PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nocutil 0,1 mg tabletter
Nocutil 0,2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nocutil 0,1 mg tabletter
En tablett innehåller 0,1 mg desmopressinacetat motsvarande 0,089 mg desmopressin.
Nocutil 0,2 mg tabletter
En tablett innehåller 0,2 mg desmopressinacetat motsvarande 0,178 mg desmopressin.

Hjälpämne med känd effekt:
Nocutil 0,1 mg tabletter: En tablett innehåller 60 mg laktosmonohydrat.
Nocutil 0,2 mg tabletter: En tablett innehåller 120 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Odragerade, vita, runda, konvexa tabletter med skåra på den ena sidan.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.
De två halvorna utgör tillsammans en dos.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandlig av primär nattlig enures (hos barn över 5 år) efter att organiska orsaker uteslutits och om andra, icke-farmakologiska behandlingsåtgärder har misslyckats.
För behandling av vasopressinkänslig central diabetes insipidus.
För symtomatisk behandling av nokturi med samtidig nattlig polyuri hos vuxna, dvs nattlig urinproduktion som överstiger den funktionella kapaciteten hos urinblåsan.

Nocutil tabletter är avsedda för vuxna och barn i åldern 5 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Central diabetes insipidus
För vuxna och barn är den vanliga initialdosen 0,1 mg 3 gånger per dag, vilket sedan anpassas efter patientens svar. För flertalet patienter är den optimala dosen 0,1-0,2 mg 3 gånger per dag. I enstaka fall har doser upp till 1,2 mg varit nödvändiga.

Primär nattlig enures
Dosen ska justeras på individuell basis. Den sträcker sig från 0,1 till 0,4 mg. Initialdosen hos barn över 5 år samt vuxna är 0,2 mg 1-2 timmar före sänggående. Effekten förstärks genom att begränsa vätskeintaget före sänggåendet.

Vid uteblivet svar med den lägsta dosen rekommenderas att öka dosen med hjälp av följande schema: Starta med 0,2 mg i 1 vecka och, om sängvätningen fortsätter, öka då till 0,4 mg (= justeringsfas). Bedömning av fortsatt behandling bör göras senast efter tre månader genom minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nokturi
För patienter med nokturi ska en urinproduktionsdagbok för att diagnostisera nattlig polyuri föras i minst 2 dygn innan behandlingen påbörjas. Nattlig polyuri definieras som nattlig urinproduktion som överstiger den funktionella blåskapaciteten eller som överstiger en tredjedel av urinvolymen som produceras under ett dygn.
För nocturipatienter bör en urinproduktionsdagbok för att diagnostisera nattlig polyuri föras i minst 2 dagar och nätter innan behandlingen påbörjas.
Rekommenderad initialdos är 0,1 mg taget på kvällen före sänggående. Om denna dos inte ger önskad effekt efter 1 vecka, kan den ökas till 0,2 mg och sedan ökas på nytt efter ytterligare en vecka till 0,4 mg. Ett minskat vätskeintaget ska iakttas.

Om tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dosökning, skall behandlingen avbrytas.

Äldre patienter
Det är inte rekommenderat att påbörja behandling hos patienter som är över 65 år. Om läkaren ändå beslutar att inleda behandling med desmopressin hos dessa patienter ska natriumhalter i serum bestämmas innan behandlingen påbörjas, 3 dagar efter administrering av initialdosen samt efter varje dosökning. Natriumnivåer i serum ska också bestämmas efter 2 respektive 4 månaders behandling.

Nedsatt njurfunktion
Se avsnitt 4.3.
Eliminering av desmopressin är fördröjd hos patienter med nedsatt njurfunktion varför lägre doser krävs.

Nedsatt leverfunktion
Se avsnitt 4.5.

Pediatrisk population
Nocutil är avsett för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och, för indikationsspecifik information, se ovan). Rekommenderad dos till barn och ungdomar är densamma som för vuxna.

<u>Administreringssätt</u>
För oral användning.
Skåran på tabletten gör det möjligt att dela tabletterna innan administrering för att underlätta sväljandet. Att dela tabletterna ger inte alltid en exakt halv dos.

Effekt av mat: Födointag kan reducera den antidiuretiska effektens intensitet och verkningstid av desmopressin i låg dos (se avsnitt 4.5).

Om tecken och symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och, i allvarliga fall, kramper) förekommer måste behandlingen avbrytas tills patienten har återhämtat sig helt. När behandlingen återupptas måste patienten följa kravet att reducera vätskeintaget och att med täta mellanrum kontrollera natriumnivåer i serum, se avsnitt 4.4.

Behandlingen ska avbrytas om den kliniska effekten är otillräcklig inom 4 veckor efter den motsvarande dostitreringen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Habituell eller psykogen polydipsi (med urinproduktion på över 40 ml/kg/dygn).
- Bekräftad eller misstänkt hjärtsvikt eller andra tillstånd som kräver diuretikabehandling
- Preexisterande hyponatremi.
- Syndrom med inadekvat ADH-sekretion (SIADH).
- Diuretikabehandling.
- Måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min).
- Von Villebrands sjukdom (subtyp IIb)
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar
Desmopressin är inte effektivt mot nefrogen diabetes insipidus. Organiska orsaker till nokturi måste uteslutas innan behandling påbörjas.
Särskilt hos mycket unga och äldre patienter, samt hos patienter med intrakraniell hypertoni, ska försiktighetsåtgärder mot övervätskning iakttas; vattenförgiftning och hyponatremi kan undvikas genom ett reducerat vätskeintag.
Om patienter med nattlig enures eller nokturi har en allmän sjukdom som medför kräkningar och diarré, avbryt användning av desmopressin tills vätskebalansen har normaliserats.
Endast patienter med normalt blodtryck kan behandlas med desmopressin mot nattenures.
Vätskeretention kan övervakas genom att kontrollera vikten eller genom att mäta natriumnivåer i plasma eller plasmaosmolalitet.

Vid behandling av nattlig enures och nokturi ska intag av stora vätskemängder undvikas under 1 timme före dosintag samt 6-8 timmar efter dosintag. Intag av vätska är endast tillåtet för att släcka törst. Om behandlingen tas utan samtidig begräsning av vätskeintaget kan detta resultera i vätskeretention och/eller hyponatremi, vilket kan åtföljas av varningstecken och symtom såsom huvudvärk, illamående/kräkningar samt viktuppgång. I allvarliga fall kan det leda till cerebralt ödem, ibland förknippat med kramper och/eller sänkt medvetandegrad eller till och med medvetslöshet. Alla patienter eller - om tillämpligt - deras föräldrar eller vårdnadshavare ska noga instrueras att rätta sig efter det begränsade vätskeintaget.

Försiktighet
Försiktighetsåtgärder för att undvika hyponatremi ska iakttas i följande fall:
- Rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom vid systemiska infektioner, feber och SIADH)
- Tillstånd som kräver samtidig behandling med diuretika.
- Samtidig behandling med substanser som man vet orsakar SIADH, t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat), klorpromazin och karbamazepin.
- Samtidig behandling med NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller loperamid.

Nocutil för indikationen primär nattlig enures ska endast användas hos de patienter vars nattliga urinvolym som produceras är stor och överstiger den nuvarande blåskapaciteten (för dagbok över producerad urinvolym).

Barn ska ta desmopressintabletter under överinseende av en vuxen.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Nocutil ska användas med försiktighet till patienter med cystisk fibros och preeklampsi. Hos patienter med hjärtsvikt, högt blodtryck eller kronisk njursvikt måste biverkningarna som anges i avsnitt 4.8 beaktas.

Angina pectoris kan förekomma hos patienter med koronarskleros

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antidiuretiska effekten av desmopressin kan förkortas av glibenklamid och litium, och förlängas med klofibrat och oxytocin.
Samtidig administrering av indometacin kan förstärka effekten men kan inte förlänga verkningstiden.
Substanser som är kända för att orsaka SIADH, t.ex. tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat), klorpromazin och karbamazepin samt diabetesläkemedel av typen sulfonureider, särskilt kloropropamid, kan orsaka additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention och/eller hyponatremi (se avsnitt 4.4)

NSAID-preparat kan orsaka vätskeretention och hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av plasmakoncentrationerna av desmopressin, vilket kan leda till en ökad risk för vätskeretention och/eller hyponatremi.
Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt.

Samtidig behandling med dimetikon kan resultera i minskad absorption av desmopressin.

Även om Nocutils pressoraktivitet är nästan obefintlig ska användning av höga doser tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodtrycket endast ske under noggrann kontroll av blodtryck, natriumnivåer i plasma och urinutsöndring.

Det är osannolikt att desmopressin interagerar med läkemedel som påverkar dess levermetabolism, eftersom *in vitro*-studier med humana mikrosomer har visat att desmopressin inte metaboliseras i signifikant utsträckning i levern. Formella interaktionsstudier *in vivo* har emellertid inte utförts.

Samtidigt födointag minskar hastigheten och graden av absorption av Nocutil tabletter med 40 %. Med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet) observerades dock ingen signifikant effekt. Desmopressin kan därför tas med föda, om så önskas.
Hos vissa patienter kan det dock inte uteslutas att den antidiuretiska effekten kan ändras vid samtidigt födointag (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

<u>Graviditet</u>
Data från ett begränsat antal (n = 53) gravida kvinnor med diabetes insipidus, tyder inte på skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa.
Hittills saknas andra epidemiologiska data av betydelse. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av gravida kvinnor. Det rekommenderas att kontrollera blodtryck under graviditet på grund av en möjlig ökad risk för preeklampsi.

<u>Amning</u>
Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar som erhållit höga doser desmopressin (300 µg intranasalt), visar att desmopressin utsöndras i modersmjölk, men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är signifikant lägre än den mängd som är nödvändig för att påverka diuresen.

Nocutil kan användas under amning.

<u>Fertilitet</u>
Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på nuvarande erfarenhet påverkar desmopressin i allmänhet inte koncentrationsförmågan eller reaktionstiden. Patienter kan dock få biverkningar som påverkar reaktionstiden och som försämrar förmågan framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:
Den allvarligaste biverkningen av desmopressin är hyponatremi, vilket kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, fallolyckor och, i allvarliga fall, kramper och koma. Hos flertalet vuxna som behandlades för nokturi och som utvecklade hyponatremi förekom låga serumnatriumvärden tre dagar efter administrering. Hos vuxna ökar risken för hyponatremi med stigande dos desmopressin. Kvinnor löper högre risk för att utveckla hyponatremi.

I sällsynta fall kan tillfällig huvudvärk, illamående och lindriga bukkramper förekomma. Dessa symtom har även ett samband med vätskeintag och försvinner vanligtvis efter en dosminskning.

Följande biverkningar av desmopressin har observerats:

Vuxna:
Tabell baserad på biverkningsfrekvens i kliniska prövningar med oralt desmopressin som genomförts med vuxna för behandling av nokturi (n = 1557) tillsammans med biverkningar rapporterade efter godkännande för samtliga indikationer för vuxna (däribland central diabetes insipidus). Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Organsystem enligt MedDRA	**Mycket vanliga** (≥ 1/10)	**Vanliga** (≥ 1/100, <1/10)	**Mindre vanliga** (≥ 1/1 000, < 1/100)	**Sällsynta** (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun-systemet	-	-	-	allergiska reaktioner och överkänslig-hetsreaktioner (t.ex. klåda, exantem, feber, bronkospasm, anafylaxi)	anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	-	hyponatremi	-	-	uttorkning, hypernatremi**
Psykiska störningar	-	-	sömnlöshet	förvirring*	-
Centrala och perifera nerv-systemet	huvudvärk	yrsel	somnolens, parestesi	-	kramper*, asteni**, koma*
Ögon	-	-	synstörningar	-	-
Öron och balansorgan	-	-	vertigo	-	-
Hjärtat	-	-	palpitationer	-	-
Blodkärl	-	hypertension	ortostatisk hypotoni	-	-

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	-	-	dyspné	-	-
Magtarm-kanalen	-	illamående*, buksmärta*, diarré, förstoppning, kräkningar*	dyspepsi, flatulens, uppsvälld buk, bukdistension	-	-
Hud och subkutan vävnad	-	-	svettning, klåda, hudutslag, nässelutslag	-	-
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	-	-	Muskelkramper, myalgi	-	-
Njurar och urinvägar	-	Symtom i urinblåsa och urinrör	-	-	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre-ringsstället	-	ödem, trötthet	Sjukdoms-känsla, bröstsmärtor, influensa-liknande symtom	-	-
Undersökningar	-	-	viktökning*, förhöjda lever-enzymer, hypo-kalemi	-	-

* hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, försämrat minne, fallolyckor, kramper och koma
** Endast observerad för indikationen diabetes insipidus

Pediatrisk population
Tabell baserad på biverkningsfrekvens i kliniska prövningar med oralt desmopressin som genomfördes hos barn för behandling av primär nattlig enures (n = 1 923). Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Organsystem enligt MedDRA	**Mycket vanliga** (≥ 1/10)	**Vanliga** (≥ 1/100, <1/10)	**Mindre vanliga** (≥ 1/1 000, < 1/100)	**Sällsynta** (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet	-	-	-	-	anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	-	-	-	-	hyponatremi****
Psykiska störningar	-	-	affektiv labilitet**, aggression***	ångestsymtom, mardrömmar*, humör-svängningar*	avvikande beteende, emotionella störningar, depression, hallucinationer, sömnlöshet

Centrala och perifera nerv-systemet		huvudvärk	-	somnolens	uppmärksam-hetsstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper*
Blodkärl			-	hypertoni	
Andnings-vägar, bröstkorg och mediastinum	-	-	-	-	näsblod
Magtarm-kanalen			buksmärta, illamående, kräkningar, diarré	-	-
Hud och subkutan vävnad	-	-	-	-	hudutslag, allergisk dermatit, svettning, nässelutslag
Njurar och urinvägar		symtom i urinblåsa och urinrör	-	-	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre-ringsstället	-	perifert ödem, trötthet	irritabilitet	-	-

* hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärtor, illamående, kräkningar, viktökning, förvirring, försämrat minne, yrsel, fallolyckor, kramper och koma
** Från erfarenhet efter marknadsföring, rapporterad med liknande frekvens hos barn och ungdomar (< 18 år)
*** Från erfarenhet efter marknadsföring, nästan uteslutande rapporterat hos barn och ungdomar (< 18 år)
**** Från erfarenhet efter marknadsföring, framför allt rapporterat hos barn (< 12 år)

Andra särskilda patientgrupper
Äldre patienter och patienter med låga natriumkoncentrationer i serum löper en högre risk att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Hjärtat
Om denna behandling tas utan att vätskeintaget samtidigt reduceras kan detta leda till vätskeretention och hyponatremi, vilket kan åtföljas av varningstecken och symtom såsom huvudvärk, illamående/kräkningar och viktökning, och i allvarliga fall, kramper.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering med Nocutil tabletter medför en förlängd verkningstid med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi.
Symtom på allvarlig vätskeretention/hyponatremi:
Kramper och medvetslöshet.

Behandling vid överdos:
Även om hyponatremi ska behandlas på individuell basis kan följande allmänna rekommendationer ges: Om en patient utvecklar hyponatremi ska behandlingen med desmopressin avbrytas, vätskeintaget begränsas och, vid behov, symtomatisk behandling sättas in.
Vid en överdos ska dosen minskas, användningsfrekvensen minskas eller, beroende på situationen, läkemedlet sättas ut. Det finns ingen känd antidot för Nocutil. Ett diuretikum såsom furosemid kan användas för att framkalla diures.

Alla fall av misstänkt cerebralt ödem kräver omedelbar tillgång till intensivvårdsåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiuretika vasopressin och analoger
ATC-kod: H01BA02

Desmopressin är en syntetisk polypeptid som representerar en strukturanalog till det kroppsegna baklobshormonet argininvasopressin. Det har avsevärt längre antidiuretisk effekt samtidigt som de uterotoniska och vasopressoriska verkningarna är mycket låga.
Effekt ses inom en timme efter administrering och varar mellan 6 och 14 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Den absoluta biotillgängligheten efter oralt administrerat desmopressin varierar mellan 0,08 % och 0,16 %. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration uppnås inom 2 timmar.

Distribution
Distributionsvolymen är 0,2 – 0,37 l/kg. Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären. Halveringstiden för desmopressin i eliminationsfasen, efter oralt intag, är 2 – 3 timmar. Biotillgängligheten för desmopressin visar en måttlig till stor variation, både inom en individ och mellan individer. Samtidigt födointag minskar absorptionshastigheten och den absorberade mängden med ungefär 40%.

Metabolism
I *in vitro*-studier på humana mikrosomer har det visats att desmopressin inte metaboliseras i signifikant omfattning i levern. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern *in vivo*.

Eliminering
Ca 45 % av en intravenös injektion av desmopressin återfinns i urinen inom 24 timmar.

Inga könsrelaterade skillnader med avseende på farmakokinetik har observerats för desmopressin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter, t. ex. nefrotoxicitet, observerades enbart vid exponeringar som anses betydligt överskrida den maximala humana exponeringen, vilket tyder på ringa betydelse för kliniskt bruk. Karcinogenicitets- och mutagenicitetsstudier (förutom en negativ Ames´ test) finns inte tillgängliga.

In vitro-analyser av humana kotyledonmodeller har visat att ingen transport av desmopressin över placenta förekommer när det administreras i terapeutiska koncentrationer i enlighet med rekommenderad dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Potatisstärkelse
Povidon
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ºC.
Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml HDPE-burk med garantiförslutet, barnskyddande, snäpplock av polypropen (PP) med torkmedelsinlägg med kiselgel.
En burk innehåller 15, 28, 30, 60, 90 eller 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gebro Pharma GmbH
6391 Fieberbrunn
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,1 mg: 22738
0,2 mg: 22739

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 13 december 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-07

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se