

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Mikrogramm Desmopressinacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Nasenspray, Lösung enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

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, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell anzupassen.

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die durchschnittliche tägliche Dosis 10 Mikrogramm (1 Sprühstoß),

bei Erwachsenen liegt die durchschnittliche tägliche Dosis zwischen 10 - 20 Mikrogramm (1-2 Sprühstöße), 1-2-mal täglich.

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

Zur optimalen Einstellung der Dosis sollen die Menge und die Osmolalität des ausgeschiedenen Harnes bestimmt werden.

Art der Anwendung

Zur nasalen Anwendung. Nicht in Augen oder Mund sprühen.

Ein Sprühstoß entspricht einer Dosis von 10 Mikrogramm.

Eine Flasche mit 5 oder 6 ml ermöglicht die Abgabe von 50 bzw. 60 Dosen.

Dauer der Anwendung des Arzneimittels in Abhängigkeit von Ihrer Tagesdosis:

| Sprühstöße/Tag | 5 ml Flasche/Tage | 6 ml Flasche/Tage |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 Sprühstoß von 10 Mikrogramm | 50 | 60 |
| 2 Sprühstöße von 10 Mikrogramm | 25 | 30 |
| 3 Sprühstöße von 10 Mikrogramm | 16 | 20 |
| 4 Sprühstöße von 10 Mikrogramm | 12 | 15 |

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Nocutil Nasenspray findet sich in der Gebrauchsinformation.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Habituelle oder psychogene Polydipsie.
- Bereits bestehende Hyponatriämie.
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).
- Bekannte oder Verdacht auf Herzinsuffizienz.
- Behandlung mit Diuretika.
- Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min).
- 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 Nasenspray sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Gabe oraler Darreichungsformen (Tabletten-Formulierung) nicht möglich ist.

Bei einer Verschreibung von Nocutil Nasenspray ist es empfehlenswert

- mit der niedrigsten Dosis zu beginnen.
- sicherzustellen, dass die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme befolgt wird.
- die Dosis mit Vorsicht 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 der Desmopressin-Behandlung zu vermeiden ist. Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme kann zu einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie führen, die von warnenden 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 für die Anwendung

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 Elektrolyt-Ungleichgewicht (wie systemische Infektionen und Fieber).
- Gleichzeitige Behandlung mit Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie SIADH 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)

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

Da Nocutil intranasal angewandt wird, können Veränderungen der nasalen Mucosa wie Vernarbungen, Ödeme oder andere Erkrankungen zu unregelmäßiger, unverlässlicher Resorption führen. In diesem Fall soll Nocutil intranasal nicht appliziert werden, sondern auf eine andere Darreichungsform, wie Tabletten, zurückgegriffen werden.

Das Arzneimittel muss bei Kindern unter Aufsicht/Hilfe eines Erwachsenen angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro ml Spraylösung.

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

Benzalkoniumchlorid kann, insbesondere bei Asthmatikern, Bronchospasmen hervorrufen.

Nocutil 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.

Angina pectoris kann bei Patienten mit Koronarsklerose auftreten.

Die Anwendung des Arzneimittels Nocutil kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 hervorrufen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Chlorpromazin und Carbamazepin als auch einige Antidiabetika der Sulfonylharnstoff-Gruppe insbesondere Chlorpropamid, können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt auslösen und damit das Risiko der Wasserretention/Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Obwohl Nocutil über nahezu keine Pressoraktivität mehr verfügt, sollten hohe Dosen zusammen mit anderen blutdruckwirksamen Arzneimitteln 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 eine limitierte Anzahl (n = 53) von schwangeren Frauen mit Diabetes insipidus als auch Daten über schwangere Frauen mit Blutungskomplikationen (n = 216) 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.

Vorsicht ist bei der Behandlung von Schwangeren geboten. Es wird empfohlen, den Blutdruck während der Schwangerschaft wegen eines möglicherweise erhöhten Präeklampsie-Risikos zu überwachen.

Stillzeit

Ergebnisse von Analysen der Milch stillender Mütter, denen hohe Dosen Desmopressin (300 Mikrogramm intranasal) verabreicht wurden, zeigen, dass Desmopressin in die Muttermilch gelangt, aber die Mengen an Desmopressin, die an das Kind abgegeben werden könnten, bedeutend geringer sind als jene, die notwendig wären, um die Diurese zu beeinflussen.

Nocutil 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, Stürze und in schweren Fällen Krämpfe und Koma zur Folge haben kann. Die Mehrzahl der anderen Nebenwirkungen wurde als nicht-schwerwiegend gemeldet.

Folgende Nebenwirkungen von Desmopressin wurden beobachtet:

| MedDRA Organklassen | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Häufigkeit 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 | Dehydrierung*** |
| Psychiatrische Erkrankungen | - | Schlafstörungen, Affektlabilität**, Alpträume**, Nervosität**, Aggression** | - | Verwirrtheit* |
| Erkrankungen des Nervensystems | - | Kopfschmerzen* | - | Krämpfe*, Koma*, Schwindel*, Somnolenz |
| Augenerkrankungen | - | Konjunktivitis | - | - |
| Gefäßerkrankungen | - | - | - | Hypertonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nasale Kongestion, Rhinitis | Epistaxis, Infektion der oberen Atemwege** | - | Dyspnoe |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | - | Gastroenteritis, Übelkeit*, abdominale Krämpfe* | Erbrechen | Diarrhoe |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | - | - | - | Pruritus, Exanthem, Urtikaria |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | - | - | - | Muskelkrämpfe |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | - | - | - | Fatigue*, periphere Ödeme*, Brustschmerzen, Schüttelfrost |
| Untersuchungen | Erhöhte Temperatur** | - | - | Gewichtszunahme* |

* Beobachtet im Zusammenhang mit Hyponatriämie.

** Beobachtet vor allem bei Kindern und Jugendlichen.

*** Beobachtet in der Indikation Diabetes insipidus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Die schwerwiegendste Nebenwirkung mit Desmopressin ist Hyponatriämie, die gelegentlich auftritt

(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 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 einer schweren Flüssigkeitsretention/Hyponatriämie:
Krämpfe und Bewusstlosigkeit.

Behandlung einer Überdosierung:

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 Arzneimittel abgesetzt werden. Ein spezifisches Antidot für Nocutil ist nicht bekannt. Ein Diuretikum wie Furosemid kann eine Diurese induzieren.

Alle Verdachtsfälle auf Hirnödemen erfordern sofortige Einweisung zur Intensivtherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, 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 Wirkungsdauer auf mit einem gleichzeitig verminderten vasopressorischen Effekt. Die Wirkung tritt nach der Anwendung 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.

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 Ausscheidungs-Halbwertszeit beträgt nach intranasaler Verabreichung ca. 2 – 4 Stunden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wie z.B. Nephrotoxizität wurden nur bei Exposition in Dosen, die weit über der maximalen Humandosis lagen, beobachtet und sind von geringer klinischer Relevanz. 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 transplazentärer 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 60 Tage.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.
Flasche im Umkarton aufbewahren und aufrecht lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnisse der Packungsgrößen zu: 5 ml (50 Dosen) und 6 ml (60 Dosen) - braune, Typ I- (durchsichtige) Glasflasche.

Durch Überfüllung der Flaschen wird gewährleistet, dass die deklarierte Menge an Nasenspray-Lösung vollständig entnommen werden kann.

Verschluss: PP-Pumpe mit Applikator und PP-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 fünfmal herunterdrücken, bis der erste Sprühstoß erfolgt. Der Spray ist nun für jede weitere Anwendung gebrauchsfertig.

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Nocutil Nasenspray findet sich in der Gebrauchsinformation.

Eine erneute Vorbereitung des Geräts (3 Sprühstöße bis eine feine Sprühwolke erkennbar ist) ist notwendig im Fall dass sich der Sprühkopf der Pumpe löst, oder wenn das Spray hinunterfällt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22890

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Jänner 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig