Nocdurna® 50 Mikrogramm Lyophilisat zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Lyophilisat zum Einnehmen enthält Desmopressinacetat entsprechend 25 bzw. 50 Mikrogramm Desmopressin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lyophilisat zum Einnehmen

Nocdurna 25 Mikrogramm:

Weißes, rundes Lyophilisat zum Einnehmen, Durchmesser ca. 12 mm, mit der Prägung „25“ auf einer Seite.

Nocdurna 50 Mikrogramm:

Weißes, rundes Lyophilisat zum Einnehmen, Durchmesser ca. 12 mm, mit der Prägung „50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Frauen: 25 Mikrogramm täglich, eine Stunde vor dem Zubettgehen, sublingual ohne Wasser.
- Männer: 50 Mikrogramm täglich, eine Stunde vor dem Zubettgehen, sublingual ohne Wasser.

Eine Dosiserhöhung dieses Arzneimittels wird bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren nicht empfohlen. Wenn bei unzureichendem Ansprechen auf Nocdurna von Patienten unter 65 Jahren höhere Dosierungen in Betracht gezogen werden, sind andere desmopressinhaltige Lyophilisate zum Einnehmen zu verwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).
Bei Anzeichen von Wasserretention und/oder Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe) muss die Behandlung abgebrochen und neu bewertet werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung muss die Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme exakt eingehalten, und die Natrium-Serumspiegel müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die Behandlung mit Nocdurna muss unterbrochen werden, wenn der Natrium-Serumspiegel unter die Untergrenze des Normalbereiches abfällt (d. h. 135 mmol/l).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten haben unter der Behandlung mit Desmopressin ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie und können zudem eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen. Deshalb ist Nocdurna in dieser Altersgruppe mit Vorsicht anzuwenden und die tägliche Dosis von 25 Mikrogramm bei Frauen und 50 Mikrogramm bei Männern darf nicht überschritten werden. Bei älteren Patienten muss der Natrium-Serumspiegel vor Beginn der Behandlung, in der ersten Woche (4-8 Tage nach Beginn der Behandlung) und erneut nach einem Monat im Normalbereich liegen. Die Behandlung mit Nocdurna muss abgebrochen werden, wenn der Natrium-Serumspiegel unter die Untergrenze des Normalbereiches abfällt (siehe Abschnitt 4.4). Das Fortsetzen der Behandlung muss bei älteren Patienten, bei denen nach 3 Monaten kein therapeutischer Nutzen festgestellt werden kann, sorgfältig geprüft werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nocdurna ist bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Verwendung für Nocdurna bei Kindern und Jugendlichen zur symptomatischen Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie.

Art der Anwendung

Nocdurna wird unter die Zunge gelegt und löst sich auf, ohne dass zusätzlich Wasser getrunken werden muss.
Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Stärke und Dauer des antidiuretischen Effektes niedriger Desmopressindosen reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- habituelle oder psychogene Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Stunden)
- bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz oder andere Zustände, die mit Flüssigkeitsüberladung assoziiert sind und eine Behandlung mit Diuretika erforderlich machen, einschließlich solcher Zustände in der Vorgeschichte
- mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min)

- bekannte Vorgeschichte einer Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, insbesondere ältere Patienten, müssen vor Beginn der Behandlung mit Nocdurna klinisch untersucht und befragt werden, da nächtliche Polyurie ein Symptom kardiologischer oder anderer medizinischer Zustände sein kann, die mit Flüssigkeitsüberladung assoziiert sind. Falls solche begleitenden Zustände vermutet werden, ist die Behandlung mit Desmopressin nicht zu empfehlen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Flüssigkeitsaufnahme muss 1 Stunde vor bis 8 Stunden nach der Einnahme auf ein Minimum eingeschränkt werden. Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu einer länger andauernden Wasserretention und/oder Hyponatriämie mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Konvulsionen) führen.

Ältere Patienten mit Natrium-Serumspiegeln im unteren Normalbereich können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben. Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, muss vor Beginn der Behandlung, in der ersten Behandlungswoche (4-8 Tage) und erneut einen Monat nach Beginn der Behandlung der Natrium-Serumspiegel bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer Dosierung von 50 Mikrogramm können Frauen im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist es wichtig, dass die geschlechtsspezifischen Dosierungsempfehlungen eingehalten werden.

Die Behandlung mit Nocdurna muss abgebrochen werden, wenn der Natrium-Serumspiegel unter die Untergrenze des Normalbereiches abfällt.

Desmopressin muss bei Patienten mit Zuständen, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewicht charakterisiert sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung mit Desmopressin muss während zwischenzeitlich auftretender Erkrankungen wie systemische Infektionen, Fieber und Gastroenteritis, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewicht charakterisiert sind, unterbrochen und neu bewertet werden.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hyponatriämie einschließlich sorgfältiger Beachtung der Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und häufigere Bestimmung des Natrium-Serumspiegels müssen getroffen werden bei begleitender Behandlung mit Arzneimitteln, die SIADH induzieren können, z. B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin, Diuretika und Carbamazepin, und einigen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ (insbesondere Chlorpropamid) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR).

Nocdurna muss bei Patienten, die zur Behandlung der Hypertonie oder anderer medizinischer Zustände, die nicht mit Flüssigkeitsüberladung assoziiert sind, Thiazide oder Schleifendiuretika einnehmen, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten ist eine Überwachung der Serum-Natriumspiegel erforderlich. Schwere Blasenfunktionsstörungen und Blasenauslassobstruktion müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist im Falle von zystischer Fibrose, koronarer Herzerkrankung, Hypertonie, chronischer Niereneerkrankung und Präeklampsie erforderlich.

Es ist ein Diabetes insipidus renalis in Betracht zu ziehen, falls es nach Beginn der Behandlung mit Desmopressin nicht zu einer Reduktion der nächtlichen Urinausscheidung kommt.

Bei Patienten, die Lithium einnehmen, muss Desmopressin zur Behandlung der Nykturie mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da ein lithiuminduzierter Diabetes insipidus renalis im Frühstadium maskiert werden kann. Desmopressin ist nicht zur Anwendung bei Patienten mit Verdacht auf lithiuminduzierten Diabetes insipidus renalis empfohlen.

Doping

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Stoffe, die bekanntermaßen SIADH induzieren, können zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen (z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin, Diuretika und Carbamazepin sowie einige Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ, insbesondere Chlorpropamid) (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) und Oxytocin können den antidiuretischen Effekt von Desmopressin verstärken und Wasserretention/Hyponatriämie induzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium kann den antidiuretischen Effekt reduzieren.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Begleitende Behandlung mit Loperamid kann zu einer 3-fachen Erhöhung der Desmopressin-Plasma- Konzentration nach oraler Gabe führen, was zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie führen kann. Obwohl noch nicht geprüft, ist anzunehmen, dass andere Arzneimittel, die die Darmpassage verlangsamen, den gleichen Effekt haben könnten.

Eine standardisierte Ernährung mit 27% Fett verringert die Resorption (Menge und Dauer) von oral verab-

reichtem Desmopressin signifikant. Hinsichtlich der pharmakodynamischen Eigenschaften (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet. Bei niedrigen Dosierungen von Desmopressin kann gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Wirkung und die Wirkdauer des antidiuretischen Effekts reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei einer Verschreibung für schwangere Frauen ist Vorsicht angezeigt.

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) deuten darauf hin, 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.

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 stillender Mütter, die eine hohe Dosierung von Desmopressinacetat (300 Mikrogramm intranasal) erhalten hatten, zeigten, dass die Mengen an Desmopressin, die auf das Kind übertragen werden könnten, deutlich geringer sind als notwendig wäre, um die Diurese zu beeinflussen. Deshalb wird eine Unterbrechung des Stillens für nicht notwendig erachtet.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zur Häufigkeit von Nebenwirkungen basieren auf klinischen Studien mit Nocdurna zur Anwendung bei Männern (50 Mikrogramm; n=222) und Frauen (25 Mikrogramm; n=219) mit Nykturie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Mundtrockenheit (13%), Kopfschmerzen (3%), Hyponatriämie (3%) und Schwindel (2%).

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Die schwerste Nebenwirkung unter der Behandlung mit Desmopressin ist Hyponatriämie, die verbunden ist mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, erniedrigten Natrium-Serumspiegeln, Gewichtszunahme, Malaise, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfen, Schwindel, Verwirrung, Bewusstseinseinschränkungen und in schweren Fällen Konvulsionen und Koma. Die Hyponatriämie ist ein antidiuretischer Effekt, der auf die erhöhte Rückresorption von Wasser in den Nierentubuli und die osmotische Verdünnung des Plasmas zurückzuführen ist. In Studien, in denen erwachsene Probanden mit Nykturie behandelt wurden, kam es bei der Mehrzahl von Probanden zu niedrigen Natrium-Serumspiegeln innerhalb der ersten Tage der Behandlung oder in Verbindung mit einer Erhöhung der Dosis. Besonders zu beachten sind die in Abschnitt 4.4 beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen.

Frauen haben ein höheres Risiko für eine Hyponatriämie, was auf eine erhöhte Sensibilität der Nierentubuli auf Vasopressin und seine Analoga bei Frauen im Vergleich zu Männern zurückzuführen ist. Dieses Risiko verringert sich durch die Empfehlung einer geringeren Dosis für Frauen. Das Risiko für eine Hyponatriämie wird bei Patienten über 65 Jahren zusätzlich durch die Überwachung der Serum-Natriumspiegel in dieser Altersgruppe reduziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Aus der Tabelle 1 sind die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen zu entnehmen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥1/100 bis < 1/10) und gelegentlich ≥1/1.000 bis < 1/100).

Tabelle 1: Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen (Phase III-Studien und Berichte nach Markteinführung)

MedDRA Systemorganklasse	***Sehr häufig*** (≥ 1/10)	***Häufig*** (≥ 1/100 bis < 1/10)	***Gelegentlich*** (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	
Erkrankungen des Gastro-	Mundtrockenheit*	Übelkeit,	Obstipation,

intestinaltrakts		Durchfall	Abdominalbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fatigue, periphere Ödeme

* In einem Teil der klinischen Studien wurden die Probanden ausdrücklich zu Mundtrockenheit befragt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:

Eine Überdosierung von Nocdurna führt zu einer verlängerten Wirkung mit einem erhöhten Risiko einer Wasserretention und Hyponatriämie.

Behandlung:

Obwohl die Behandlung von Hyponatriämie individuell erfolgen muss, können folgende allgemeine Empfehlungen gegeben werden. Die Hyponatriämie wird behandelt durch Abbruch der Desmopressinbehandlung, Verringerung der Flüssigkeitszufuhr und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga
ATC-Code: H01BA02

Wirkmechanismus

Nocdurna enthält Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen antidiuretischen Hormon Arginin-Vasopressin (AVP). Desmopressin imitiert den antidiuretischen Effekt von Vasopressin, indem es an V2-Rezeptoren in den Sammelrohren der Nieren bindet und zu einer Rückresorption von Wasser führt. Diese Rückresorption verringert wiederum die nächtliche Urinproduktion. Aufgrund der empfohlenen geringen geschlechtsspezifischen Dosierung (25 Mikrogramm bei Frauen und 50 Mikrogramm bei Männern) und der begrenzten Wirkdauer von Nocdurna ist die antidiuretische Aktivität auf die nächtliche Schlafperiode beschränkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Studie CS 29 unterschied sich die an das Gewicht angepasste Dosis von Nocdurna, die 50% der maximal erreichbaren Wirkung auf das nächtliche Urinvolumen auslöste, signifikant bei Frauen und Männern. Entsprechend der höheren Sensibilität auf Desmopressin bei Frauen war der geschätzte Expositionswert für das Erreichen einer identischen dynamischen Wirkung bei Männern 2,7-mal (95% CI: 1,3-8,1) höher als bei Frauen. Die Entwicklung einer Hyponatriämie ist dosisabhängig. Das Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie ist bei Frauen größer als bei Männern. Die Anzahl der Fälle von Hyponatriämie steigt mit steigendem Alter (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Nocdurna wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 268 Frauen (Studie CS 40, Desmopressin-Schmelztabletten 25 Mikrogramm versus Placebo) bzw. 395 Männern (Studie CS 41, Desmopressin-Schmelztabletten 50 Mikrogramm und 75 Mikrogramm versus Placebo) nachgewiesen. Dabei wurde Nykturie mit einem Durchschnitt von 2- oder mehrmaligem Wasserlassen in der Nacht definiert, und 90% der Frauen sowie 87% der Männer zeigten eine Polyurie.

Beide Studien erreichten die 2 co-primären Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zu Gunsten von Desmopressin-Schmelztabletten bezogen auf einen Zeitraum von 3 Monaten. Es kam zu einer statistisch signifikanten Abnahme der bereinigten mittleren Anzahl nächtlichen Wasserlassens gegenüber Baseline bei Desmopressin-Schmelztabletten 25 Mikrogramm (-1,46) verglichen mit Placebo (-1,24) in der Studie bei Frauen (p=0,028) (Abbildung 1) und bei Desmopressin- Schmelztabletten 50 Mikrogramm (-1,25) verglichen mit Placebo (-0,88) in der Studie bei Männern (p=0,0003) (Abbildung 2). Der Anteil von Probanden mit einer Abnahme der mittleren Anzahl nächtlichen Wasserlassens von mehr als 33% (Responder) war signifikant höher und hatte sich nahezu verdoppelt. Die Odds Ratio für die Abnahme von mehr als 33% bei Desmopressin- Schmelztabletten 25 Mikrogramm verglichen mit Placebo war 1,85 (p=0,006) für die Studie bei Frauen und 1,98 (p=0,0009) bei Desmopressin-Schmelztabletten 50 Mikrogramm verglichen mit Placebo für die Studie bei Männern.

Bezüglich des sekundären Endpunkts war für die Zeit bis zum ersten Wasserlassen (first undisturbed sleep

period, FUSP) nach 3 Monaten eine Erhöhung gegenüber Baseline mit einem Behandlungsunterschied von 49 Minuten in der Studie bei Frauen und 39 Minuten in der Studie bei Männern festzustellen. Es kam zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei Desmopressin-Schmelztabletten 25 Mikrogramm (N-QoL-Gesamtscore 27,24) im Vergleich zu Placebo (21,90) (p=0,0226) bei Frauen und bei Desmopressin-Schmelztabletten 50 Mikrogramm (N- QoL-Gesamtscore 18,37) im Vergleich zu Placebo (13,88) (p=0,0385) bei Männern. Es gab in beiden Studien einen starken Zusammenhang (p<0,0001) zwischen dem Ansprechen auf die Behandlung (Reduktion der Anzahl nächtlichen Wasserlassens und Erhöhung der FUSP) und der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Abbildung 1: Co-primärer Endpunkt: bereinigte mittlere Veränderung der Anzahl nächtlichen Wasserlassens gegenüber Baseline während einer 3-monatigen Behandlung – (Frauen, CS40 Full-Analysis-Set)

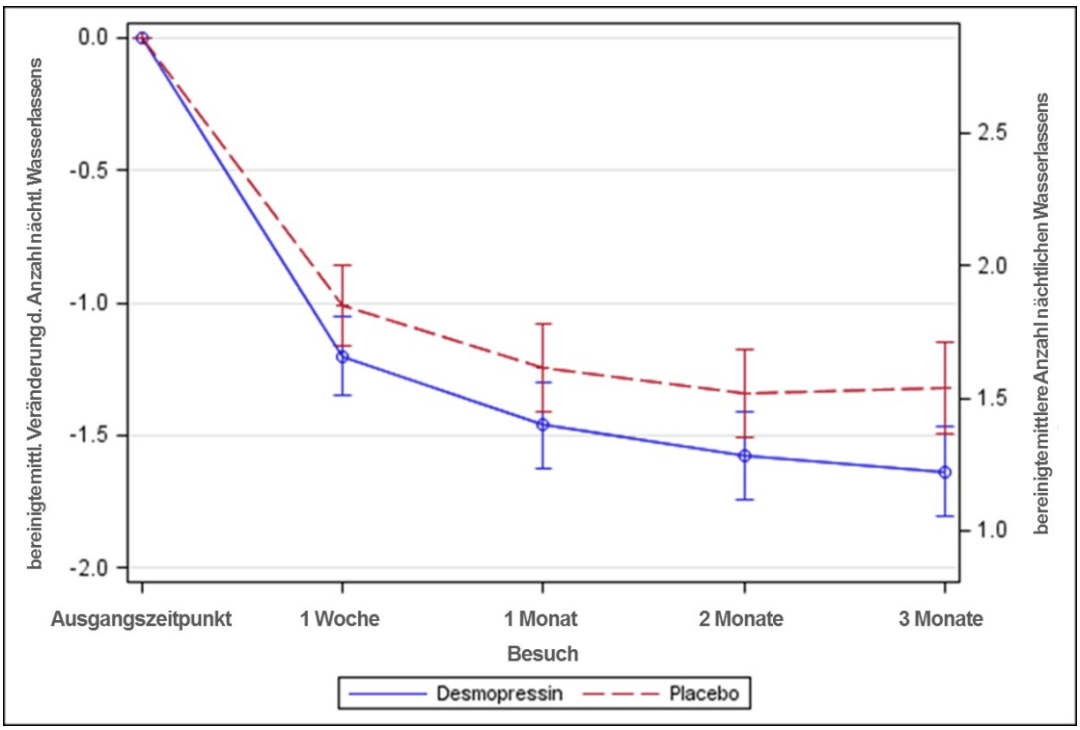
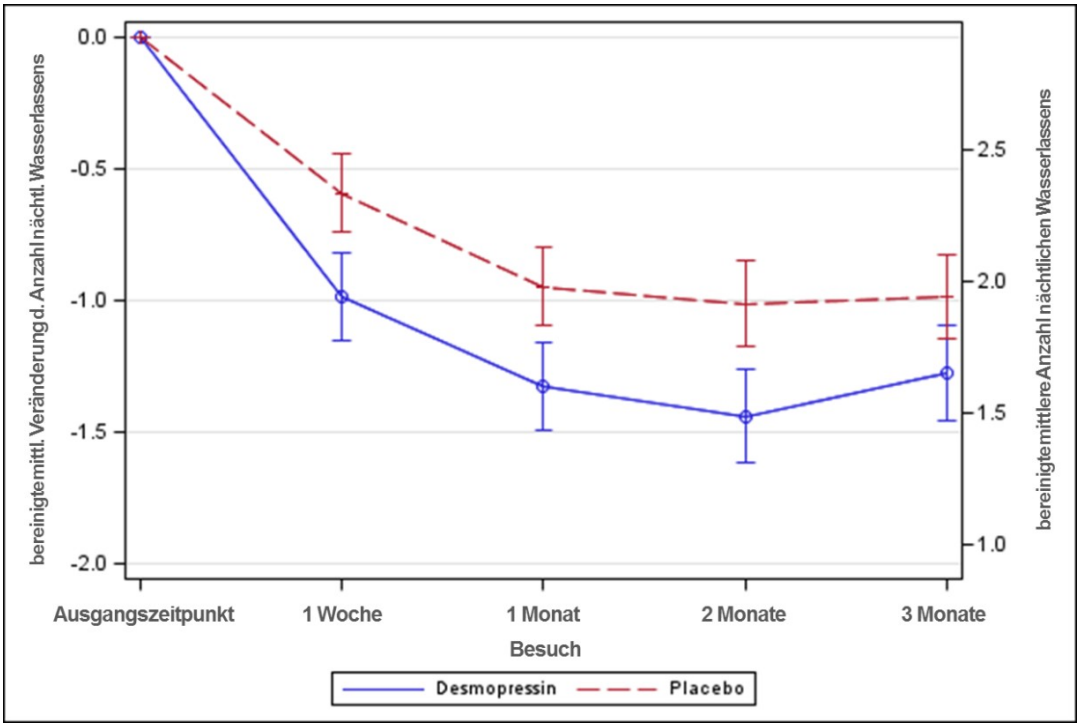


Abbildung 2: Co-primärer Endpunkt: bereinigte mittlere Veränderung der Anzahl nächtlichen Wasserlassens gegenüber Baseline während einer 3-monatigen Behandlung – (Männer, CS41 Full-Analysis-Set)



In einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Desmopressin-Schmelztabletten und Tolterodin-Retardkapseln zur Behandlung der über-

aktiven Blase mit Nykturie bei Frauen über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht. 49 Probandinnen erhielten eine Kombination aus Nocdurna (Desmopressin- Schmelztabletten) 25 Mikrogramm und Tolterodin 4 Milligramm. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in dieser Studie beobachtet, und das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie entspricht dem Sicherheitsprofil von Nocdurna 25 Mikrogramm. Die Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der mittleren Anzahl nächtlichen Wasserlassens gegenüber Baseline während einer dreimonatigen Behandlung war im Full-Analysis-Set in der Kombinationstherapie versus Monotherapie mit Tolterodin numerisch größer (Behandlungsunterschied: -0,34-mal nächtliches Wasserlassen). Die Differenz war im Per-Protocol- Analyse-Set mit einem Behandlungsunterschied von -0,41-mal nächtlichem Wasserlassen statistisch signifikant (p=0,049).

Geschlechtsspezifische Unterschiede der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

In der klinischen Studie [FE992026 CS029] wurde die Dosisempfindlichkeit von Nocdurna bei Frauen und Männern für Dosierungen zwischen 10 und 100 Mikrogramm untersucht: bei Frauen führte eine Erhöhung der Dosis auf über 25 Mikrogramm nicht zu einer Verstärkung der pharmakodynamischen Wirkung, was bei Frauen auf das Erreichen des Dosis-Wirkungs-Plateaus bei 25 Mikrogramm hindeutete. Bei Männern war die Reduktion des Urinvolumens bei 50 Mikrogramm größer, bei 100 Mikrogramm aber nicht signifikant größer. Bei Frauen ergab die Erhöhung der Dosis auf 50 Mikrogramm keine größere Wirksamkeit, war aber verbunden mit einem 5-fach höheren Risiko für eine Hyponatriämie verglichen mit Männern im Alter von über 50 Jahren (p=0,015).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die gesamte mittlere absolute Bioverfügbarkeit von sublingual verabreichtem Desmopressin aus früheren Dosisfindungsstudien für Dosierungen von 200, 400 und 800 Mikrogramm ist 0,25% mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,21-0,31%. Desmopressin zeigt eine mäßige bis hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit sowohl inter- als auch intraindividuell. Im Bereich zwischen 60 und 240 Mikrogramm zeigt Desmopressin bezüglich AUC und C_{max} Dosislinearität. Die Bioverfügbarkeit bei einer Dosis unter 60 Mikrogramm wurde jedoch nicht untersucht.

Verteilung

Die Verteilung von Desmopressin lässt sich am besten durch ein Zweikompartiment-Modell mit einem Verteilungsvolumen während der Eliminationsphase von 0,3-0,5 l/kg beschreiben.

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. Die terminale Halbwertszeit von Desmopressin wird auf 2,8 Stunden geschätzt. In gesunden Probanden betrug die unverändert ausgeschiedene Fraktion 52% (44%-60%).

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt bei keinem der pharmakokinetischen Parameter von Desmopressin Anzeichen für Nicht- Linearitäten.

Charakteristika spezieller Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Abhängig vom Schweregrad der eingeschränkten Nierenfunktion kam es mit der Schwere der eingeschränkten Nierenfunktion zu einer Erhöhung der AUC und der Halbwertszeit. Desmopressin ist bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) kontraindiziert.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter verschiedener Stadien der eingeschränkten Nierenfunktion. Daten aus CS001.

	Kreatinin-Clearance	***Nierenfunktion***	***AUC (h*pg/ml)***	***t½ (h)***
gesund	>80 ml/min	normal	186	2,8
leicht	50-80 ml/min	leicht eingeschränkt	281	4,0
moderat	30-49 ml/min	moderat eingeschränkt	453	6,7
schwer	5-29 ml/min	schwer eingeschränkt	682	8,7

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 Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Karzinogenitätsstudien wurden mit Desmopressin aufgrund der großen Ähnlichkeit mit dem natürlich vorkommenden Peptidhormon nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Mannitol (E 421)
Citronensäure, wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen. Zur sofortigen Verwendung nach Öffnung des einzelnen Blisters.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen in einem Umkarton. Die Bodenfolie und die Deckfolie der Blisterpackung sind Multilayer-Laminate, bestehend aus PVC/OPA/Aluminium/OPA/PVC bzw. Heißsiegellack/Aluminium/PET/Papier.

Packungsgröße:

10x1, 30x1, 90x1 oder 100x1 Lyophilisate zum Einnehmen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.
Wienerbergstrasse 11
1100 Wien

8. Zulassungsnummer

137108

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. August 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig