

PRODUKTRESUMÉ

for

Nocutil, tabletter

0. D.SP.NR.
22992

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Nocutil

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nocutil 0,1 mg tabletter:

Hver tablet indeholder 0,1 mg desmopressinacetat svarende til 0,089 mg desmopressin.

Nocutil 0,2 mg tabletter:

Hver tablet indeholder 0,2 mg desmopressinacetat svarende til 0,178 mg desmopressin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Nocutil 0,1 mg tabletter: Hver tablet indeholder 60 mg lactosemonohydrat.

Nocutil 0,2 mg tabletter: Hver tablet indeholder 120 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Tablet

Ikke filmovertrukket, hvid, rund, konveks tablet med delekærv på én side.

Delekærven er der, for at tableten kan deles, så den er nemmere at sluge i

undtagelsestilfælde, ikke for at kunne dosere to halve tabletter. Begge halve tabletter skal tages som én dosis.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til behandling af primær enuresis nocturna (hos børn over 5 år) efter udelukkelse af organiske årsager og hvis andre ikke-farmaceutiske behandlinger er utilstrækkelige.

Til behandling af vasopressin-følsom central diabetes insipidus.

Til behandling af nykturi hos voksne i forbindelse med natlig polyuri hos voksne, dvs. at natlig urinproduktion overskrider funktionel blærekapacitet.

Nocutil er indiceret til voksne og børn i alderen 5 år og ældre.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

Dosis af desmopressintabletterne skal justeres individuelt.
Desmopressin bør altid tages på samme tidspunkt i forhold til måltider, da mad medfører reduceret absorption (se pkt. 4.5).

Enuresis nocturna (over 5 år):

0,2 mg ved sengetid er en egnet initialdosis. Dosis kan forøges til op til 0,4 mg hvis den lavere dosis ikke er tilstrækkeligt effektiv.

Virningen kan forstærkes ved begrænset væskeindtag før sengetid (se pkt. 4.4).

Hvis der viser sig tegn eller symptomer på vandretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald), skal behandlingen afbrydes, indtil patienten er kommet sig fuldstændig. Hvis behandlingen genoptages, er streng væskerestriktion nødvendig (se pkt. 4.4).

Behovet for fortsat behandling bør revurderes senest efter 3 måneder ved at undlade behandling i en periode på mindst 1 uge.

Diabetes insipidus:

0,1 mg tre gange daglig er en egnet initialdosis hos voksne og børn. Doseringsprogrammet bør derefter justeres i henhold til patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den daglige dosis varierer fra 0,2 til 1,2 mg. Vedligeholdelsesdosis hos de fleste patienter er 0,1-0,2 mg tre gange daglig. Hvis der optræder tegn på vandretention/hyponatriæmi, bør behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil patienten har kommet sig, og dosis bør justeres i overensstemmelse hermed.

Nykturi:

Den anbefalede initialdosis er 0,1 mg ved sengetid. Hvis denne dosis ikke er tilstrækkeligt effektiv efter én uge, kan den øges til 0,2 mg og derefter til 0,4 mg med ugentlige dosisøgninger. Væskerestriktion bør iagttages.

Hvis passende klinisk virkning ikke opnås inden for 4 uger med ugentlige dosisøgninger, bør behandlingen afbrydes.

Tilgængelige kliniske data er begrænset til en behandlingsvarighed på 12 måneder. Behovet for fortsat behandling bør dog kontrolleres regelmæssigt.

For at fastslå natlig polyuri, bør nykturi-patienter notere tiden og mængden af hver vandladning i en tabel i mindst to dage før påbegyndelse af behandlingen. En natlig urinproduktion, som overstiger den funktionelle blærekapacitet eller overstiger 1/3 af døgnurinvolumen betragtes som polyuri.

Behandling af ældre patienter skal overvåges hyppigt på grund af en højere risiko for at udvikle hyponatriæmi. Hvis behandling af denne patientgruppe overvejes, bør serumnatriumkoncentrationerne måles inden behandlingens påbegyndelse og 3 dage efter indgivelse af initialdosis samt efter hver dosisøgning. Ligeledes bør serumnatriumkoncentrationer også måles efter 2 og 4 måneders behandling.

Hvis tegn eller symptomer på vandretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald) forekommer, skal behandlingen med desmopressin afbrydes indtil patienten er kommet sig fuldstændigt. Når

behandlingen genoptages, er streng væskerestriktion og hyppig kontrol af serumnatrium nødvendig (se pkt. 4.4).

Delekærven i tabletterne muliggør deling af tabletterne før administration for at lette synkning. Deling af tabletterne giver ikke med sikkerhed en præcis "halv" dosis.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- neurologisk sygdom og demens
- primær og psykogen polydipsi eller polydipsi hos alkoholikere
- hjerteinsufficiens og andre tilstande, der kræver diuretisk behandling
- hyponatriæmi eller disposition over for hyponatriæmi
- moderat til alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance under 50 ml/min)
- SIADH, en tilstand med uhensigtsmæssig høj ADH produktion.

Desmopressintabletter er ikke indiceret til brug til spædbørn eller små børn (under 5 år).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med desmopressin uden samtidig begrænsning af væskeindtagelse kan medføre væskeretention og hyponatriæmi ledsaget af symptomer så som vægtøgning, hovedpine, kvalme og ødem. I alvorlige tilfælde kan der forekomme cerebralt ødem, kramper og koma.

Hos patienter med tranginkontinens, organiske årsager med en øget vandladningshyppighed eller nykturi (f.eks. benign prostata hyperplasi (BPH), urinvejsinfektion, blæresten/tumorer, funktionsforstyrrelse af blæremuskel), polydipsi og utilstrækkeligt kontrolleret diabetes mellitus, skal den specifikke årsag til problemerne primært behandles eller udelukkes.

Forsigtighed skal udvises i tilfælde af cystisk fibrose, koronar hjertesygdom, hypertension, kronisk nyresygdom og svangerskabsforgiftning.

Foranstaltninger for at undgå hyponatriæmi, herunder nøje opmærksomhed på væskerestriktion og hyppig monitorering af serumnatrium, skal tages i tilfælde af samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at inducere SIADH, en tilstand med uhensigtsmæssig høj ADH-produktion, f.eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoningeoptyagelseshæmmere, chlorpromazin, carbamazepin og i tilfælde af samtidig behandling med NSAID'er (se pkt. 4.5).

Ved anvendelse til kontrol af primær enuresis nocturna, bør desmopressin kun anvendes til patienter med normalt blodtryk.

Ældre patienter og patienter med lave serumnatriumkoncentrationer har en forhøjet risiko for at udvikle hyponatriæmi.

Patienter og deres forældre bør opfordres til at undgå unødvendig væskeindtagelse (også under svømning) og at afbryde desmopressinbehandling i en periode med opkastning, diarré, systemisk infektion og feber, indtil væskebalancen er normal. Risikoen for kramper forårsaget af hyponatriæmi kan også minimeres ved at overholde de anbefalede begyndelsesdoser og ved at undgå samtidig anvendelse af stoffer, der øger sekretion af vasopressin (se pkt. 4.5).

Som foranstaltning for at forebygge hyperhydrering og hyponatriæmi, bør væskeindtagelse reduceres, især hos meget unge samt ældre patienter, med tilstande karakteriseret ved væske- og elektrolytforstyrrelser og øget intrakranielt tryk.

Under behandling af enuresis nocturna og nykturi bør væskeindtagelse begrænses til et minimum og kun for at slukke tørsten fra 1 time før indtil næste morgen (mindst 8 timer) efter indgivelse.

Væskeretention kan kontrolleres ved vejning af patienten eller ved måling af plasmanatrium eller osmolalitet. En øgning i kropsvægt kan skyldes en overdosering eller hyppigere øget væskeindtagelse.

Lægemidlet indeholder lactose.

Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indometacin (og andre NSAID'er) og oxytocin kan forstærke den antidiuretiske virkning af desmopressin og kan inducere vandretention og hyponatriæmi.

Stoffer, som er kendt for at frigøre antidiuretisk hormon, f. eks. tricykliske antidepressiva, selektive serotoninoptagelseshæmmere, chlorpromazin og carbamazepin kan forårsage en additiv antidiuretisk virkning og øge risikoen for væskeretention og/eller hyponatriæmi. Samtidig behandling med loperamid kan resultere i en tre gange forhøjelse af desmopressinplasmakoncentration, som kan medføre øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi. Andre farmaceutiske præparater, som forsinker peristaltikken kan have samme virkning. Dette er dog ikke undersøgt.

Glibenclamid og lithium kan mindske den antidiuretiske virkning.

Samtidig administration af dimeticon kan medføre en nedsat absorption af desmopressin.

Ved samtidig anvendelse af hypo- eller hypertensive lægemidler, skal blodtrykket, plasmanatriumkoncentrationer og urinudskillelse kontrolleres.

En interaktion mellem desmopressin og lægemidler, der påvirker levermetabolismen, er ikke sandsynlig, da det er blevet vist, at desmopressin ikke undergår betydelig levermetabolisme i *in-vitro* undersøgelser med humane mikrosomer. Der er dog ikke udført formelle *in-vivo* interaktionsundersøgelser.

Et standard måltid med 27 % fedt administreret samtidigt eller 1,5 time før administration af desmopressin nedsatte signifikant absorptionen (hastighed og omfang) af desmopressin med 40 %. Der blev ikke observeret nogen signifikant virkning med hensyn til farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Hos nogle patienter kan det dog ikke udelukkes, at den antidiuretiske virkning ændres ved samtidig fødeindtagelse (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Desmopressintabletter bør gives med forsigtighed i løbet af graviditeten.

Det anbefales at kontrollere blodtrykket på grund af den forhøjede risiko for svangerskabsforgiftning.

Data fra et begrænset antal (n=53) eksponerede graviditeter hos kvinder med diabetes insipidus indikerer ingen bivirkninger af desmopressin på graviditet eller helbredet af fostret/det nyfødte barn. Der har været sjældne rapporter om misdannelser hos børn født af mødre, der blev behandlet for diabetes insipidus i løbet af graviditeten. Indtil nu foreligger der ingen andre relevante epidemiologiske data. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Amning

Resultater fra undersøgelser af modermælk fra mødre, som fik høje desmopressindoser (300 µg intranasalt) viste, at desmopressin udskilles i brystmælk, men desmopressinmængden, som kan overføres til barnet er lavere end den mængde, der er nødvendig for at påvirke diuresen. Desmopressin kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen undersøgelser på fertilitet rådighed.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Nogle bivirkninger (f.eks. svimmelhed, hovedpine, se pkt. 4.8) kan dog påvirke koncentrationsevnen og reaktionshastigheden og kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Behandling uden samtidig reduktion af væskeindtagelsen kan føre til vandretention/hyponatriæmi med eller uden medfølgende advarselstegn og -symptomer (hovedpine, kvalme/opkastning, cerebralt ødem, nedsat serumnatrium, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald).

Enuresis nocturna og diabetes insipidus

Immunsystemet	Meget sjælden (<1/10.000)	Allergisk hudreaktion, generel overfølsomhedsreaktion
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden (<1/10.000)	Hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser	Meget sjælden (<1/10.000)	Følelsesforstyrrelser (hos børn)
Nervesystemet	Almindelig (>1/100, <1/10)	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig (>1/100, <1/10)	Mavesmerter, kvalme

Disse bivirkninger, undtaget allergiske reaktioner, kan forhindres eller forsvinder, når desmopressindosis reduceres.

Nykturi

Metabolisme og ernæring	Almindelig (>1/100, <1/10)	Hyponatriæmi
Nervesystemet	Almindelig (>1/100, <1/10)	Hovedpine, svimmelhed
Hjerte	Almindelig (>1/100, <1/10)	Perifert ødem
Mave-tarm-kanalen	Almindelig (>1/100, <1/10)	Kvalme, vægtøgning, mavesmerter, mundtørhed
Nyrer og urinveje	Almindelig (>1/100, <1/10)	Hyppig vandladning

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*.

4.9 Overdosering

En overdosering øger risikoen for en hyperhydrering. Derfor kan der forventes symptomer såsom vægtøgning, let hypertension, takykardi, rødme, hovedpine, kramper, kvalme, abdominale kramper og i alvorlige tilfælde cerebralt ødem, generaliserede krampeanfald og koma.

Behandling skal afbrydes og væskeindtagelsen begrænses, indtil serumnatriumkoncentration er normaliseret. Derefter skal dosis reduceres.

Selvom behandling for hyponatriæmi bør være individuel, kan de følgende generelle anbefalinger gives:

I tilfælde af massiv overdosering med risiko for vandintoksikation bør administrationen af et saluretikum som f.eks. furosemid overvejes.

Alle tilfælde af mistænkt cerebralt ødem kræver hurtig indlæggelse på intensivafdeling.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiuretika

ATC-kode: H 01 BA 02 – Vasopressin og analoger

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Desmopressin er et syntetisk polypeptid, der er en strukturanalog til det naturlige hypofysebaglaphormon argininvasopressin. Det har en betydelig længere antidiuretisk virkning, hvorimod uteroton og vasopressorvirkning er ekstremt lav.

Virkingen ses inden for 1 time efter applikation og vedvarer 6-14 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den absolutte biotilgængelighed af oralt administreret desmopressin varierer fra 0,08 % til 0,16 %. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration opnås indenfor 2 timer.

Fordelingsvolumen er 0,2-0,37 l/kg. Desmopressin passerer ikke blodhjernebarrieren. Den orale terminale halveringstid varierer fra 2 til 3 timer.

Desmopressin udviser en moderat til høj variation i biotilgængelighed både intra- og interindividuel. Samtidig fødeindtagelse nedsætter hastigheden og graden af absorptionen med ca. 40 %.

In-vitro studier med humane mikrosomer har vist, at der ikke metaboliseres signifikante mængder af desmopressin i leveren. Det er derfor ikke sandsynligt, at desmopressin metaboliseres i leveren *in-vivo*.

Ca. 45 % af en intravenøs injektion af desmopressin genfindes i urinen inden for 24 timer.

Der er ikke observeret kønsspecifikke forskelle med hensyn til desmopressins farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske virkninger, f.eks. nefrotoksicitet blev kun set efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Studier vedrørende karcinogenicitet og mutagenicitet (undtaget én negativ Ames-Test) foreligger ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Kartoffelstivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C
Opbevares i den originale yderpakning. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

En 30 ml HDPE-beholder med forseglede, børnesikret twist-off låg af polypropylen (PP) med silica gel som tørremiddel.
Hver flaske indeholder 15 (28, 30, 60, 90 eller 100) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbichl 13
6391 Fieberbrunn
Østrig

Repræsentant

medac
Box 120
SE-43223 Varberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

0,1 mg: 38206
0,2 mg: 38207

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. januar 2006
Dato for seneste fornyelse: 17. november 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. februar 2014