

Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7011702.00.00

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DesmoGalen 240 Mikrogramm Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält 240 Mikrogramm Desmopressin (als Desmopressinacetat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 62 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Weißer oder fast weißer, viereckiger bikonvexer Tablette geprägt mit einer ‚III‘ auf einer Seite und einer glatten Seite mit einer Länge/Breite von 6 mm und 2 mm Dicke.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung des zentralen Diabetes insipidus
- Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren mit normaler Fähigkeit zur Harnkonzentrierung
- Symptomatische Behandlung der Nykturie bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die mit nächtlicher Polyurie einhergeht, d.h. einer nächtlichen Urinproduktion, die die funktionelle Blasenkapazität übersteigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Desmopressin bewirkt eine renale Wasserrückresorption in den Nieren, was zu einer Flüssigkeitsretention führt. Daher ist es ratsam während der Desmopressin-Behandlung:

- Die Behandlung mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen
- Die Dosis schrittweise und vorsichtig zu erhöhen (ohne die empfohlene Höchstdosis zu überschreiten)
- Die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme zu beachten Die Einschränkung der zu beachten
- Sicherzustellen, dass die Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen unter Aufsicht eines Erwachsenen erfolgt

Dosierung

Allgemein

Wenn Anzeichen von Wasserretention und/oder Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krämpfe und Koma) auftreten muss die Behandlung zeitweise unterbrochen werden, bis sich der Patient vollständig erholt hat.

Bei Wiederaufnahme der Behandlung muss die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme strikt eingehalten werden und der Natriumspiegel im Serum überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Möglicherweise muss die Dosis angepasst werden. In jedem Fall sollte eine Dosisanpassung schrittweise und unter Einhaltung eines ausreichenden Zeitraums zwischen den einzelnen Dosisstufen erfolgen.

Wenn innerhalb von vier Wochen bei wöchentlicher Dosistitration keine ausreichende klinische Wirkung erzielt wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Zentraler Diabetes insipidus

Erwachsene und Kinder:

Eine geeignete Initialdosis ist 60 Mikrogramm sublingual 3-mal täglich. Die Dosis wird dann je nach Ansprechen des Patienten angepasst. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass die Tagesdosis zwischen 120 Mikrogramm und 720 Mikrogramm sublingual variiert. Für die meisten Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 60 und 120 Mikrogramm sublingual 3-mal täglich.

Primäre Enuresis nocturna

Eine geeignete Initialdosis ist 120 Mikrogramm sublingual zur Nacht. Die Dosis kann auf bis zu 240 Mikrogramm sublingual erhöht werden, wenn die niedrigere Dosis nicht ausreichend wirksam ist. Die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme sollte beachtet werden.

Dieses Arzneimittel ist für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten bestimmt. Nach einer Unterbrechung der Verabreichung von mindestens einer Woche sollte geprüft werden, ob eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Nykturie bei Erwachsenen

Um die nächtliche Polyurie festzustellen, sollten Nykturie-Patienten über mindestens 2 Tage vor Beginn einer Behandlung den Zeitpunkt und die Menge jeder Miktions in einem Kalender notieren. Eine nächtliche Urinproduktion, die die funktionelle Blasenkapazität oder mehr als 1/3 der 24-stündigen Urinproduktion übersteigt, wird als nächtliche Polyurie betrachtet.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 60 Mikrogramm Desmopressin sublingual vor dem Zubettgehen. Wenn diese Dosis keine ausreichende Wirksamkeit zeigt, kann die Dosis auf 120 Mikrogramm und anschließend auf 240 Mikrogramm sublingual durch wöchentliche Dosisescalation erhöht werden. Die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme sollte beachtet werden.

Die Plasmanatriumspiegel sollten vor Beginn der Behandlung und 3 Tage nach Beginn der Behandlung gemessen werden. Gleiches gilt im Falle einer Dosiserhöhung und zu anderen Zeitpunkten während der Behandlung, wenn der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält. (siehe Abschnitt 4.4)

Wenn innerhalb von 4 Wochen bei wöchentlicher Dosistitration keine ausreichende klinische Wirkung erreicht wird, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Behandlung der Nykturie bei Patienten über 65 Jahren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisreduktion erforderlich. DesmoGalen ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist indiziert bei zentralem Diabetes insipidus und primärer Enuresis nocturna bei Kindern. Bei Diabetes insipidus sind die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche die gleichen wie für Erwachsene. Dieses Arzneimittel darf nicht zur Behandlung der primären nächtlichen Enuresis bei Kindern unter 5 Jahren angewendet werden.

Art der Anwendung

DesmoGalen ist zur sublingualen Anwendung bestimmt.

Dieses Arzneimittel wird sublingual angewendet, wo es sich ohne Wasser auflöst.

Bei der Behandlung der primären Enuresis nocturna und Nykturie sollte die Flüssigkeitsaufnahme ab 1 Stunde vor der Anwendung der Abenddosis bis mindestens 8 Stunden nach der Anwendung auf ein Minimum reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Desmopressin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anhaltende oder psychogene Polydipsie (die zu einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Stunden führt)
- bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern
- mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min)
- bekannte Hyponatriämie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Patienten unter 5 Jahren, wenn das Arzneimittel zur Behandlung der primären Enuresis nocturna angewendet wird
- Patienten über 65 Jahren, wenn das Arzneimittel zur Behandlung der primären Enuresis nocturna oder Nykturie angewendet wird
- Patienten, die die Flüssigkeitsbeschränkung nicht einhalten können

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Desmopressin bei isolierter Enuresis nocturna bei Kindern und Nykturie bei Erwachsenen muss jegliche organische Anomalie des Blasenschließmuskels ausgeschlossen werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronarinsuffizienz, arterielle Hypertonie) sowie bei Patienten mit dem Risiko für einen erhöhten Hirndruck sollte Desmopressin mit Vorsicht verabreicht und die Dosis falls erforderlich reduziert werden.

Bei Patienten mit Asthma, Mukoviszidose, Epilepsie, Migräne oder Erkrankungen, die durch Flüssigkeits- und/oder Elektrolytstörungen gekennzeichnet sind, sollte Desmopressin mit Vorsicht verabreicht und die Dosis falls erforderlich reduziert werden.

In hohen Dosen, insbesondere bei Diabetes insipidus, kann Desmopressin manchmal zu einem leichten Blutdruckanstieg führen, der sich bei einer Dosisreduktion wieder normalisiert.

Im Falle einer Nebennierenrinden- - oder Schilddrüseninsuffizienz muss diese vor Beginn und während der gesamten Dauer der Behandlung mit Desmopressin korrigiert werden, um das Auftreten einer Wasserintoxikation zu vermeiden.

Bei Patienten mit Nykturie sollte für die Diagnose einer nächtlichen Polyurie mindestens 2 Tage vor Beginn der Behandlung ein Miktionsstagebuch geführt werden, in dem die Häufigkeit und die Menge der Urinausscheidung festgehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die therapeutische Behandlung der Enuresis nocturna bei Kindern beginnt in der Regel mit Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensführung und eines Alarms für nächtliches Einnässen. Es ist wichtig, dass das medizinische Fachpersonal diese Maßnahmen vor Beginn einer Behandlung mit Desmopressin in Erwägung zieht.

Bei Kindern mit isolierter Enuresis nocturna sollten vor Beginn der Behandlung die Häufigkeit der Blasenentleerung und die Zeitpunkte der Flüssigkeitsaufnahme über einen Zeitraum von 48 Stunden sowie die Anzahl der Nächte mit Bettnässen über einen Zeitraum von 7 Tagen dokumentiert werden.

Überwachung der Behandlung

Hyponatriämie / Wasserintoxikation

Bei Patienten mit Harndrang / Dranginkontinenz, organisch verursachter erhöhter Miktionsfrequenz oder Nykturie (z.B. benigner Prostatahyperplasie, Harnwegsinfektionen, Gallensteinen/Tumoren), Polydipsie oder maladaptem Diabetes mellitus sollte zunächst die konkrete Ursache des Problems behandelt werden.

Bei der Behandlung der primären Enuresis nocturna und Nykturie sollte die Flüssigkeitsaufnahme ab 1 Stunde vor der Verabreichung der Abenddosis bis mindestens 8 Stunden nach der Verabreichung auf ein Minimum reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, in den Tagen nach Beginn der Behandlung oder der Dosissteigerung das Gewicht des Patienten zu überwachen. Eine schnelle und deutliche Gewichtszunahme kann ein Anzeichen für eine übermäßige Flüssigkeitsretention sein.

