

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung zum Einnehmen enthält 360 Mikrogramm wasserfreies und Essigsäure-freies Desmopressin, entsprechend 400 Mikrogramm Desmopressinacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur) (E219): 2,1 mg/ml
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur) (E217): 0,22 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen ist indiziert zur Behandlung des Diabetes insipidus centralis und zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Patienten (über 5 Jahren) mit normaler Fähigkeit, Urin zu konzentrieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung des Diabetes insipidus centralis:

Erwachsene und Kinder

Die Anfangsdosis sollte bei Erwachsenen und Kindern bei dreimal täglich 90 Mikrogramm (0,25 ml) liegen. Beim Diabetes insipidus centralis sollte die Dosierung individuell angepasst werden, aber die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die gesamte Tagesdosis normalerweise im Bereich zwischen 180 Mikrogramm (0,5 ml) und 1080 Mikrogramm (3 ml) Desmopressin liegt. Danach sollte das Dosierungsschema dem Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Erhaltungsdosis der meisten Patienten liegt bei dreimal täglich 90–180 Mikrogramm (0,25–0,5 ml).

Bei Anzeichen von Wasserretention bzw. Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krampfanfälle) muss die Behandlung abgebrochen und die Dosierung angepasst werden.

Primäre Enuresis nocturna:

Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 180 Mikrogramm Desmopressin (0,5 ml) vor dem Schlafengehen. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann die Dosis bis auf 360 Mikrogramm (1 ml) gesteigert werden.

Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen wird für einen Behandlungszeitraum bis zu 3 Monaten empfohlen. In der Langzeitbehandlung sollte alle drei Monate eine behandlungsfreie Woche eingelegt werden, um zu sehen, ob eine Spontanheilung eingetreten ist.

Die Flüssigkeitsaufnahme sollte kontrolliert werden.

Bei Symptomen oder Anzeichen von Wasserretention bzw. Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, und in schweren Fällen Krampfanfälle) muss die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient wieder genesen ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung muss die Flüssigkeitszufuhr streng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die gewünschte klinische Wirkung nach 4 Wochen Dosistitration nicht erzielt, sollte die Behandlung beendet werden.

Die Behandlung von älteren Patienten (≥ 65 Jahre) muss aufgrund des erhöhten Risikos einer Hyponatriämie engmaschig überwacht werden. Die Natriumserumspiegel sollten vor Behandlungsbeginn und drei Tage nach Beginn der Behandlung bzw. bei jeder Erhöhung der Dosis und während einer Langzeitbehandlung in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Art der Anwendung

Niwinas ist zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Psychogene oder habituelle Polydipsie
- Bestehende oder Verdacht auf Herzinsuffizienz
- Hyponatriämie oder eine Prädisposition zur Hyponatriämie
- Zustände, die eine gleichzeitige Behandlung mit Diuretika erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5)
- Mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)
- Unkontrollierter Bluthochdruck
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) – ein Krankheitsbild, bei dem eine übermäßig hohe ADH-Produktion auftritt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise:

Bei der Behandlung der primären Enuresis nocturna muss die Flüssigkeitsaufnahme 1 Stunde vor Einnahme bis zum nächsten Morgen (mindestens 8 Stunden nach Einnahme) auf ein Minimum eingeschränkt werden.

Die Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu

Wasserretention bzw. Hyponatriämie mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krampfanfällen) führen. Siehe Abschnitt 4.8.

Es wird daher empfohlen, Patienten, insbesondere ältere Patienten und Eltern von kleinen Kindern, auf diese Gefahr hinzuweisen. Hirnödeme wurden wiederholt bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet, die wegen nächtlichem Bettnässen mit Desmopressin behandelt wurden.

Während der Behandlung mit Desmopressin müssen Körpergewicht, Natriumserumspiegel bzw. Blutdruck überwacht werden.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. mit kardiovaskulären Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei chronischer Nierenerkrankung kann die antidiuretische Wirkung von Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen abgeschwächt sein.

Warnhinweise für die Anwendung:

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Hyponatriämie müssen getroffen werden bei:

- Zuständen, die durch Flüssigkeits- bzw. Elektrolytungleichgewicht wie systemische Infektionen, Fieber und SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) charakterisiert werden;
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln die SIADH induzieren können, z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin;
- Gleichzeitige Behandlung mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR).
- Desmopressin sollte bei Patienten mit Mukoviszidose (cystische Fibrose) mit Vorsicht angewendet werden und die Dosis sollte auf der Grundlage der Plasma-Osmolalität angepasst werden.
- Schwere Blasenfunktionsstörungen und Blasenauflastungsobstruktion müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.
- Bei Patienten mit Dranginkontinenz, organischen Ursachen für eine erhöhte Miktionshäufigkeit oder eine Nykturie (z.B. benigne Prostatahyperplasie [BPH], Harnwegsinfektion, Blasensteine/Blasentumore, Störungen des Blasenschließmuskels), Polydipsie und inadäquat eingestellten Diabetes mellitus muss die jeweilige Ursache zunächst einmal behandelt bzw. ausgeschlossen werden.
- Ältere Personen und Patienten mit einem niedrigen Natriumserumspiegel haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217). Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Stoffe, die bekanntermaßen SIADH induzieren, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Chlorpromazin und Carbamazepin können den antidiuretischen Effekt verstärken, der zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention bzw. Hyponatriämie führen kann (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

NSAR können Wasserretention bzw. Hyponatriämie induzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann zu einer 3-fachen Erhöhung der Desmopressin-Plasma-Konzentration führen, was wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention bzw. Hyponatriämie führen kann.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Diuretika ist nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3). 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 keine formalen *in-vivo* Studien durchgeführt.

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

Eine standardisierte Mahlzeit, mit 27 % Fettanteil verminderte signifikant die Absorption (in Geschwindigkeit und Ausmaß) von Desmopressin. Im Hinblick auf die Pharmakodynamik (Urinproduktion oder Osmolalität) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet, ein Auftreten bei niedrigeren Dosen ist möglich. Wenn eine Verminderung der Wirkung festgestellt wird, sollte der Einfluss von Nahrungsmitteln geprüft werden, bevor die Dosis erhöht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Desmopressin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen mit 100-fach höheren Dosen als die beim Menschen rief Desmopressin keine fetotoxischen Wirkungen hervor.

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften bei Frauen, die mit Desmopressin behandelt wurden, deuten auf seltene Fälle von Fehlbildungen bei Kindern hin. Eine Überprüfung aller verfügbaren Daten ergab allerdings keine Hinweise für vermehrte Fehlbildungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Desmopressin ausgesetzt waren. Bislang stehen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Wegen des erhöhten Risikos einer Präeklampsie wird eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen (Abschnitt 4.3 und 4.4).

Der Arzt sollte in jedem Fall den möglichen therapeutischen Nutzen gegen die potenziellen Risiken abwägen.

Stillzeit

Untersuchungen der Muttermilch von Frauen, die eine hohe Dosierung von 300 Mikrogramm Desmopressin (intranasal) erhalten hatten, zeigten, dass die Mengen an Desmopressin, die auf das Kind übertragen werden könnten, zu gering sind, um die Diurese zu beeinflussen.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Eine Behandlung ohne gleichzeitige Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann zu Wasserretention/Hyponatriämie mit oder ohne begleitende Warnsignale und Symptome führen. Die Symptome beinhalten u.a. Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, reduziertes Natriumserum, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe, Koma (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Magen-Darm-Erkrankungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Emotionale Störungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Magenschmerzen und Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Allergische Reaktionen

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

Eine Überdosierung von Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen führt zu einer längeren Wirkdauer mit einem erhöhten Risiko von Wasserretention bzw. Hyponatriämie.

Behandlung:

Obwohl die Behandlung individuell erfolgen sollte, können folgende allgemeine Empfehlungen gegeben werden: Die Hyponatriämie wird behandelt durch Abbruch der Desmopressinbehandlung, Verringerung der Flüssigkeitszufuhr, und wenn nötig eine symptomatische Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga, ATC-Code: H01BA02.

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch diese Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls weitgehend verloren, während die antidiuretische Wirkung um ein Vielfaches gesteigert und prolongiert wird. Desmopressin ist ein potenter Wirkstoff mit einem EC_{50} -Wert für die antidiuretische Wirkung von 1,6 pg/ml. Nach oraler Verabreichung kann eine Wirkungsdauer von 6–14 Stunden oder mehr erwartet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Desmopressin kann im Plasma innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach oraler Verabreichung nachgewiesen werden.

Die maximale Plasmakonzentration wird im Durchschnitt nach 0,76 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Desmopressin variiert zwischen 0,08 % und 0,16 %. Die C_{max} war 29,22 pg/ml nach Verabreichung von Niwinas 360 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme reduzierte die Rate und das Ausmaß der Resorption um 40 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Desmopressin beträgt ungefähr 0,3 l/kg; Desmopressin überwindet nicht die Blut-Hirn-Schranke, wird aber in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass keine signifikanten Mengen von Desmopressin in der Leber metabolisiert werden. Ein *in-vivo*-Stoffwechsel in der Leber ist deswegen unwahrscheinlich.

Elimination

Ungefähr 65 % der nach oraler Gabe absorbierten Menge an Desmopressin werden innerhalb von 24 Stunden im Urin gefunden. Der geometrische Mittelwert der terminalen Halbwertszeit liegt bei $2,5 \pm 0,8$ Stunden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E219)

Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E217)

Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch: 8 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nach Anbruch kann das Arzneimittel bis zu 8 Wochen aufbewahrt werden. Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflaschen mit Ausgießer aus Kunststoff (LDPE) und einem Schraubverschluss aus HDPE. Die Flasche enthält 15 ml der Lösung. Für die Anwendung dieser Lösung zum Einnehmen wird eine 1,5 ml Applikationsspritze mit einer CE-Markierung verwendet. Die Spritze weist eine Skalierung von 0 ml bis 1,5 ml auf, mit Skalierungsschritten von jeweils 0,1 ml. Die Skalierungen für die Dosen 0,25 ml, 0,5 ml und 1,0 ml sind speziell gekennzeichnet.

Einzelpackung: 1 Flasche mit 15 ml und 1 Applikationsspritze (Plastikspritze).

Bündelpackung bestehend aus 3 Einzelpackungen mit je 15 ml (45 ml Lösung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82949.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.03.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2024