

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS 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, diameter ca 12 mm, präglad med 25 på ena sidan.

Nocdurna 50 mikrogram:

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Kvinnor: 25 mikrogram dagligen sublinguallt utan vatten en timme före sänggåendet.
- Män: 50 mikrogram dagligen sublinguallt utan vatten en timme före sänggåendet.

Dosökning rekommenderas inte hos äldre patienter ≥ 65 år.

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

Om tecken på vätskeretention/hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer bör behandlingen avbrytas och omvärderas. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga och natriumnivåerna i serum ska kontrolleras när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4.

Nocdurna bör sättas ut om natriumnivån i plasma sjunker under den nedre gränsen för det normala intervallet (135 mmol/l).

Särskilda populationer

Äldre patienter (65 år och äldre)

Äldre patienter riskerar att utveckla hyponatremi vid desmopressinbehandling och kan också ha nedsatt njurfunktion.

Försiktighet bör därför iakttas 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 plasma 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).

Pediatrik population

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

Administreringsätt

Nocdurna placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

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 (dygnsurinvolymer över 40 ml/kg)
- Känd eller misstänkt nedsatt hjärtfunktion eller andra tillstånd förknippade med vätskeretention som kan kontrolleras med diuretika, inklusive sådana tillstånd i anamnesen
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- Känd hyponatremi
- Syndrom med störd ADH 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.

Vätskeintaget ska begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vätskeretention och/eller hyponatremi (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 plasma 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 plasma 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 iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin, diuretika och karbamazepin samt vissa antidiabetika i sulfonureidgruppen särskilt klorpropamid och vid samtidig behandling med NSAID-preparat.

Särskild försiktighet bör iakttas 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 iakttas 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, SSRI, klorpromazin, diuretika och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid) (se avsnitt 4.4).

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.

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. Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt, detta har dock inte undersökts.

En standardiserad måltid med 27% fett minskade signifikant absorptionsgrad och absorptionshastighet av desmopressin tabletter. 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Försiktighet bör iakttas 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 har inte visat några kliniskt relevanta effekter på föräldradjur eller avkomma. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacent 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 nocturi 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 som kan orsaka huvudvärk, illamående, kräkningar, minskat natrium i plasma, 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 nocturi utvecklade låga natriumnivåer i plasma 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 av natriumnivån i plasma (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Lista över biverkningar

Nedanstående tabell 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)

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Metabolism och nutrition		Hyponatremi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	
	Muntorrhet*	Illamående	Förstoppning

Magtarmkanalen		Diarré	Dyspepsi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem

**NB! 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges: Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen, vätskerestriktion och vid behov symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01B A02

Verkningsmekanism

Nocdurna innehåller desmopressin, en syntetisk analog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin (AVP). Desmopressin hämmar vasopressins antidiuretiska effekt och orsakar reabsorption av vatten in i kroppen genom bindning till V2 -receptorer i renala tubuli. Denna reabsorption minskar i sin tur nattlig urinproduktion. 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 urinvolymer 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).

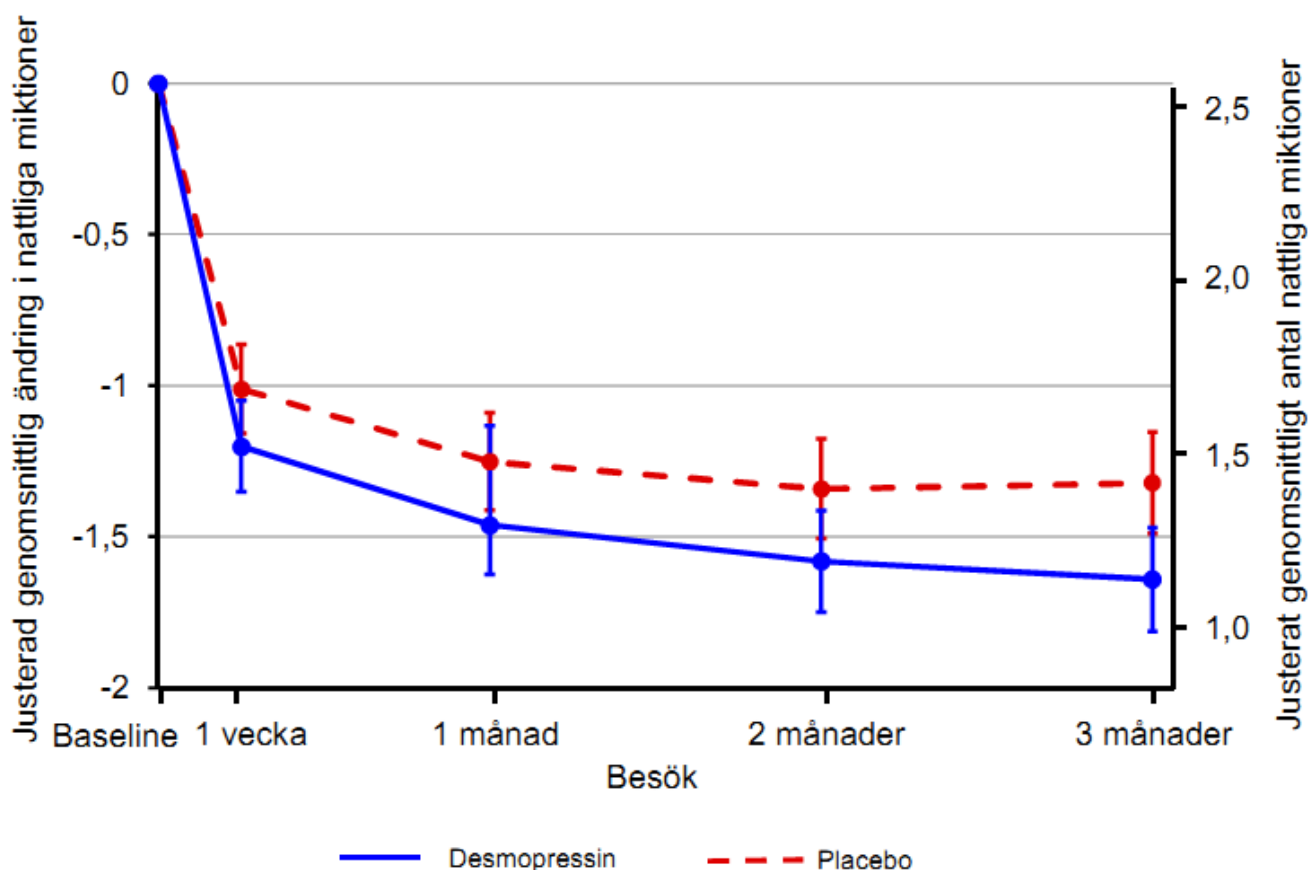
Klinisk effekt

Effekten av Nocdurna har visats i två randomiserade dubbelblinda placebo-kontrollerade 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 nocturi definierad som ett genomsnitt av ≥ 2 nattliga miktationer per natt och polyuri hos 90% av kvinnorna och 87% av männen.

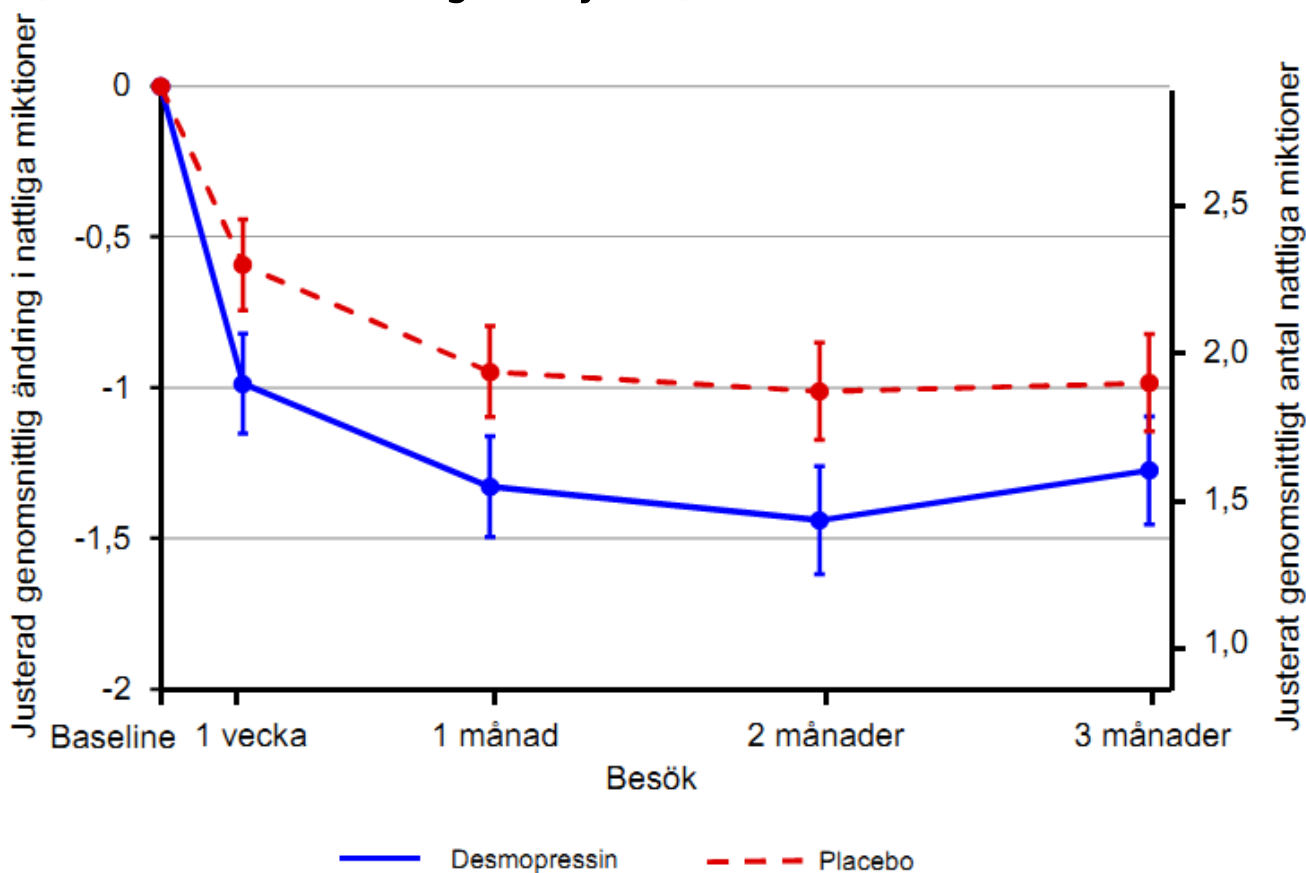
Båda studierna uppfyllde de 2 co-primära endpoints med statistiskt signifikant skillnad i desmopressins favör under 3-månadersperioden. Statistisk signifikant minskning visades av det justerade genomsnittliga antalet nattliga miktationer från utgångsvärdet med 25 mikrogram desmopressin frystorkade tabletter (-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 miktationer (respondenter) ökade signifikant, nästan en dubblering. 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 miktationer och ökning av FUSP) och förbättringar i patienternas livskvalitet.

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



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



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 urinvolymer 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%, med en 95% konfidensintervall på 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

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

Tabell 2: Farmakokinetiska parametrar för olika grader av nedsatt njurfunktion. Data från CS001.

		Njurfunktion		t_{1/2} (h)
--	--	---------------------	--	----------------------------

	Kreatininclearance		AUC (h x pg/ml)	
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 har utförts i denna population.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter 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). Används omedelbart efter öppnandet av respektive blister.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade blisterkartor med enhetsdoser förpackade i en pappkartong. Bistrets underfolie och ovanfolie består av flera lager laminat av PVC/OPA/aluminium/OPA/PVC och värmeförseglingen består av lack/aluminium/PET/papper.

Förpackningsstorlek

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB

Box 4041

203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nocdurna 25 mikrogram frystorkade tablett 52905

Nocdurna 50 mikrogram frystorkade tablett 52906

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-06-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-06-16