Ohne gleichzeitige Reduzierung der Flüssigkeitsaufnahme kann die Behandlung zu Wasserretention und/oder Hyponatriämie (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, rascher Gewichtszunahme und in schweren Fällen Krampfanfälle und Koma) führen. Bei Auftreten dieser Symptome während der Behandlung der isolierten Enuresis nocturna bei Kindern und Nykturie bei Erwachsenen, muss die Behandlung unterbrochen und der Elektrolytstatus und der Natriumspiegel bestimmt werden. Wird die Behandlung wieder aufgenommen, sollte die Flüssigkeitsrestriktion strenger sein.

Alle Patienten bzw. ihre Betreuungspersonen müssen sorgfältig über die Flüssigkeitsrestriktion aufgeklärt werden.

Ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie besteht bei älteren Personen, bei Patienten mit niedrigem Plasma-Natriumspiegel und bei Patienten mit hohem täglichen Urinvolumen (über 2,8 bis 3 Liter).

Um eine Hyponatriämie zu vermeiden, muss bei folgenden Bedingungen besonders auf die Flüssigkeitsretention und häufigere Bestimmungen des Plasma-Natriumspiegels geachtet werden:

- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Störungen der ADH-Sekretion (SIADH) hervorrufen können, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Chlorpromazin und Carbamazepin
- gleichzeitige Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs/NSAR)

Zusätzliche Hinweise

Die Desmopressin-Behandlung der isolierten Enuresis nocturna bei Kindern und Nykturie bei Erwachsenen muss während interkurrenter Erkrankungen, die durch ein Wasser- und /oder Elektrolytungleichgewicht gekennzeichnet sind z.B. infektiöse Episoden Fieber, Gastroenteritis, unterbrochen werden.

Doping

Die Anwendung von DesmoGalen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von DesmoGalen als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

DesmoGalen enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Stoffe, die bekanntermaßen eine Störung der ADH Sekretion hervorrufen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, SSRI, Chlorpromazin und Carbamazepin sowie Antidiabetika der Sulfonylharnstoff-Gruppe, insbesondere Chlorpropamid, können einen zusätzlichen antidiuretischen Effekt mit erhöhtem Risiko einer Flüssigkeitsretention auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

NSAR können eine Wasserretention/ Hyponatriämie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit Diuretika ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Behandlung mit Loperamid kann zu einer 3-fachen Erhöhung der Desmopressin-Plasma-Konzentration führen, die wiederum zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie führen kann. Andere Arzneimittel, die den intestinalen Transport verlangsamen, können die gleiche Wirkung haben. Dies wurde jedoch nicht untersucht.

Die gleichzeitige Behandlung mit Dimethicon kann zu einer verminderten Aufnahme von Desmopressin führen.

Eine Wechselwirkung von Desmopressin mit anderen Arzneimitteln, die den Metabolismus in der Leber beeinflussen ist unwahrscheinlich, da keine signifikante Menge an Desmopressin in in-vitro Studien mit humanen Leber-Mikrosomen metabolisiert wurde. Es wurden jedoch keine in-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es wurden keine Fruchtbarkeitsstudien durchgeführt. *In-vitro*-Analysen am Cotydelo-Modell haben gezeigt, dass Desmopressin in einer therapeutischen Konzentration, die der empfohlenen Dosis entspricht, die Plazenta nicht passiert.

Schwangerschaft

Die vorliegenden Daten für eine begrenzte Anzahl (n = 53) schwangerer Frauen, die wegen Diabetes insipidus behandelt wurden, sowie Daten für eine begrenzte Anzahl (n = 54) schwangerer Frauen mit Willebrand-Jürgens-Syndrom zeigen keine nachteiligen Auswirkungen von Desmopressin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Weitere relevante epidemiologische Daten liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Stillzeit

Ergebnisse aus Analysen der Milch von stillenden Müttern, die hohe Dosen Desmopressin (300 µg intranasal) erhielten, zeigen, dass Desmopressin in die Muttermilch übergeht, aber die Menge an Desmopressin, die auf das Baby übertragen werden kann, ist gering und wahrscheinlich niedriger als die Mengen, die zur Beeinflussung der Diurese erforderlich sind. Ob sich Desmopressin bei wiederholter Gabe in der Muttermilch anreichert, wurde nicht untersucht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Desmopressin ist eine Hyponatriämie, siehe weiter unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

Erwachsene

Kopfschmerzen (12 %) waren die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Hyponatriämie (6 %), Schwindel (3 %), Hypertonie (2 %) und gastrointestinale Störungen (Nausea (4 %), Erbrechen (1 %), Abdominalschmerzen (3 %), Diarrhoe (2 %) und Obstipation (1 %)). Weniger häufig ist eine Beeinflussung des Schlafmusters/der Bewusstseinslage, die sich z.B. als Insomnie (0,96 %), Somnolenz (0,4 %) oder Asthenie (0,06 %) äußert.

In klinischen Studien wurden keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet, es liegen jedoch Spontanberichte vor.

Kinder und Jugendliche

Kopfschmerzen (1 %) waren die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Weniger häufig waren psychiatrische Störungen (Affektlabilität (0,1 %), Aggressionen (0,1 %), Angstzustände (0,05 %), Stimmungsschwankungen (0,05 %), Albträume (0,05 %), die in der Regel nach Beendigung der Behandlung abklingen, sowie gastrointestinale Störungen (Abdominalschmerzen (0,65 %), Nausea (0,35 %), Erbrechen (0,2 %) und Diarrhoe (0,15 %)).

In klinischen Studien wurden keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet, es liegen jedoch Spontanberichte vor.

Nykturie

Nebenwirkungen von Desmopressin wurden bei Patienten, einschließlich Patienten über 65 Jahre, die in klinischen Studien wegen Nykturie behandelt wurden, beschrieben. Insgesamt traten bei etwa 35 % der Patienten während der Titrationsphase Nebenwirkungen auf. Die Mehrzahl der Fälle von klinisch signifikanter Hyponatriämie (Serumnatrium <130 mmol/l) trat bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter auf (siehe Abschnitt 4.3).

Die Hyponatriämie trat entweder früh nach Beginn der Behandlung oder während einer Dosissteigerung auf. Andere Nebenwirkungen als Hyponatriämie sind meist geringfügig. Während der Langzeitbehandlung traten bei 24 % der Patienten Nebenwirkungen auf.

Tabellarische Ansicht der Nebenwirkungen

Erwachsene

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit oralem Desmopressin bei Erwachsenen zur Behandlung von Nykturie (n=1557) berichtet wurden, in Kombination mit Erfahrungen nach Markteinführung für alle Indikationen bei Erwachsenen (einschließlich zentralem Diabetes insipidus) sind in Tabelle 1 dargestellt. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in der Spalte „Häufigkeit nicht bekannt“ aufgeführt.

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	-	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	Hyponatriämie	-	-	Dehydratation** , Hypernatriämie **
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Insomnie	Verwirrheitszustand*	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Schwindel*	Somnolenz, Parästhesien	-	Konvulsionen*, Asthenie**, Koma*
Augenerkrankungen	-	-	Sehstörungen	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	Vertigo*	-	-
Herzerkrankungen	-	-	Palpitationen	-	-
Gefäßerkrankungen	-	Hypertonie	Orthostatische Hypotonie	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	Dyspnoe	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	Nausea*, Abdominalschmerzen*, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen*	Dyspepsie, Flatulenz, Blähungen und Völlegefühl	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	Schwitzen, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Allergische Dermatitis	-

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	Muskelspasmen, Myalgie	-	-
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	-	Beschwerden in Blase und Harnröhre	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Ödeme, Fatigue	Malaise*, Schmerzen in der Brust, grippe-ähnliche Symptome	-	-
Untersuchungen	-	-	Gewichtszunahme*, Anstieg der Leberenzyme, Hypokaliämie	-	-

* Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Malaise, Vertigo und in schweren Fällen Krampfanfälle und Koma verursachen.

** Nur bei zentralem Diabetes insipidus beobachtet

Kinder und Jugendliche

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit oralem Desmopressin bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung der primären Enuresis nocturna (n=1923) berichtet wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind in der Spalte „Häufigkeiten nicht bekannt“ aufgeführt.

Tabelle 2 Tabellarische Aufliste der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Systemorganklass e	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	Anaphylaktisch e Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstöru ng-en	-	-	-	Hyponatriämie* ***
Psychiatrische Erkrankungen		Affektlabilität ** Aggressionen ***	Angstsymptome , Alpträume****, Stimmungsschwankungen* ***	Anormales Verhalten, Emotionale Störungen, Depression, Halluzinationen, Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	-	Somnolenz	Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom, psychomotorische Hyperaktivität, Konvulsionen*
Gefäßerkrankungen	-	-	Hypertonie	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	-	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen*, Nausea*, Erbrechen*, Diarrhoe	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	-	Hautausschlag, allergische Dermatitis, Schwitzen, Urtikaria

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	-	Beschwerden in Blase und Harnröhre	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme, Fatigue	Reizbarkeit	-

* Hyponatriämie kann Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen und in schweren Fällen Krampfanfälle und Koma verursachen.

** nach Markteinführung, gleichermaßen bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren)

*** nach Markteinführung, fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren)

**** nach Markteinführung, hauptsächlich bei Kindern (<12 Jahren)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Plasma-Natriumspiegel können ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Desmopressin ist Hyponatriämie, die Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Gewichtszunahme, Schwindel, Verwirrtheit, Malaise, Vertigo und in schweren Fällen auch Krampfanfällen und Koma verursachen kann. Die Ursache einer möglichen Hyponatriämie ist die zu erwartende antidiuretische Wirkung. Hyponatriämie ist reversibel und tritt bei Kindern häufig im Zusammenhang mit Veränderungen des Tagesablaufs auf, die die Flüssigkeitsaufnahme und/oder das Schwitzen beeinflussen. Die Mehrzahl der Erwachsenen, die wegen Nykturie behandelt wurden und eine Hyponatriämie entwickelten, wiesen nach 3 Tagen der Einnahme oder nach Dosiserhöhung niedrige Plasma-Natriumspiegel auf.

Besondere Vorsicht ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen geboten, siehe Abschnitt 4.4.

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

Im Falle einer starken Überdosierung, bei der ein hohes Risiko für eine Wasserintoxikation besteht, sind spezifische Maßnahmen unter stationären Bedingungen mit strikter Überwachung klinischer Parameter und entsprechender Laborwerte erforderlich.

Toxizität

Eine Überdosierung von DesmoGalen führt zu einer verlängerten Wirkungsdauer mit einem erhöhten Risiko einer Wasserretention und Hyponatriämie.

Selbst normale Dosen können in Verbindung mit hoher Flüssigkeitsaufnahme eine Wasserintoxikation auslösen. Dosen von 0,3 Mikrogramm/kg i.v. und 2,4 Mikrogramm/kg intranasal haben zusammen mit Flüssigkeitszufuhr bei Kindern und Erwachsenen zu Hyponatriämie und Krampfanfällen geführt. Allerdings verursachten 40 Mikrogramm intranasal bei einem 5 Monate alten Kind und 80 Mikrogramm intranasal bei einem 5 Jahre alten Kind keine Symptome. Vier Mikrogramm parenteral führten bei Neugeborenen zu Oligurie und Gewichtszunahme.

Symptome

Eine Überdosierung von Desmopressin führt zu einem erhöhten Risiko einer Wasserretention mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Nausea, Hyponatriämie, Hypoosmolalität, Oligurie, ZNS-Depression, Krampfanfällen und Lungenödem. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Behandlung

Obwohl die Behandlung von Hyponatriämien individuell erfolgen sollte, können folgende allgemeine Empfehlungen gegeben werden:

- Hyponatriämie wird durch Abbruch der Desmopressin-Behandlung und Flüssigkeitsrestriktion behandelt
- Bei symptomatischen Patienten kann eine Infusion mit isotonischem oder hypertonischem Natriumchlorid verabreicht werden
- Schwere Flüssigkeitsretention (Krampfanfälle und Bewusstlosigkeit) werden mit Furosemid behandelt

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Vasopressin und Analoga

ATC Code: H01BA02

DesmoGalen enthält Desmopressin, ein Strukturanalogon des natürlichen antidiuretischen Hormons Vasopressin.

Es unterscheidet sich darin, dass die Aminogruppe des Cysteins entfernt und L-Arginin durch D-Arginin ausgetauscht ist. Dies führt zu einer deutlich verlängerten Wirkdauer und einem völligen Fehlen der pressorischen Wirkung bei klinisch üblicher Dosierung. Im Vergleich zum natürlichen Hormon zeichnet sich Desmopressin durch eine erhöhte und verlängerte antidiuretische Wirkung aus, während seine vasopressorische Wirkung stark reduziert ist.

Desmopressin wirkt als selektiver Agonist an Vasopressin-V2-Rezeptoren, die sich hauptsächlich auf den Zellen der Sammelrohre der Niere befinden.

Die orale Verabreichung einer Dosis von 0,1 bis 0,2 mg Desmopressin-Tabletten (entsprechend 60 Mikrogramm bzw. 120 Mikrogramm oralem Lyophilisat) führt zu einer antidiuretischen Wirkung, die etwa 8 Stunden anhält, wobei es erhebliche interindividuelle Unterschiede gibt.

Klinische Studien mit Desmopressin-Tabletten zur Behandlung von Nykturie zeigten Folgendes:

- Die mittlere Anzahl der Nykturie-Episoden ging bei 39 % der Patienten in der Desmopressin-Gruppe um mindestens 50 % zurück, verglichen mit 5 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).
- Die mittlere Anzahl der Nykturie-Episoden pro Nacht ging in der Desmopressin-Gruppe um 44 % zurück, verglichen mit 15 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).
- Die mediane Dauer der ersten ungestörten Schlafphase erhöhte sich in der Desmopressin-Gruppe um 64 %, verglichen mit 20 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).
- Die mittlere Dauer der ersten ungestörten Schlafphase erhöhte sich in der Desmopressin-Gruppe um 2 Stunden, verglichen mit 31 Minuten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Wegen Nebenwirkungen brachen 8 % der 448 Patienten, die Desmopressin erhielten, ihre Behandlung während der Titrationsphase und 2 % der 295 Patienten während der Doppelblindphase ab (0,63 % unter Desmopressin und 1,45 % unter Placebo).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme mit Desmopressin-Lyophilisat-Tabletten wurde nicht untersucht, aber die Nahrungsaufnahme zusammen mit Desmopressin-Tabletten verringert die Absorptionsrate und den Absorptionsgrad um 40%.

Desmopressin verfügt über eine mäßige bis hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit, sowohl inter- als auch intraindividuell.

Die Plasmakonzentrationen von Desmopressin steigen im Verhältnis zur verabreichten Dosis an und nach Verabreichung von 200, 400 und 800 Mikrogramm lag $C_{\max}$ bei 14, 30 bzw. 65 pg/ml. $T_{\max}$ wurde nach 0,5 – 2,0 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Desmopressin bei sublingualer Verabreichung beträgt im Durchschnitt 0,25% (0,21%-0,31%). Die folgende Tabelle zeigt die Äquivalenz zwischen den Tabletten und den oralen Desmopressin-Lyophilisaten:

Desmopressinacetat Tablette	DesmopressinBase Lyophilisat zum Einnehmen	Desmopressin- Base Tablette	Desmopressinacetat Lyophilisat zum Einnehmen
0,1 mg	60 µg	89 µg	etwa 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	etwa 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	etwa 270 µg*

*) berechnet für den Vergleich

Verteilung

Die Verteilung von Desmopressin wird am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Verteilungsmodell mit einem Verteilungsvolumen von 0,3 - 0,5 l/kg während der Eliminationsphase beschrieben.

Desmopressin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Biotransformation

In-vitro-Studien an humanen Leber-Mikrosomen haben gezeigt, dass keine signifikante Desmopressin-Menge metabolisiert wird. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Desmopressin in der menschlichen Leber metabolisiert wird.

Elimination

Die Gesamtclearance von Desmopressin wurde mit 7,6 l/h berechnet. Die terminale Halbwertszeit wird auf 2,8 Stunden geschätzt. Bei gesunden Probanden werden 52 % (44 %-60 %) der verabreichten Desmopressin-Menge unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keine Hinweise auf Nichtlinearität der pharmakokinetischen Parameter von Desmopressin.

Kinder und Jugendliche

Die Populationspharmakokinetik von Desmopressin-Tabletten wurde bei Kindern mit primärer Enuresis nocturna untersucht, und es wurden keine signifikanten Unterschiede zu Erwachsenen festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aktuelle Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität ergaben keine besonderen Gefahren für den Menschen.

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da Desmopressin eng mit dem natürlich vorkommenden Peptidhormon Vasopressin verwandt ist.

In-vitro-Analysen an humanen Cotydelo-Modellen zeigten keinen Plazentatransfer von Desmopressin bei Verabreichung in therapeutischen Konzentrationen, die den empfohlenen Dosen entsprechen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Citronensäure (E330)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Blisterpackung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für HDPE Behältnisse

In der Originalverpackung aufbewahren und die Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit OPA/Al/PVC/PE-AL-Standardblisterpackungen oder Einzeldosis-Blisterpackungen mit integrierter Trockenmittelschicht mit jeweils 10 Tabletten.

Packungsgrößen:

10, 20, 30, 50, 60, 90 oder 100 Sublingualtabletten (in Blisterpackungen)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen)

HDPE Behältnisse mit PP Schutzkappen mit integriertem Trockenmittel mit 30 oder 100 Sublingualtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011073.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig