

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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Nasenspray, Lösung enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid

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

Dosierung

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.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Desmopressin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- habitueller oder psychogener Polydipsie
- bereits bestehender Hyponatriämie

- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- bekannter oder Verdacht auf Herzinsuffizienz
- Behandlung mit Diuretika
- mäßig starker bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 50 ml/min).
- von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIb)
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Desmopressin ist wirkungslos bei renalem Diabetes insipidus.

Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Verabreichung oraler Darreichungsformen (Schmelz- oder Tablettenformulierungen) nicht möglich ist.

Bei der Verschreibung von Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray ist es empfehlenswert

- mit der niedrigsten Dosis zu beginnen.
- sicherzustellen, dass die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme befolgt wird.
- die Dosis mit Vorsicht und schrittweise zu erhöhen.
- zu gewährleisten, dass bei Kindern die Anwendung unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgt, um die korrekte Einnahme sicherzustellen.

Patienten und ihre Eltern, sind darauf aufmerksam zu machen, dass eine übermäßige Flüssigkeitsaufnahme in Verbindung mit einer Desmopressin-Behandlung zu vermeiden ist.

Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme kann zu einer Wasserretention und/ oder Hyponatriämie führen, die von Anzeichen und Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit/ Erbrechen und Gewichtszunahme begleitet sein kann. In schweren Fällen kann es zu Hirnödemen teilweise verbunden mit Krampfanfällen und/ oder Bewusstseinsstörungen bis hin zum Bewusstseinsverlust kommen.

Eine mögliche Flüssigkeitsretention kann durch eine Gewichtskontrolle bzw. durch Messung des Plasma-Natriumspiegels bzw. der Plasma-Osmolalität überprüft werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Schwere Blasenfunktionsstörungen und Verschluss des Blasenausgangs müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit niedrigen Natrium-Serumspiegeln können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben.

Besonders bei sehr jungen und bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist

Vorsicht vor Überhydratation geboten; Wasserintoxikation und Hyponatriämie sind durch reduzierte Flüssigkeitsaufnahme vermeidbar.

Vorsichtsmaßnahmen, um eine Hyponatriämie zu vermeiden, müssen in folgenden Fällen getroffen werden:

- Flüssigkeits- und/oder Elektrolytungleichgewicht (wie systemische Infektionen, Fieber und SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
- Zustände, die eine gleichzeitige Behandlung mit Diuretika erfordern
- Gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen, z.B.: trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin, Carbamazepin und einige Antidiabetika der Sulfonylharnstoff-Gruppe insbesondere Chlorpropamid.
- Gleichzeitige Behandlung mit NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) oder Loperamid.

Aus den Erfahrungen nach Zulassung gibt es Hinweise für das Auftreten von schwerer Hyponatriämie in Verbindung mit dem Nasenspray-Formulierung von Desmopressin, wenn es bei der Behandlung von zentralem Diabetes insipidus verwendet wird.

Da Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray intranasal angewandt wird, können Veränderungen der nasalen Mucosa wie Vernarbungen, Ödeme oder andere Erkrankungen zu unregelmäßiger, unvollständiger Resorption führen. In diesem Fall soll Nocutil® intranasal nicht appliziert werden, sondern auf eine andere Darreichungsform, wie Tabletten oder Ampullen, zurückgegriffen werden.

Die Anwendung von Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray bei Kindern muss unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid in 1 ml Nasenspray-Lösung.

Benzalkoniumchlorid kann eine Reizung oder Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen, insbesondere bei längerer Anwendung.

Benzalkoniumchlorid kann Bronchospasmen auslösen.

Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray sollte bei Patienten mit zystischer Fibrose und Präeklampsie mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und chronischer Niereninsuffizienz müssen die unten aufgeführten Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Das Auftreten einer Angina pectoris bei Patienten mit Koronarsklerose ist möglich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antidiuretische Wirkung von Desmopressin kann durch Glibenclamid und Lithium verkürzt, durch Clofibrat und Oxytocin gesteigert werden.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Indometacin kann die Wirkungsstärke, nicht jedoch die Wirkdauer erhöht werden.

Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) hervorrufen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin und Carbamazepin als auch einige Antidiabetika der Sulfonylharnstoff-Gruppe insbesondere Chlorpropamid können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt auslösen und damit das Risiko einer Wasserretention/Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) können eine Wasserretention und Hyponatriämie verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray über nahezu keine Pressoraktivität mehr verfügt, sollten hohe Dosen zusammen mit anderen blutdruckwirksamen Medikamenten nur unter sorgfältiger Beobachtung des Blutdrucks, des Plasmanatriumspiegels und der Harnausscheidung gegeben werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass Desmopressin mit Arzneimitteln interagiert, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, da für Desmopressin mittels in vitro-Studien mit menschlichen Mikrosomen gezeigt wurde, dass es keinem signifikanten Leberstoffwechsel unterliegt. Allerdings wurden in vivo-Studien zu Wechselwirkungen nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über die Behandlung einer begrenzten Anzahl (n = 53) von schwangeren Frauen mit Diabetes insipidus sowie Daten bei Schwangeren mit Blutungskomplikationen (n=216) zeigen, dass Desmopressin keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus oder Neugeborenen hat.

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

Desmopressin sollte in der Schwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden. Die Überwachung des Blutdrucks

wird wegen des erhöhten Risikos einer Präeklampsie empfohlen.

Stillzeit

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

Desmopressin darf während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Desmopressin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung mit Desmopressin ist Hyponatriämie, die Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Malaise, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Stürze und in schweren Fällen Krämpfe und Koma zur Folge haben kann.

Die Mehrzahl der anderen Nebenwirkungen wurde als nicht-schwerwiegend gemeldet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen: siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Desmopressin ist Hyponatriämie, die als „Gelegentlich“ gemeldet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Hyponatriämie ist reversibel und wird bei Kindern häufig in Zusammenhang mit Änderungen der täglichen Routine und/oder Schwitzen beobachtet. Bei Kindern sollte besonderes Augenmerk auf die Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 gerichtet werden.

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit niedrigen Natrium-Serumspiegeln können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendungsbeobachtungen: Sehr selten wurden bei Kindern emotionale Störungen beobachtet.

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

Symptome einer schweren Flüssigkeitsretention/Hyponatriämie: Krämpfe und Bewusstlosigkeit.

Behandlung:

Obwohl die Hyponatriämie eine individuelle Behandlung erfordert, können folgende generelle Empfehlungen gegeben werden: Im Falle einer Hyponatriämie soll die Therapie mit Desmopressin abgebrochen werden, die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt und, falls nötig, symptomatisch behandelt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll die Dosis reduziert, die Häufigkeit der Anwendung herabgesetzt oder, je nach Zustand, das Medikament abgesetzt werden. Ein spezifisches Antidot für Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray ist nicht bekannt. Ein Saluretikum wie Furosemid kann eine Diurese induzieren. Alle Verdachtsfälle auf Hirnödeme 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 Struktur analogon des nativen Hypophysenhinterlappenhormons Arginin-Vasopressin darstellt. Es weist eine wesentlich längere antidiuretische Wirkungsdauer 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

Resorption

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

Verteilung

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

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen von Desmopressin wurden beobachtet.

MedDRA Organklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (<1/1.000 bis <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	–	allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Pruritus, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	–	–	Hyponatriämie	Dehydratation***
Psychiatrische Erkrankungen	–	Insomnie, Affektlabilität**, Alpträume**, Nervosität**, Aggressionen**	–	Verwirrungszustände*
Erkrankungen des Nervensystems	–	Kopfschmerzen	–	Konvulsionen*, Koma*, Schwindel*, Somnolenz
Augenerkrankungen	–	Konjunktivitis	–	–
Gefäßerkrankungen	–	–	–	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nasale Kongestion, Rhinitis	Epistaxis, Infektionen der oberen Atemwege**	–	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	–	Gastroenteritis, Übelkeit*, abdominale Krämpfe*	Erbrechen	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	–	–	–	Pruritus, Exanthem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	–	–	Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	–	–	–	Fatigue*, periphere Ödeme*, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost
Untersuchungen	erhöhte Körpertemperatur**	–	–	Gewichtszunahme*

* gemeldet in Verbindung mit Hyponatriämie

** hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet

*** gemeldet bei der Indikation Zentraler Diabetes insipidus

Biotransformation

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.

Elimination

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.

In vitro-Analysen von humanen Cotyledon-Modellen haben gezeigt, dass kein transplazentarer Transport von Desmopressin auftritt, wenn es bei einer therapeutischen Konzentration entsprechend der empfohlenen Dosis verabreicht wurde.

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 x 5 ml, 4 x 5 ml und 3 x 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.: 0351 3363-3
Fax: 0351 3363-440
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

04.2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de verfügbar.