

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Nocutil® 0,1 mg Tabletten
Nocutil® 0,2 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Nocutil® 0,1 mg Tabletten
1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin.

Nocutil® 0,2 mg Tabletten
1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Nocutil® 0,1 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Nocutil® 0,2 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten
Weiße Tabletten ohne Überzug, rund, konvex, mit einseitiger Bruchrille.
Die Bruchrille in den Tabletten soll nur in Ausnahmefällen eine Teilung der Tablette ermöglichen, um sie leichter schlucken zu können. Die Teilung der Tabletten gewährleistet keine genaue Halbierung der Dosis. Beide Tablettenhälften sollten deshalb zusammen als eine Dosis eingenommen werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren
- Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus

Nocutil® Tabletten sind bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren oder älter indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Dosis von Desmopressin Tabletten ist individuell anzupassen.
Da die Absorption von Desmopressin durch Nahrung reduziert wird, soll die Einnahme immer im gleichen zeitlichen Abstand zu den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Enuresis nocturna (ab 5 Jahre)

Eine angemessene initiale Dosis beträgt 0,2 mg vor dem Schlafengehen. Zeigt diese Dosis keine ausreichende Wirksamkeit, kann sie bis auf 0,4 mg gesteigert werden. Die Wirksamkeit kann durch eine eingeschränkte Flüssigkeitsaufnahme vor dem Schlafengehen erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichts-

zunahme, und in schweren Fällen Krämpfe), muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient sich vollständig erholt hat. Bei erneutem Therapiebeginn muss die Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme streng eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Notwendigkeit einer längeren Behandlung soll spätestens nach 3 Monaten durch einen mindestens 1-wöchigen Auslassversuch überprüft werden.

Diabetes insipidus

Die initiale Dosis beträgt für Erwachsene und Kinder 0,1 mg 3mal täglich und wird dann dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst. Bisherige klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass die tägliche Dosis zwischen 0,2 und 1,2 mg liegt. Für die Mehrheit der Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 0,1 und 0,2 mg 3mal täglich. Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten, muss die Behandlung zeitweise unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- neurologischen Erkrankungen und Demenz
- primärer und psychogener Polydipsie und Polydipsie bei Alkoholikern
- Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- Hyponatriämie oder die Prädisposition zur Hyponatriämie
- Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min)
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Desmopressin Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt.

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, Krämpfe und Koma auftreten. Dranginkontinenz, organische Ursachen für eine gesteigerte Miktionsrate oder Nykturie (wie benigne Prostatahyperplasie (BPH), Harnwegsinfekte, Blasensteine bzw. -tumore, Störungen des Blasensphinkters), Polydipsie und unzureichend beherrschter Diabetes mellitus sollten zunächst entsprechend behandelt bzw. ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten bei zystischer Fibrose, koronarer Herzkrankheit, Hypertonie, chronischem Nierenleiden und Prä-Eklampsie sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH hervorrufen, z. B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin.

zepin bzw. bei gleichzeitiger Behandlung mit NSARs (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung der primären Enuresis nocturna mit Desmopressin darf nur bei Patienten mit normalem Blutdruck durchgeführt werden.

Ältere Patienten und Patienten mit einem niedrigen Natriumspiegel 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. Bei der Behandlung der Enuresis nocturna soll ab 1 Stunde vor Anwendung von Desmopressin bis zum nächsten Morgen (mindestens 8 Stunden) nach Anwendung die Flüssigkeitsaufnahme auf ein Minimum reduziert werden, und nur bei Durst Flüssigkeit aufgenommen werden.

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.

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

Aufgrund des Gehalts an Lactose sollten Patienten mit der seltenen erblichen Störung der Galactose-Intoleranz, des Lapp-Lactase-Mangels oder Glucose-Galactose-Malabsorption das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Indometacin (und andere NSARs) und Oxytocin können die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken und eine Wasserretention und Hyponatriämie verursachen.

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

Eine gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann zu einer 3-fachen Erhöhung der Desmopressin-Plasmakonzentration führen, die wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen kann.

Andere Arzneimittel, welche die Peristaltik verlangsamen, könnten den gleichen Effekt haben, allerdings liegen dazu keine Untersuchungen vor.

Glibenclamid und Lithium können die anti-diuretische Wirkung abschwächen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Dimeticon kann zu einer verminderten Resorption von Desmopressin führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von blutdruckerhöhenden und blutdrucksenkenden Medikamenten sollten Blutdruck, Plasmanatriumspiegel und Harnausscheidung überwacht werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen zwischen Desmopressin und Medikamenten, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, auftreten, da in in-vitro Studien an menschlichen Mikrosomen gezeigt werden konnte, dass Desmopressin nicht signifikant über die Leber metabolisiert wird. Allerdings wurden formale in-vivo Studien nicht durchgeführt.

Eine standardisierte Mahlzeit mit 27 % Fettanteil, gleichzeitig oder 1,5 Stunden vor der Desmopressin-Gabe, verminderte signifikant die Absorption (in Geschwindigkeit und Ausmaß) von oralem Desmopressin um 40 %. Im Hinblick auf die Pharmakodynamik (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet. Bei einigen Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die antidiuretische Wirkung bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verändert sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Desmopressin Tabletten sollten in der Schwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden.

Die Überwachung des Blutdrucks wird wegen des erhöhten Risikos einer Präeklampsie empfohlen.

Daten aus einer begrenzten Anzahl (n = 53) exponierter Schwangerschaften in Frauen mit Diabetes insipidus zeigen keine Nebenwirkungen von Desmopressin auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes. Es gab seltene Berichte über Fehlbildungen an Kindern bei einer Behandlung der Mütter gegen Diabetes insipidus während der Schwangerschaft.

Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor. Tierversuche weisen auf keine direkten oder indirekten Schädigungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hin.

Stillzeit

Ergebnisse von Analysen der Muttermilch von Frauen, die hohe Dosen Desmopressin (300 µg intranasal) erhielten, zeigen, dass

Desmopressin in die Muttermilch gelangt, aber die Mengen an Desmopressin, die an das Kind abgegeben werden könnten, sind bedeutend geringer als die zur Beeinflussung der Diurese notwendigen Mengen. Desmopressin kann während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Es sind keine Studien zum Einfluss auf die Fertilität vorhanden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können einige unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, 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

Eine Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme kann zu einer Wasserretention/Hyponatriämie mit oder ohne einhergehende Warnsignale und Symptome führen. Mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, zerebrale Ödeme, verminderter Serumnatriumspiegel, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe.

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).

Siehe untenstehende Tabelle

Mit Ausnahme der allergischen Reaktionen können die Nebenwirkungen durch Dosisreduktion verhindert werden oder verschwinden.

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,

Bei Enuresis nocturna und Diabetes insipidus

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Allergische Hautreaktionen, generalisierte allergische Reaktionen
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyponatriämie
Psychische Erkrankungen	Sehr selten	Emotionale Störungen (bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Übelkeit

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 Hyperhydratation. Es sind daher Symptome wie Gewichtszunahme, leichte Hypertonie, Tachykardie, Flush, Kopfschmerzen, Krämpfe, Übelkeit und abdominale Krämpfe zu erwarten. In schweren Fällen kann es auch zu Hirnödemen, generalisierten Krämpfen und Koma kommen.

Die Behandlung ist zu unterbrechen. Die Flüssigkeitsaufnahme soll bis zur Normalisierung des Serum-Natriumgehaltes reduziert werden. In weiterer Folge soll die Dosis reduziert werden.

Obwohl die Hyponatriämie eine individuelle Behandlung erfordert, können folgende allgemeine Empfehlungen gegeben werden: Im Fall massiver Überdosierung mit der Gefahr einer Wasserintoxikation ist die Gabe eines Saluretikums wie Furosemid in Erwägung zu ziehen.

Alle Verdachtsfälle auf Hirnödem erfordern eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antidiuretika – 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, wobei die den Gebärmuttertonus steigernde und die vasopressorische Wirkung sehr gering sind. Die Wirkung tritt nach Applikation innerhalb 1 Stunde ein und hält zwischen 6 und 14 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Desmopressin variiert zwischen 0,08 und 0,16 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,2–0,37 l/kg. Desmopressin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Die orale terminale Halbwertszeit variiert zwischen 2 und 3 Stunden. Desmopressin weist eine

moderate bis hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit auf, sowohl intra- als auch interindividuell. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert sowohl die Geschwindigkeit als auch das Ausmaß der Absorption um 40 %.

In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Mikrosomen haben gezeigt, dass in der Leber keine signifikante Desmopressinmenge metabolisiert wird. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Desmopressin in der Leber in vivo metabolisiert wird.

Ungefähr 45 % einer intravenösen Desmopressindosis werden innerhalb von 24 Stunden im Urin gefunden.

Es wurden keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Desmopressin beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wie z. B. Nephrotoxizität wurden nur bei Expositionen, die weit über der maximalen humanen Exposition lagen, beobachtet und sind von geringer klinischer Relevanz. Studien zur Kanzerogenität bzw. Mutagenität (mit Ausnahme eines negativen Ames-Tests) liegen nicht vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Plastikflasche aus HD-Polyethylen und kindersichere Verschlusskappe aus Polypropylen mit integrierter Trockenmittelkapsel gefüllt mit Silikagel als Trockenmittel.

Jede Flasche enthält 15, 28, 30, 90 bzw. 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

Nocutil® 0,1 mg Tabletten
63188.00.00

Nocutil® 0,2 mg Tabletten
63189.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassung

10.05.2006/22.12.2010

10. Stand der Information

Februar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt