der Gefahr einer Wasserintoxikation ist die Gabe von Furosemid in Erwägung zu ziehen.

Alle Verdachtsfälle auf Hirnödemen erfordern sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Hypophysenhinterlappenhormone, Vasopressin und Analoga

ATC-Code

H01BA02

Desmopressin ist ein synthetisches Polypeptid, das ein Strukturanalogon des nativen Hypophysenhinterlappenhormons Arginin-Vasopressin darstellt. Es weist eine wesentlich längere antidiuretische Wirkungs-dauer auf mit einem gleichzeitig verminderten vasopressorischen Effekt.

Die Wirkung tritt nach Applikation innerhalb 1 Stunde ein und hält zwischen 8 und 12 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt ca. 3–5 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1 Stunde erreicht und steigen nicht proportional zur verabreichten Menge.

| | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|--|---|--|---|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie) wie generell von Peptiden berichtet. Andererseits kann dies auch eine Überempfindlichkeit gegen das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid darstellen. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | Hyponatriämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | emotionale Störungen (bei Kindern) |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen | Hirnödem, hyponatriämische Krämpfe | |
| Augenerkrankungen | Konjunktivitis | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nasale Kongestion, Epistaxis, Rhinitis | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Übelkeit, abdominale Krämpfe, Erbrechen | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie | | | |

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,2–0,37 l/kg. Desmopressin gelangt nicht durch die Blut-Hirn-Schranke.

In vitro Untersuchungen an menschlichen Mikrosomen haben gezeigt, dass in der Leber keine signifikanten Mengen an Desmopressin metabolisiert werden. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Desmopressin in vivo in der Leber metabolisiert wird.

Die Wiederfindungsrate von intravenös verabreichtem Desmopressin im Urin liegt innerhalb von 24 Stunden bei ca. 45 %. Die Ausscheidung-Halbwertszeit nach intranasaler Verabreichung beträgt ca. 2–4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wie z. B. Nephrotoxizität wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über die maximale Exposition des Menschen hinausgehend angesehen werden, was auf eine geringe klinische Relevanz hindeutet. Studien zur Kanzerogenität bzw. Mutagenität (mit Ausnahme eines negativen Ames-Tests) liegen nicht vor.

Es gibt Hinweise aus präklinischen Untersuchungen, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen hemmenden Effekt auf die Zilienmotilität, bis hin zum irreversiblen Stillstand sowie histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut auslösen kann.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Äpfelsäure, Natriumhydroxid, Natriumchlorid, Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Erstgebrauch 56 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren und aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnisse der Packungsgrößen zu:
2,5 ml (25 Dosen), 3,5 ml (35 Dosen),
5 ml (50 Dosen), 6 ml (60 Dosen), 7 ml
(70 Dosen) und 8,4 ml (84 Dosen) – braune,
Typ I- (durchsichtige) Glasflasche.
Durch Überfüllung der Fläschchen wird gewährleistet, dass die deklarierte Menge an Nasenspray-Lösung vollständig entnommen werden kann.
Mehrfachpackungen: 3 × 5 ml, 4 × 5 ml und
3 × 6 ml
Verschluss:
Dosierpumpe mit Applikator und Schutzkappe
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der ersten Anwendung:
Schutzkappe abnehmen und den Sprühaufsatz mehrmals herunterdrücken, bis der erste Sprühstoß erfolgt. Das Spray ist nun für jede weitere Anwendung gebrauchsfertig.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51/3 36 33
Fax: 03 51/3 36 34 40
www.apogepha.de; info@apogepha.de

8. Zulassungsnummer

45814.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19.10.1999/18.01.2009

10. Stand der Information

August 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt