

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nocdurna 25 mikrog tabletti, kylmäkuivattu  
Nocdurna 50 mikrog tabletti, kylmäkuivattu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiinasetaattia vastaten 25 tai 50 mikrogrammaa desmopressiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu.

Nocdurna 25 mikrog:

Valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti, jonka halkaisija on noin 12 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä 25.

Nocdurna 50 mikrog:

Valkoinen, pyöreä kylmäkuivattu tabletti, jonka halkaisija on noin 12 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä 50.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sisäsyntyisestä yöllisestä polyuriasta johtuvan nokturian oireenmukainen hoito aikuisilla (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

- Naiset: 25 mikrog päivittäin tuntia ennen nukkumaanmenoa. Tabletti laitetaan kielen alle, jonne se liukenee ilman vettä.
- Miehet: 50 mikrog päivittäin tuntia ennen nukkumaanmenoa. Tabletti laitetaan kielen alle, jonne se liukenee ilman vettä.

Annoksen suurentamista ei suositella 65-vuotiaille tai vanhemmilla potilaille.

Jos alle 65-vuotiaille potilaille harkitaan suurempia annoksia riittämättömän vasteen vuoksi, tulee heillä käyttää jotain muuta oraalista desmopressiini-valmistetta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1)

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian merkkejä tai oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vaikeimmissa tapauksissa kouristukset) esiintyy, on hoito keskeytettävä ja arvioitava uudelleen. Hoitoa uudelleen aloitettaessa nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava erittäin tarkasti ja seerumin natriumpitoisuuksia seurattava (ks. kohta 4.4).

Nocdurna-hoito pitää keskeyttää, jos seerumin natriumpitoisuudet laskevat alle normaalialueen alarajan (toisin sanoen 135 mmol/l).

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)*

Iäkkäillä potilailla on suurentunut desmopressiinihoitoon liittyvä hyponatremian kehittymisen riski ja heillä saattaa olla myös munuaisten vajaatoiminta. Tämän ikäryhmän kohdalla on tämän vuoksi noudatettava varovaisuutta ja yli 25 mikrogramman (naiset) ja yli 50 mikrogramman (miehet) vuorokausiannoksia ei pidä käyttää. Iäkkäillä potilailla seerumin natriumpitoisuuksien pitää olla normaalialueella sekä ennen hoidon aloitusta, ensimmäisellä hoitoviikolla (4-8 vrk kuluttua aloituksesta), että yhden kuukauden kuluttua. Nocdurna-hoito pitää keskeyttää, jos seerumin natriumpitoisuus laskee alle normaalialueen alarajan (ks. kohta 4.4). Iäkkäiden potilaiden hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos kolmen kuukauden kuluttua ei ole näyttöä hoidon terapeuttisesta hyödystä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Nocdurna on vasta-aiheinen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse mukauttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### *Lapset*

Nocdurna-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille. Käyttöaihe on sisäsyntyisestä yöllisestä polyuriasta johtuvan nokturian oireenmukainen hoito aikuisille.

## Antotapa

Nocdurna-tabletti asetetaan kielen alle. Tablettia ei tarvitse ottaa veden kanssa, vaan se sulaa sellaisenaan kielen alle.

Ruoan nauttiminen voi heikentää desmopressiinin antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoa silloin, kun sitä käytetään pieninä annoksina (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk)
- Aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muut tilat, joihin liittyy nesteen kertymistä ja jotka vaativat diureettihoitoa, aiemmat edellä mainitut tilat mukaan lukien.
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).
- Aiemmin todettu hyponatremia
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaille, erityisesti iäkkäille, pitää tehdä kliininen tutkimus ja haastattelu ennen Nocdurna-hoidon aloittamista, koska yöllinen polyuria voi olla oire sydän- ja verisuonitaudista tai muusta tilasta, johon liittyy nesteen kertymistä. Jos tällaisista samanaikaisista tiloista on minkäänlaista epäilyä, desmopressiinihoitoa ei suositella (ks. myös kohta 4.3).

Nesteen saantia on rajoitettava vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen. Ellei hoidon aikana noudateta nesteen saannin rajoittamista, seurauksena saattaa olla pitkittynyt nesteretentio ja/tai hyponatremia, johon saattaa liittyä tai olla liittymättä varoittavia merkkejä ja oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset).

Korkea ikä ja normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus voivat altistaa hyponatremialle. Seerumin natriumia on seurattava 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla sekä ennen hoidon aloitusta, ensimmäisellä hoitoviikolla (4-8 vrk kuluttua), että yhden kuukauden kuluttua (ks. kohta 4.2).

50 mikrogramman annostasolla naisilla saattaa olla suurempi hyponatremian riski kuin miehillä (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi on tärkeää, että noudatetaan sukupuolispesifisiä annossuosituksia.

Nocdurna-hoito pitää lopettaa, jos seerumin natriumpitoisuudet laskevat alle normaalialueen alarajan.

Desmopressiiniä on käytettävä varoen potilaille, joiden tila vaikuttaa neste ja/tai elektrolyyttitasapainoon.

Desmopressiinihoito pitää keskeyttää ja arvioida uudelleen, jos potilaalla ilmenee akuutti sairaus, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume ja gastroenteriitti).

Hyponatremian välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta, esim. nesterajoituksin ja seerumin natriumpitoisuuden tiheämmällä seurannalla erityisesti, jos samanaikaisesti käytetään hoitona lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia (antidiureettisen hormonin liikaeritys), esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini, diureetit ja karbamatsepiini, ja jotkut sulfonyyliurearyhmän diabeteslääkkeet, erityisesti klooripropamidi, ja jos hoitona käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAID-valmisteet).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilaille, jotka käyttävät tiatsidi- tai loop-diureetteja hypertension tai muiden sairauksien hoitoon, joihin ei liity nesteen kertymistä. Näiden potilaiden seerumin natriumpitoisuuksia pitää seurata.

Vaikea rakon toimintahäiriö ja virtsaelinten tukos on huomioitava ennen hoidon aloittamista.

Varovaisuutta pitää noudattaa potilaille, joilla on kystinen fibroosi, sepelvaltimotauti, hypertensio, krooninen munuaissairaus tai pre-eklampsia.

Munuaisperäisen diabetes insipiduksen mahdollisuus on huomioitava, mikäli yöllinen virtsamäärä ei pienee desmopressiinihoidon aloituksen jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava litiumia käyttävillä potilailla sen varalta, että desmopressiinin annostelu nokturia-käyttöaiheessa saattaa peittää varhaisasteen litiumin indusoiman munuaisperäisen diabetes insipiduksen. Desmopressiiniä ei suositella potilaille, joilla epäillään olevan litiumin aiheuttama munuaisperäinen diabetes insipidus.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Aineet, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, saattavat suurentaa nesteretention/hyponatremian riskiä (esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini, diureetit ja karbamatsepiini sekä sulfonyyliurearyhmään kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripropamidi (ks. kohta 4.4)).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-valmisteet) ja oksitosiini saattavat voimistaa desmopressiinin antidiureettista vaikutusta ja indusoida nesteretentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Litium saattaa heikentää desmopressiinin antidiureettista vaikutusta.

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen loperamidihoito saattaa kolminkertaistaa suun kautta otetun desmopressiinin pitoisuuden plasmassa, ja tämä saattaa suurentaa nesteretention/hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Standardisoitu 27 % rasvaa sisältävä ateria vähensi merkitsevästi desmopressiinitablettien imeytymistä (nopeutta ja laajuutta). Tällä ei ole kuitenkaan havaittu olevan merkitsevää vaikutusta farmakodynaamisiin ominaisuuksiin (virtsaneritys tai osmolaalisuus).

Ruoan nauttiminen voi heikentää antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoja, kun desmopressiinitabletteja käytetään pieninä annoksina.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Tiedot rajoitetusta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiinillä raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajoitetusta määrästä (n = 216) demopressiinillä hoidettuja raskaana olevia naisia, joilla on verenvuotokomplikaatioita, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiinillä olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavissa. Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät ole osoittaneet mitään kliinisesti olennaisia vaikutuksia emoon ja jälkeläiseen. *In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

##### Imetys

Tulokset suuria desmopressiiniannoksia (300 mikrog intranasaalisesti) saavien äitien maidon analyyseista ovat osoittaneet, että lapseen mahdollisesti siirtyvät desmopressiinimäärät ovat huomattavasti pienemmät kuin määrät, joilla vaikutetaan diureesiin. Imetyksen lopettamista ei näin ollen pidetä välttämättömänä.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt desmopressiinitutkimukset eivät ole osoittaneet merkkejä koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyden heikkenemistä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Nocdurna-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nocdurnalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa nokturia-käyttöaiheessa (miehet 50 mikrog, N=222, ja naiset 25 mikrog, N=219) raportoitujen haittavaikutusten tiheyden perusteella yleisimmät hoidon aikana raportoidut haittavaikutukset olivat suun kuivuminen (13 %), päänsärky (3 %), hyponatremia (3 %) ja huimaus (2 %).

##### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, johon saattaa liittyä päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, seerumin natriumpitoisuuden laskua, painon nousua, huonovointisuutta, vatsakipua, lihaskouristuksia, huimausta, sekavuutta, tajunnantilan laskua ja, vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooma. Hyponatremia on antidiureettinen vaikutus, joka johtuu veden lisääntyneestä uudelleenimeytymisestä munuaistiehyisiin ja plasman osmoottisesta laimenemisestä. Tutkimuksissa, joissa aikuisia hoidettiin nokturian vuoksi, valtaosalla henkilöistä seerumin natriumpitoisuus aleni ensimmäisten hoitopäivien aikana tai liittyen annoksen suurentamiseen. Erityistä huomiota tulee kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

Naisilla on suurempi hyponatremian riski kuin miehillä, mikä saattaa johtua munuaistiehyiden suuremmasta herkyydestä vasopressiinille ja sen analogeille. Tämä riski minimoituu käytettäessä naisille suositeltua

pienempää annosta. Lisäksi seerumin natriumpitoisuuden seuranta pienentää hyponatremian riskiä yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 1 on esitetty raportoitujen haittavaikutusten yleisyys. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) ja melko harvinaiset ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ).

Taulukko 1: Raportoitujen haittavaikutusten yleisyys (vaiheen III tutkimukset ja valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeiset raportit)

<b><u>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</u></b>	<b><u>Hyvin yleiset (<math>\geq 1/10</math>)</u></b>	<b><u>Yleiset (<math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math>)</u></b>	<b><u>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1000 - &lt; 1/100</math>)</u></b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyponatremia	
Hermosto		Päänsärky Huimaus	
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen*	Pahoinvointi Ripuli	Ummetus Vatsavaivat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys Perifeerinen edeema

\*On huomioitava, että joissain kliinisissä tutkimuksissa tutkittavilta kysyttiin erityisesti suun kuivumisesta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Nocdurna-tablettien yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

### *Hoito*

Vaikkakin hyponatremian hoito on yksilöllistä, voidaan seuraavia yleisiä ohjeita antaa:  
Desmopressiini-hoito lopetetaan ja nesterajoitus sekä oireenmukainen hoito aloitetaan tarvittaessa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet.  
ATC-koodi: H01BA02

### Vaikutusmekanismi

Nocdurna sisältää desmopressiiniä, joka on luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin (AVP) synteettinen analogi. Desmopressiini jäljittelee vasopressiinin antidiureettista vaikutusta sitoutuen munuaistiehyiden V2-reseptoreihin, mikä aiheuttaa veden uudelleenimeytymisen elimistöön. Tämä uudelleenimeytyminen puolestaan vähentää yöllistä virtsan tuotantoa. Johtuen sekä suositelluista pienistä sukupuolispesifisistä annoksista (25 mikrog/naiset, 50 mikrog/miehet), että Nocdurnan rajallisesta vaikutuksen kestosta, antidiureettinen vaikutus rajoittuu yölliseen unijaksoon.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa CS29 painon mukaan korjattu Nocdurna-annos, joka indusoi 50 % suurimmasta saavutettavissa olevasta lääkkeen vaikutuksesta yövirtsamäärään, oli merkitsevästi erilainen miehillä ja naisilla. Identtisen dynaamisen vaikutuksen saavuttamiseksi vaadittu miesten arvioitu altistusarvo oli 2,7 kertaa (95 % CI: 1,3-8,1) suurempi kuin naisten arvo, mikä kuvastaa naisten suurempaa herkkyyttä desmopressiinille. Hyponatremian kehittyminen on annosriippuvaista. Naisilla on suurempi hyponatremian riski kuin miehillä. Hyponatremian ilmaantuvuus kohoaa iän myötä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

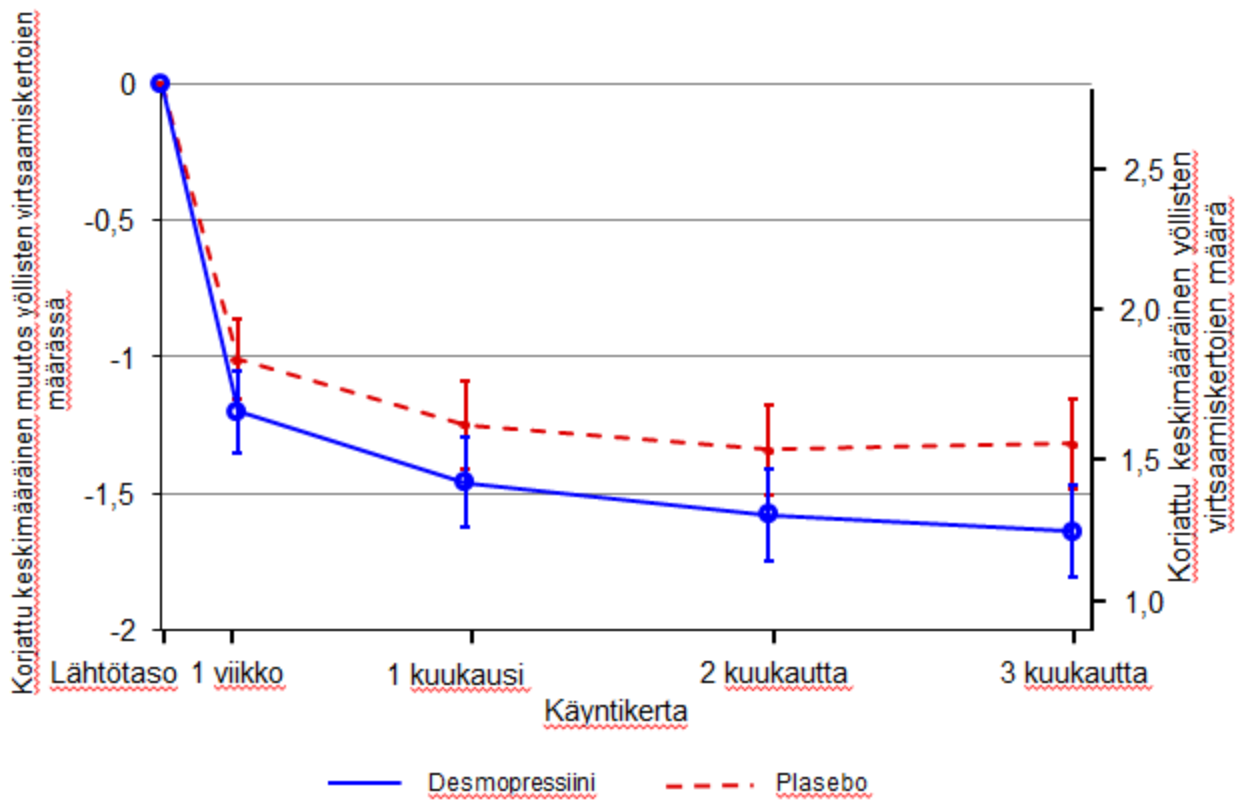
### Kliininen teho

Nocdurnan teho on osoitettu kahdessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa 268 naisella (tutkimus CS40, kylmäkuivattu desmopressiini 25 mikrog vs. plasebo) ja 395 miehellä (tutkimus CS41, kylmäkuivattu desmopressiini 50 mikrog ja 75 mikrog vs. plasebo) oli nokturia, joka määriteltiin keskimäärin vähintään kahtena yöllisenä virtsaamiskertana ja polyuriana 90 % :lla naisista ja 87 % :lla miehistä.

Molemmat tutkimukset saavuttivat kaksi ensisijaista päämuuttujaansa tilastollisesti merkitsevin, kylmäkuivatulle desmopressiini-valmisteelle suotuisin eroin 3 kuukauden jakson aikana. Korjattu keskimääräinen yöllisten virtsaamiskertojen määrä väheni lähtötasosta tilastollisesti merkitsevästi kylmäkuivatulla desmopressiini 25 mikrog valmisteella (-1,46) plaseboon (-1,24) verrattuna tutkimuksessa, johon osallistui naisia (p=0,028) (kuva 1), ja kylmäkuivatulla desmopressiini 50 mikrog valmisteella (-1,25) plaseboon (-0,88) verrattuna tutkimuksessa, johon osallistui miehiä (p=0,0003) (kuva 2). Niiden henkilöiden osuus, joilla keskimääräinen virtsaamiskertojen määrä väheni yli 33% (hoitoon vastanneet), oli merkitsevästi suurempi, lähes kaksinkertainen. OR-luku (odds ratio, ristitulosuhde) yli 33 % :n vähenemiselle kylmäkuivatulla desmopressiini 25 mikrog valmisteella plaseboon verrattuna oli 1,85 (p=0,006) tutkimuksessa, johon osallistui naisia, ja OR-luku yli 33 % :n vähenemiselle kylmäkuivatulla desmopressiini 50 mikrog valmisteella plaseboon verrattuna oli 1,98 (p=0,0009) tutkimuksessa, johon osallistui miehiä.

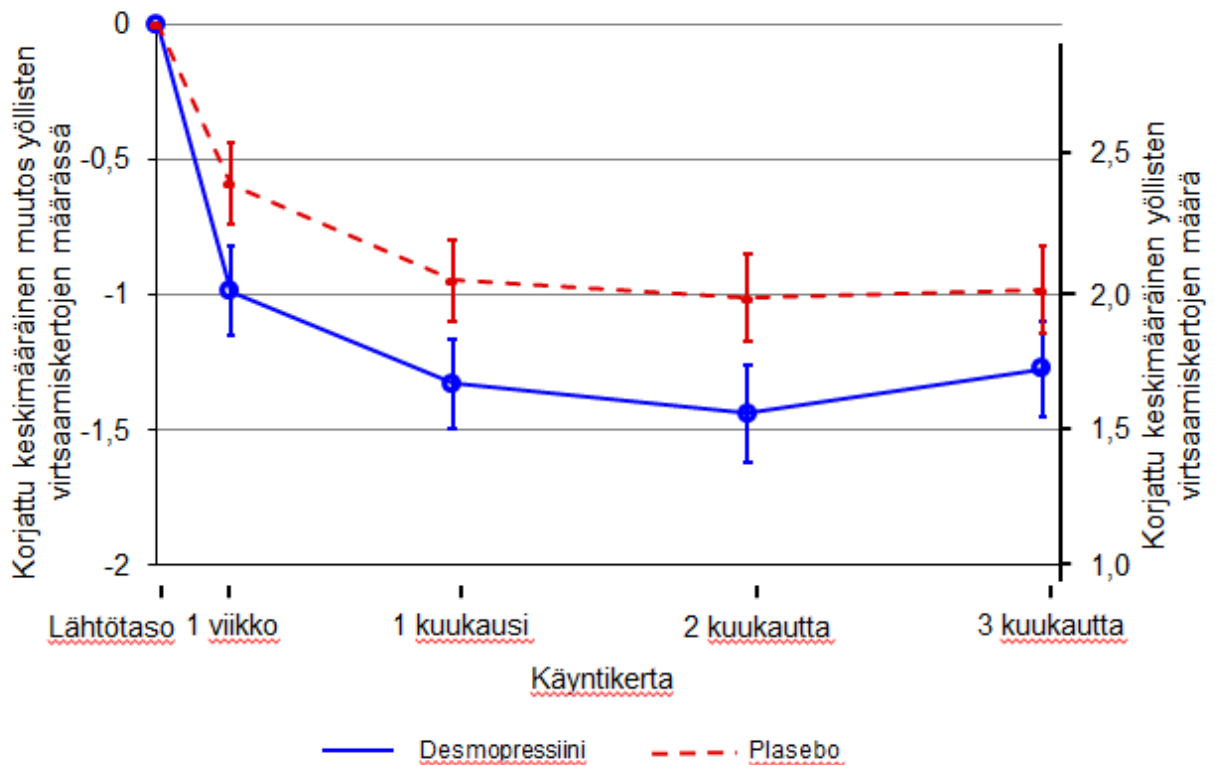
Koskien toissijaisia päämuuttujia ensimmäinen häiriintymätön unijakso/aika ensimmäiseen virtsaamiskertaan piteni lähtötasosta 3 kuukauden kohdalle siten, että ero ryhmien välillä oli 49 minuuttia tutkimuksessa, johon osallistui naisia ja 39 minuuttia tutkimuksessa, johon osallistui miehiä. Kylmäkuivatulla desmopressiini 25 mikrog valmisteella havaittiin naisilla tilastollisesti merkitsevä elämänlaadun paraneminen (N-QoL-kokonaispisteet 27,24) plaseboon (21,90) (p=0,0226) verrattuna ja kylmäkuivatulla desmopressiini 50 mikrog valmisteella havaittiin miehillä vastaavanlainen parannus (N-QoL-kokonaispisteet 18,37) plaseboon (13,88) (p=0,0385) verrattuna. Molemmissa tutkimuksissa oli voimakas yhteys (p<0,0001) hoitovasteen (yöllisten virtsaamiskertojen määrän väheneminen ja häiriintymättömän unijakson piteneminen) ja potilaan elämänlaadun paranemisen välillä.

**Kuva 1. Toinen ensisijainen päämuuttuja: Korjattu keskimääräinen muutos lähtötasosta koskien yöllisten virtsaamiskertojen määrää 3 hoitokuukauden aikana – (Naiset, CS40 täydellinen analyysisarja)**



**Kuva 2. Toinen ensisijainen päämuuttuja: Korjattu keskimääräinen muutos lähtötasosta koskien yöllisten virtsaamiskertojen määrää 3 hoitokuukauden aikana – (Miehet, CS41 täydellinen analyysisarja)**





Kaksoissokossa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa kylmäkuivatun desmopressiini- ja tolterodiini-depotkapseleiden tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yliaktiivisen rakon ja nokturian hoidossa naisilla 3 kuukauden ajan. 49 henkilöä altistettiin Nocdurna (kylmäkuivattu desmopressiini) 25 mikrog ja tolterodiini 4 mg yhdistelmälle. Tässä tutkimuksessa ei havaittu vakavia haittavaikutuksia ja yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili vastasi Nocdurna 25 mikrog:n turvallisuusprofiilia. Teho ilmaistuna keskimääräisten virtsaamiskertojen määrän vähenemisenä lähtötasosta 3 hoitokuukauden aikana oli numeerisesti suurempi yhdistelmähoitoryhmässä kuin tolterodiini-monoterapiaryhmässä (ero ryhmien välillä -0,34 virtsaamiskertaa) täydellisessä analyysisarjassa ja ero saavutti tilastollisen merkitsevyyden ( $p=0,049$ ) siten, että hoidosta saatava hyöty oli -0,41 virtsaamiskertaa tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysisarjassa.

#### Kliinisen turvallisuuden ja tehon erot miehillä ja naisilla

Kliinisessä tutkimuksessa [FE992026 CS029] analysoitiin Nocdurnan annos-vastetta naisilla ja miehillä 10 – 100 mikrog annoksilla: Naisilla farmakodynaaminen vaikutus ei parantunut yli 25 mikrog annoksilla, mikä viittaa siihen, että vakiintunut annos-vaste-taso saavutettiin naisilla 25 mikrog annoksella. Miehillä virtsamäärä pieneni enemmän 50 mikrog annoksella mutta se ei ollut huomattavasti suurempi 100 mikrog annoksella. Naisilla annosten suurentaminen 50 mikrog tasolle ei parantanut enää tehoa mutta miehiin verrattuna siihen liittyi viisinkertainen hyponatremian riski yli 50-vuotiaiden ikäryhmässä ( $p = 0,015$ ).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna aiemmissa annostutkimuksissa (200, 400 ja 800 mikrog annokset) on 0,25 % (CI 95 % 0,21 – 0,31 %). Desmopressiinin hyötyosuus vaihtelee kohtalaisesti tai suuresti, sekä yksilöllisesti että henkilöiden välillä. Desmopressiinillä on osoitettu annos-linearisuutta koskien AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja 60 – 240 mikrog annosalueella. Alle 60 mikrog annosten hyötyosuutta ei kuitenkaan ole arvioitu.

### Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3-0,5 l/kg.

#### Biotransformaatio

Desmopressiinin metaboliaa elimistössä ei ole tutkittu. Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomin metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkitsevää määrää desmopressiiniä sytokromi P450 –järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametaboliaa sytokromi P450-järjestelmän kautta. Desmopressiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450-järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa.

#### Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisajan arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana erittyvä fraktio on 52 % (44 - 60 %).

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

#### Erityisryhmien ominaispiirteet

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippuen AUC ja puoliintumisaika suurenevät munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä. Desmopressiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

Taulukko 2: Farmakokineettiset parametrit eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Tiedot tutkimuksesta: CS001.

	<b>Kreatiniini-puhdistuma</b>	<b>Munuaisten toiminta</b>	<b>AUC (h*pg/ml)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>
Terve	>80 ml/min	Normaali	186	2,8
Lievä	50-80 ml/min	Lievästi heikentynyt	281	4,0
Keskivaikea	30-49 ml/min	Kohtalaisesti heikentynyt	453	6,7
Vaikea	5-29 ml/min	Vaikeasti heikentynyt	682	8,7

### *Maksan vajaatoiminta*

Desmopressiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

On epätodennäköistä, että desmopressiinillä olisi yhteisvaikutuksia maksametaboliaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, koska ihmisen mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että desmopressiini ei läpikäy merkitsevää maksametaboliaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliniiset tiedot eivät paljastaneet mitään erityistä ihmiselle koituvaa riskiä perinteisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin farmakologista turvallisuutta, toistetun annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta. Desmopressiinillä ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia, koska se on läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Gelatiini

Mannitoli (E 421)

Sitruunahappo, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytyslämpötiloja.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Yksittäinen tabletti on käytettävä heti foliopakkauksen avaamisen jälkeen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Laminoitu alumiinifoliopakkaus pahvikotelossa.

Pohjalevyn folio ja kansi: PVC/OPA/Alumiini/OPA/PVC-monikerroslaminaatti, lämpösaumaus:  
lakka/alumiini/PEF/paperi.

Pakkauskoot:

10x1, 30x1, 90x1 tai 100x1 kylmäkuivattua tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

**6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisohjeita.

Kaikki käyttämätön tuote tai lääkejäte tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ferring Lääkkeet Oy  
PL 23  
02241 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mikrog: 33361  
50 mikrog: 33362

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.4.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.8.2019

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nocdurna 25 mikrogram frystorkad tablett

Nocdurna 50 mikrogram frystorkad tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje frystorkad tablett innehåller desmopressinacetat motsvarande 25 mikrogram respektive 50 mikrogram desmopressin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Frystorkad tablett

Nocdurna 25 mikrogram:

Vit, rund frystorkad tablett som är ca 12 mm i diameter och präglad med 25 på ena sidan.

Nocdurna 50 mikrogram:

Vit, rund frystorkad tablett som är ca 12 mm i diameter och präglad med 50 på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nocdurna är indicerat för symtomatisk behandling av nokturi vid idiopatisk nattlig polyuri hos vuxna (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

- Kvinnor: 25 mikrogram dagligen en timme före sänggåendet. Tabletten läggs under tungan där den löses upp utan vatten.
- Män: 50 mikrogram dagligen en timme före sänggåendet. Tabletten läggs under tungan där den löses upp utan vatten.

Dosökning rekommenderas inte hos äldre patienter  $\geq 65$  år.

Om högre doser övervägs för patienter under 65 år vid otillräckligt svar på Nocdurna, bör andra orala preparat innehållande desmopressin användas (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1.)

Om tecken eller symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, bör behandlingen avbrytas och omvärderas. När behandlingen sedan återupptas, ska strikta vätskerestriktioner följas mycket noggrant och natriumnivåerna i serum kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Behandling med Nocdurna bör sättas ut om natriumnivån i serum sjunker under den nedre gränsen för det normala intervallet (d v s 135 mmol/l).

#### Särskilda populationer

##### *Äldre patienter (65 år och äldre)*

Äldre patienter har en ökad risk för att utveckla hyponatremi vid desmopressinbehandling och kan också ha nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör därför iaktas för denna åldersgrupp och dagliga doser över 25 mikrogram för kvinnor och 50 mikrogram för män bör inte användas. Hos äldre patienter ska serumnatrium ligga inom det normala intervallet innan behandling inleds, den första veckan (4–8 dagar efter påbörjad behandling) och återigen efter en månad. Nocdurna bör sättas ut om natriumnivån i serum sjunker under den nedre gränsen för det normala intervallet (se avsnitt 4.4). Fortsatt terapi ska noga övervägas hos äldre patienter där terapeutisk nytta inte visats efter 3 månader.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Nocdurna är kontraindicerat hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Nocdurna hos den pediatrika populationen för indikationen symptomatisk behandling av nokturi förenad med idiopatisk nattlig polyuri.

#### Administreringsätt

Nocdurna placeras under tungan. Tabletten behövs inte ta med vatten utan den löses upp sig själv under tungan.

Födointag kan minska intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga doser av desmopressin (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- Känd eller misstänkt nedsatt hjärtfunktion eller andra tillstånd förknippade med vätskeretention som kräver behandling med diuretika, inklusive sådana tillstånd i anamnesen
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- Känd hyponatremi
- Syndrom med störd antidiuretiskt hormon sekretion (SIADH)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

I synnerhet äldre patienter bör genomgå klinisk undersökning och utfrågning före behandling med Nocdurna eftersom nattlig polyuri kan vara ett symptom på hjärt-kärlsjukdom eller andra medicinska tillstånd förknippade med vätskeretention. Vid misstanke om sådana tillstånd rekommenderas inte behandling med desmopressin (se också avsnitt 4.3).

Vätskeintaget ska begränsas minst 1 timme före till 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till långdragen vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan varnande tecken och symptom (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper).

En ökad risk för hyponatremi föreligger hos äldre med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet. Hos patienter över 65 år bör natriumnivån i serum kontrolleras innan behandling inleds, den första veckan (4–8 dagar efter påbörjad behandling) och återigen efter en månad (se avsnitt 4.2).

Vid en dosnivå på 50 mikrogram kan kvinnor ha en ökad risk för hyponatremi jämfört med män (se avsnitt 5.1). Det är därför viktigt att de könsspecifika dosrekommendationerna följs.

Nocdurna bör sättas ut om natriumnivån i serum sjunker under den nedre gränsen för det normala intervallet.

Desmopressin ska användas med försiktighet hos patienter vid tillstånd med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans.

Behandling med desmopressin bör avbrytas och omvärderas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systeminfektioner, feber och gastroenterit).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iaktas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i serum vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera SIADH (hyperutsöndring av antidiuretiskt hormon), t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin, diuretika och karbamazepin samt vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen särskilt klorpropamid och vid samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat).

Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som får tiazider eller loopdiuretika för hypertoni eller andra medicinska tillstånd som inte förknippas med vätskeretention. Natriumkontroller krävs hos dessa patienter. Svår blåsdysfunktion och urivägsostruktion bör övervägas innan behandling påbörjas.

Försiktighet krävs vid cystisk fibros, hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, kronisk njursjukdom och preeklampsi.

Diagnosen nefrogen diabetes insipidus ska övervägas om minskning av natturinproduktion inte sker efter initiering av desmopressinbehandling.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter som får litium om maskering av tidig litium-inducerad nefrogen diabetes insipidus skulle inträffa vid administrering av desmopressin för en nokturi-indikation. Desmopressin rekommenderas inte till patienter som misstänks ha litium-inducerad nefrogen diabetes insipidus.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Farmakodynamiska interaktioner

Substanser som är kända för att inducera SIADH kan orsaka en ökad risk för vätskeretention/hyponatremi (t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin, diuretika och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid) (se avsnitt 4.4)).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och oxytocin kan potentiera den antidiuretiska effekten av desmopressin och kan inducera vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Litium kan minska den antidiuretiska effekten av desmopressin.

##### Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer efter oral administrering, vilket kan leda till en ökad risk för vätskeretention/hyponatremi. Ytterligare kan andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage ha samma effekt, detta har dock inte undersökts.



En standardiserad måltid med 27% fett minskade signifikant absorption av desmopressin tabletter (absorptionshastighet och -grad). Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet).

Födointag kan minska intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga orala doser av desmopressin tabletter.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal gravida kvinnor med blödningskomplikationer (n=216), visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Djurstudier avseende produktionstoxikologiska effekter har inte visat några kliniskt relevanta effekter på föräldradjur eller avkomma. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

##### Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar som fått höga doser desmopressin (300 µg intranasalt) visar att mängden desmopressin som kan överföras till barnet är avsevärt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Det anses därför inte nödvändigt att avsluta amning.

##### Fertilitet

Djurstudier med desmopressin har inte visat någon försämring av fertiliteten hos han- eller honråttor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Nocdurna har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på frekvensen rapporterade biverkningar i kliniska studier med Nocdurna på indikationen nokturi hos män (50 mikrogram; N=222) och kvinnor (25 mikrogram; N=219) var de vanligaste biverkningarna under behandlingen muntorrhet (13%), huvudvärk (3%), hyponatremi (3%) och yrsel (2%).

##### Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi förknippad med huvudvärk, illamående, kräkningar, minskat natrium i serum, viktökning, sjukdomskänsla, buksmärta, muskelkramper, yrsel, förvirring, nedsatt medvetandegrad och i allvarliga fall kramper och koma. Hyponatremi är en antidiuretisk effekt som uppstår av ökad reabsorption av vätska i renala tubuli och osmotisk plasmautspädning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nokturi utvecklade låga natriumnivåer i serum inom de första behandlingsdagarna eller efter dosökning. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt de försiktighetsåtgärder som anges i avsnitt 4.4. Kvinnor har en ökad risk för hyponatremi jämfört med män vilket kan bero på en ökad känslighet för vasopressin och dess analoger i renala tubuli. Denna risk minimeras genom lägre dosrekommendation till kvinnor. Risken för hyponatremi hos åldersgruppen över 65 år reduceras ytterligare genom övervakning natriumnivån i serum (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Lista över biverkningar

Nedanstående tabell 1 visar frekvensen av rapporterade biverkningar. Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

Tabell 1: Frekvens av rapporterade biverkningar (fas III-studier och rapporter efter marknadsföringen)

<b>MedDRA Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Metabolism och nutrition		Hyponatremi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	
Magtarmkanalen	Muntorrhet*	Illamående Diarré	Förstoppning Dyspepsi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem

\*Notera att i en del av de kliniska studierna tillfrågades patienterna särskilt om muntorrhet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Överdoser av Nocurna tabletter leder till en förlängd verkningsduration med ökad risk för vätskeretention och hyponatremi.

### Behandling

Trots att behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, kan följande generella rekommendationer ges: hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vid behov ska vätskerestriktion samt symptomatisk behandling påbörjas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger

ATC-kod: H01BA02

### Verkningsmekanism

Nocurna innehåller desmopressin som är en syntetisk analog till det naturliga antidiuretiska hormonet argininvasopressin (AVP). Desmopressin hämmar vasopressins antidiuretiska effekt genom att binda sig till V2-receptorer i renala tubuli, vilket orsakar reabsorption av vatten in i kroppen. Ytterligare minskar den

nattliga urinproduktionen till följd av denna reabsorption. På grund av de föreslagna låga könsspecifika doserna (25 mikrogram för kvinnor och 50 mikrogram för män) och den begränsade verkningsdurationen av Nocdurna, är den antidiuretiska verksamheten begränsad till den nattliga sömnperioden.

#### Farmakodynamisk effekt

I studien CS29 skilde den vikt-korrigerade dosen av Nocdurna som inducerade 50% maximalt uppnåelig läkemedelseffekt på nattlig urinvolym avsevärt mellan kvinnor och män. Det uppskattade exponeringsvärdet för män var 2,7 gånger (95% CI: 1,3–8,1) högre än värdet för kvinnor för att få en identisk dynamisk effekt, motsvarande högre desmopressinkänslighet hos kvinnor. Utvecklingen av hyponatremi är dosberoende. Kvinnor löper större risk än män för att utveckla hyponatremi. Incidensen av hyponatremi stiger med ökande ålder (se avsnitt 4.2 och 4.4).

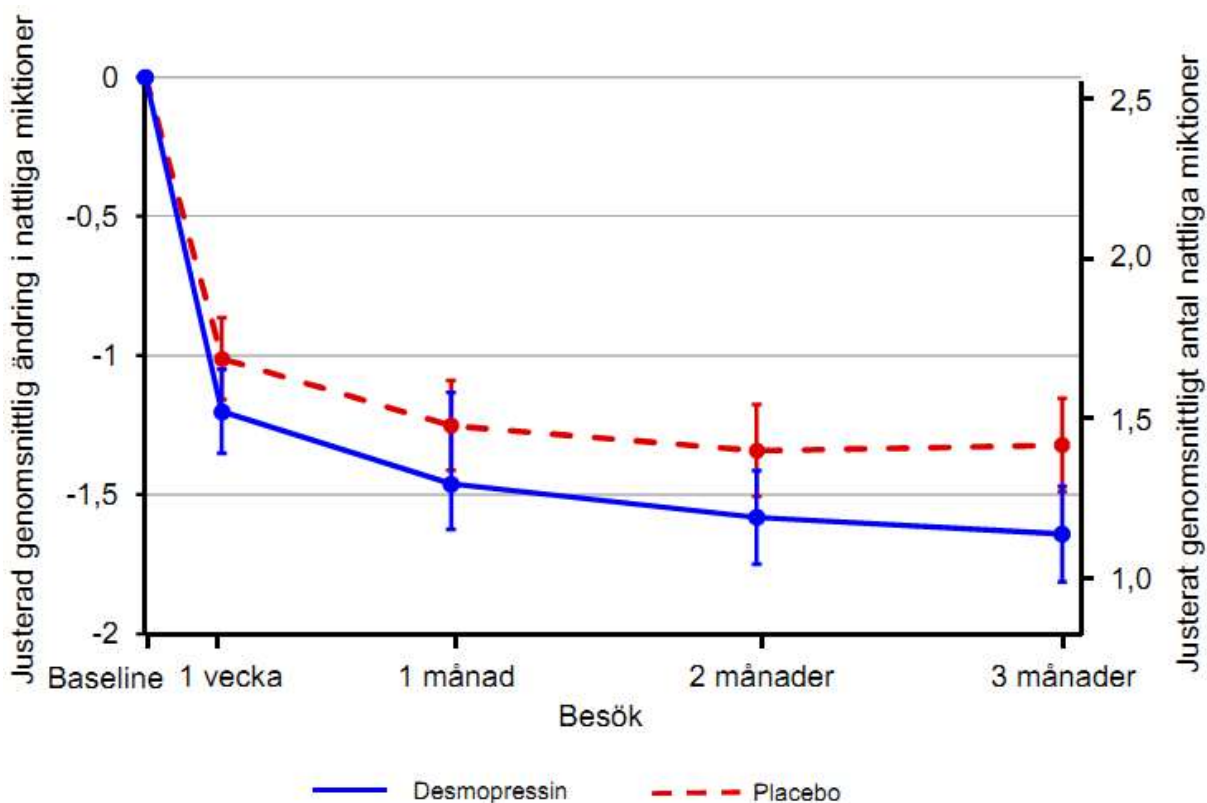
#### Klinisk effekt

Effekten av Nocdurna har visats i två randomiserade placebo-kontrollerade dubbelblinda studier hos 268 kvinnor (studie CS40, desmopressin frystorkade tabletter 25 mikrogram mot placebo) respektive 395 män (studie CS41, desmopressin frystorkade tabletter 50 mikrogram och 75 mikrogram mot placebo) med nokturi definierad som ett genomsnitt av  $\geq 2$  nattliga miktioner per natt och polyuri hos 90% av kvinnorna och 87% av männen.

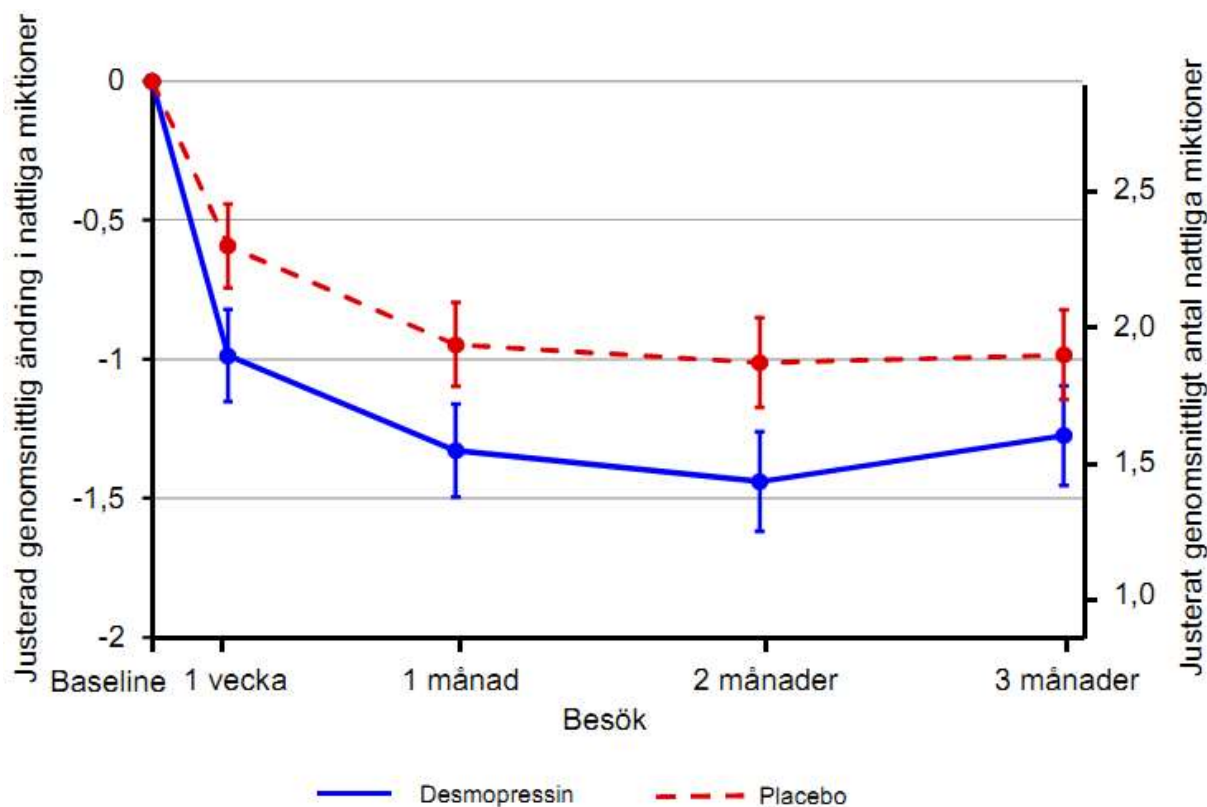
Båda studierna uppfyllde de 2 co-primära endpoints med statistiskt signifikant skillnad i desmopressins favör under 3-månadersperioden. Statistiskt signifikant minskning visades av det justerade genomsnittliga antalet nattliga miktioner från utgångsvärdet med 25 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter (-1,46) jämfört med placebo (-1,24) i studien med kvinnor ( $p=0,028$ ) (figur 1) och med 50 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter (-1,25) jämfört med placebo (-0,88) i studien med män ( $p=0,0003$ ) (figur 2). Proportionen försökspersoner med  $>33\%$  minskning av det genomsnittliga antalet nattliga miktioner (respondenter) ökade signifikant, nästan en dubbling. Oddskvoten för  $>33\%$  minskning med 25 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter jämfört med placebo var 1,85 ( $p=0,006$ ) i studien med kvinnor och oddskvoten för  $>33\%$  minskning med 50 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter jämfört med placebo var 1,98 ( $p=0,0009$ ) i studien med män.

För sekundära endpoints visades en ökning från utgångsvärdet till 3 månader i den första ostörda sömnperioden (FUSP)/tid till första miktionen med en behandlingskontrast på 49 minuter i studien med kvinnor och 39 minuter i studien med män. Statistiskt signifikant förbättring i livskvalitet visades med 25 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter (NQL totalpoäng 27,24) jämfört med placebo (21,90) ( $p=0,0226$ ) hos kvinnor och en förbättring med 50 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter (NQL totalpoäng 18,37) jämfört med placebo (13,88) ( $p=0,0385$ ) hos män. Det fanns ett starkt samband ( $p<0,0001$ ) i båda studierna mellan behandlingssvar (minskning av antalet nattliga miktioner och ökning av FUSP) och förbättringar i patienternas livskvalitet.

**Figur 1. Co-primär endpoint: Justerad genomsnittlig skillnad från utgångsvärdet för nattliga miktioner under 3 månaders behandling – (kvinnor, CS40 fullständigt analyset)**



**Figur 2. Co-primär endpoint: Justerad genomsnittlig skillnad från utgångsvärdet för nattliga miktioner under 3 månaders behandling – (män, CS41 fullständigt analyset)**



I en dubbelblind randomiserad klinisk studie undersöktes effekt och säkerhet av en kombinationsbehandling med desmopressin frystorkade tabletter och tolterodin depotkapslar för behandling av överaktiv blåsa med nocturi hos kvinnor, under en period på 3 månader. Fyrtionio försökspersoner exponerades för en kombination av 25 mikrogram Nocdurna (desmopressin frystorkade tabletter) och 4 mg tolterodin. Inga allvarliga biverkningar observerades i denna studie och säkerhetsprofilen för kombinationsbehandlingen liknade säkerhetsprofilen för 25 mikrogram Nocdurna. Effekten i form av minskning från utgångsvärdet i genomsnittligt antal nattliga miktionser under 3 månaders behandling var numerärt större i kombinationsbehandlingen jämfört med tolterodin monoterapigrupp (behandlingskontrast, -0.34 miktionser) i fullständigt analysset, och skillnaden uppnådde statistisk signifikans ( $p=0,049$ ) med en behandlingskontrast av -0.41 miktionser i per protokoll analysset.

#### Könsskillnader avseende effekt och säkerhet

I den kliniska studien [FE992026 CS029] analyserades dos-respons för Nocdurna hos kvinnor och män i doser från 10 till 100 mikrogram: Hos kvinnor fanns det ingen ytterligare vinst i farmakodynamisk effekt med doser högre än 25 mikrogram, vilket tyder på att dos-respons-platån var nådd med 25 mikrogram hos kvinnor. Hos män var minskningen av urinvolym större med 50 mikrogram men inte väsentligt större med 100 mikrogram. Doser upp till 50 mikrogram hos kvinnor gav inte ytterligare effekt men var förknippad med en 5-faldig ökning av risken för hyponatremi jämfört med män i åldersgruppen över 50 år ( $p=0,015$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för desmopressin efter sublingual administrering från tidigare dosfinnande studier av doser på 200, 400 och 800 mikrogram är 0,25% (CI 95%; 0,21–0,31%). Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Desmopressin visar doslinjäritet avseende AUC och  $C_{max}$  i intervallet 60–240 mikrogram. Biotillgängligheten har dock inte utvärderats av doser under 60 mikrogram.

### Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartment distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,3–0,5 l/kg.

### Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. *In vitro*-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet hos människa. Effekten av desmopressin på farmakokinetiken av andra läkemedel är sannolikt minimal på grund av dess brist på inhibering av cytokrom P450 läkemedelsmetaboliska system.

### Eliminering

Totalt clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Terminal halveringstid av desmopressin beräknas till 2,8 timmar. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad 52% (44–60%).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inget som tyder på icke-linjäritet i någon av de farmakokinetiska parametrarna för desmopressin.

## **Karaktäristik i särskilda patientgrupper**

### *Nedsatt njurfunktion*

Beroende av stadiet av nedsatt njurfunktion ökar AUC och halveringstid med svårighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Desmopressin är kontraindicerat hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min).

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar för olika grader av nedsatt njurfunktion. Data från studien CS001.

	Kreatininclearance	Njurfunktion	AUC (h * pg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Friska	>80 ml/min	Normal	186	2,8
Mild	50–80 ml/min	Lätt nedsatt	281	4,0
Måttlig	30–49 ml/min	Måttligt nedsatt	453	6,7
Svår	5–29 ml/min	Svårt nedsatt	682	8,7

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga studier avseende farmakokinetiken av desmopressin har utförts i denna population.

Det är osannolikt att desmopressin skulle interagera med läkemedel som påverkar metaboliseringen i levern, eftersom desmopressin inte uppvisar signifikant levermetabolism i *in vitro*-studier med mikrosomer från människa.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Carcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin

Mannitol (E 421)

Citronsyra, vattenfri

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

4 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Enstaka tablett används omedelbart efter öppnandet av respektive blister.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerad blisterförpackning i en pappkartong.

Blistrets underfolie och ovanfolie: flera lager laminat av PVC/OPA/aluminium/OPA/PVC, värmeförseglingen: lack/aluminium/PET/papper.

Förpackningsstorlek

10x1, 30x1, 90x1 eller 100x1 frystorkade tablettor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ferring Lääkkeet Oy  
PB 23  
02241 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mikrog: 33361  
50 mikrog: 33362

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21.4.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.8.2019