Nocutil® 0,2 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße Tabletten ohne Filmschicht, rund, konvex, mit Bruchrille auf einer Seite.

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 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren.
- Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus.
- Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet).

Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Dosierung 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 Jahren)

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, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krämpfe), muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient vollkommen genesen ist. 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 3-mal 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 3-mal täglich. Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten, muss die Behandlung unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Nykturie

Die empfohlene initiale Dosis beträgt 0,1 mg vor dem abendlichen Schlafengehen. Zeigt diese Dosis nach 1 Woche keine ausreichende Wirksamkeit, kann sie auf 0,2 mg und darauffolgend nach einer weiteren Woche bis auf 0,4 mg gesteigert werden. Eine Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme ist zu beachten.

Wenn innerhalb von 4 Wochen, nach einer entsprechenden wöchentlichen Erhöhung der Dosis, keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird, sollte die Medikation abgesetzt werden.

Vorliegende klinischen Daten beschränken sich auf eine Therapiedauer von 12 Monaten. Jedoch sollte die Notwendigkeit der Behandlungsfortsetzung regelmäßig überprüft werden.

Zur Feststellung einer nächtlichen Polyurie sollten die Nykturiepatienten mindestens 2 Tage vor Behandlungsbeginn bei jeder Miktion Zeitpunkt und Harnvolumen notieren. Eine nächtliche Harnmenge, welche die funktionelle Blasenkapazität übersteigt oder über einem Drittel der 24h-Harnproduktion liegt, wird als Polyurie angesehen.

Die Behandlung von älteren Patienten muss aufgrund des erhöhten Risikos einer Hyponatriämie engmaschig überwacht werden. Wird eine Behandlung dieser Patientengruppe in Erwägung gezogen, sollten die Natriumwerte im Serum vor Beginn der Behandlung, 3 Tage nach Gabe der Initialdosis,

nach jeder Dosiserhöhung und zusätzlich nach 2 und 4 Monaten Therapiedauer gemessen werden.
Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krämpfe), muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient vollkommen genesen ist. Bei erneutem Therapiebeginn muss die Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme streng eingehalten und das Serum-Natrium in kurzen zeitlichen Abständen kontrolliert werden (siehe 4.4).
Durch die Bruchrille kann die Tablette halbiert werden, um sie leichter schlucken zu können. Das Teilen der Tabletten gewährleistet keine genaue Halbierung der Dosis.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1genannten sonstigen Bestandteile,
- Neurologische Erkrankungen und Demenz,
- Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern,
- Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie
- Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (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 Hirnödem, Konvulsionen und Koma auftreten.
Drang-Inkontinenz, organische Ursachen für eine gesteigerte Miktionsrate bzw. 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 Präeklampsie sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH hervorrufen, z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin 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 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 Hyperhydration 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.
Aufgrund des Gehalts an Lactose sollten Patienten mit der seltenen, erblichen Störung der Galactose-Intoleranz, des Lapp-Lactase-Mangels oder der 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 und/oder 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 antidiuretische Wirkung abschwächen.
Die gleichzeitige Verabreichung von Dimeticon kann zu einer verminderten Resorption von Desmopressin führen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von blutdruckerhöhenden und blutdrucksenkenden Arzneimitteln 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 von 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 die Schwangerschaft, die 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 liegen keine Studien zur Fruchtbarkeit vor.

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. Schwindel, 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 Wasserretention/Hyponatriämie mit oder ohne einhergehende Warnsignale und Symptome führen. Mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, zerebrale Ödeme, reduzierte Natriumserumspiegel, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krämpfe.
Enuresis nocturna und Diabetes insipidus

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten (<1/10 000)	Allergische Hautreaktionen, generalisierte allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten (<1/10 000)	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten (<1/10 000)	Emotionale Störungen (bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystem	Häufig (≥1/100, <1/10)	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinal-	Häufig (≥1/100, <1/10)	Abdominale Schmerzen, Übelkeit

trakts		

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

Nykturie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystem	Häufig (≥1/100, <1/10)	Kopfschmerzen, Schwindel
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-systems	Häufig (≥1/100, <1/10)	Periphere Ödeme
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Häufig (≥1/100, <1/10)	Übelkeit, Gewichtszunahme, Abdominale Schmerzen, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege	Häufig (≥1/100, <1/10)	Häufige Miktion

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:
Österreich
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

Bei Überdosierung besteht die Gefahr einer Hyperhydration. 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 ein Hirnödem erfordern eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Wirkungsdauer 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 inter-individuell. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption um ca. 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 wiedergefunden.
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 Verschlussklappe aus Polypropylen mit integrierter Trockenmittelkapsel gefüllt mit Silikagel als Trockenmittel.
Jede Flasche enthält 15 (28, 30, 60, 90, 100) Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine.

7. Inhaber der Zulassung

Gebro Pharma GmbH
A-6391 Fieberbrunn

8. Zulassungsnummer

1–25873

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Juni 2005 / 13. Dezember 2009

10. Stand der Information

April 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.