

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.

Hjälpämnen 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 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Odragerade, vita, runda, konvexa tabletter med skåra på den ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett 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 behandling 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 behandling hos vuxna av nocturi med samtidig nattlig polyuri, 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 administreringsätt

För oral användning.

Dosen av desmopressintabletter anpassas individuellt.

Desmopressin bör alltid intas vid samma tidpunkt i förhållande till födointag, eftersom föda ger minskad absorption (se avsnitt 4.5).

Nattlig enures (över 5 år)

En lämplig initialdos är 0,2 mg till natten. Dosen kan ökas upp till 0,4 mg om den lägre dosen inte är tillräckligt effektiv.

Effekten kan förstärkas genom begränsat vätskeintag före sänggåendet (se avsnitt 4.4).

Om tecken eller symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, skall behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Om behandlingen sedan återupptas, är strikt vätskerestriktion nödvändig (se avsnitt 4.4).

Bedömning av fortsatt behandling bör göras senast efter tre månader genom minst en veckas behandlingsuppehåll.

Diabetes insipidus

Lämplig initialdos för barn och vuxna är 0,1 mg 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. Klinisk erfarenhet har visat att dygnsdosen varierar mellan 0,2 och 1,2 mg. För flertalet patienter är underhållsdosen 0,1 - 0,2 mg 3 gånger dagligen. Om tecken på vätskeretention/hyponatremi uppkommer, bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills patienten har återhämtat sig och dosen justeras därefter enligt patientens behov.

Nokturi

Rekommenderad initialdos är 0,1 mg till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv efter en vecka, kan den ökas till 0,2 mg och sedan till 0,4 mg efter ytterligare en vecka.

Vätskerestriktion bör iakttas.

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

Tillgängliga kliniska data är begränsade till en behandlingstid på 12 månader. Behovet av fortsatt behandling skall dock kontrolleras regelbundet.

För att fastställa nattlig polyuri bör nokturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktion i ett formulär. En nattlig urinproduktion som överstiger den funktionella blåskapaciteten eller överstiger 1/3 av dygnsurinvolymen betraktas som polyuri.

Behandling av äldre patienter måste kontrolleras ofta på grund av den högre risken för hyponatremi. Om behandling av denna patientgrupp övervägs, bör natriumvärde i serum bestämmas innan behandlingen påbörjas och dessutom efter 3 dagars behandling och efter varje dosökning. Serumnatrium bör dessutom bestämmas efter 2 och 4 månaders behandling.

Vid tecken eller symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) skall behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikt vätskerestriktion och tät kontroll av serumnatrium är nödvändig när behandlingen återupptas (se avsnitt 4.4).

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.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- neurologisk sjukdom och demens
- primär och psykogen polydipsi eller polydipsi hos alkoholister,
- hjärtsvikt eller andra tillstånd som kräver diuretikabehandling,
- hyponatremi eller anlag för hyponatremi,
- måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min),
- syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH).

Desmopressintabletter är inte indicerade för användning hos spädbarn och små barn (under 5 år).

4.4 Varningar och försiktighet

Desmopressinbehandling utan samtidig begränsning av vätskeintag kan leda till vätskeretention och hyponatremi följt av symtom såsom viktuppgång, huvudvärk, illamående och ödem. I allvarigare fall kan cerebralt ödem, kramper och koma förekomma.

Hos patienter med trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nocturi (t ex benign prostatahyperplasi (BPH), urinvägsinfektion, blåsten/tumör, blåssfinktersjukdomar), polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus skall den specifika orsaken till besvären primärt åtgärdas eller uteslutas.

Försiktighet krävs hos patienter med cystisk fibros, koronar hjärtsjukdom, hypertoni, kronisk njursjukdom och preeklampsi.

Försiktighetsåtgärder för att undvika hyponatremi inklusive noggrann uppmärksamhet beträffande vätskebegränsning och frekvent kontroll av serumnatrium måste vidtas vid fall av samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH (SIADH), t ex tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin samt vid fall av samtidig behandling med NSAID-preparat (se avsnitt 4.5).

Vid behandling av primär nattlig enures bör desmopressin endast användas hos patienter med normalt blodtryck.

Äldre patienter och patienter med låga natriumvärden har ökad risk att utveckla hyponatremi.

Patienter och deras föräldrar bör uppmanas att undvika onödigt vätskeintag (även under simning) och att göra uppehåll med desmopressin under kräkanfall eller diarré, systemiska infektioner och feber till dess att vätskebalansen är återställd. Risken för kramper orsakade av hyponatremi kan också minimeras genom att följa de rekommenderade startdoserna och genom att undvika samtidig användning av substanser som ökar utsöndringen av vasopressin (se avsnitt 4.5).

Som en försiktighetsåtgärd för att förebygga hyperhydrering och hyponatremi bör vätskeintaget minskas, särskilt hos unga och äldre patienter, vid tillstånd som karakteriseras av rubbad vätske- och elektrolytbalans och av ökat intrakraniellt tryck.

Vid behandling av nattlig enures bör vätskeintaget begränsas till ett minimum, och endast för att släcka törst, under perioden från 1 timme före till 8 timmar efter administrering (nästa morgon).

Vätskeretention kan följas genom vägning av patienten eller kontroll av natrium i plasma eller osmolalitet. En ökning av kroppsvikten kan bero på överdosering, eller vanligare, ökat vätskeintag.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av de sällsynta ärftliga problemen galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Indometacin (och andra NSAID-preparat), och oxytocin kan förstärka den antidiuretiska effekten av desmopressin och kan leda till vätskeretention och hyponatremi.

Substanser som är kända för att frigöra antidiuretiskt hormon, t.ex. tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin, kan orsaka additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention och/eller hyponatremi.

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. Detta har dock inte undersökts.

Glibenklamid och litium kan minska den antidiuretiska effekten.

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

Om blodtryckssänkande eller blodtryckshöjande läkemedel används samtidigt bör blodtryck, plasmanivåer för natrium och urinutsöndring följas.

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.

En standardiserad måltid med 27 % fett som gavs samtidigt som eller 1,5 timme före desmopressin minskade absorptionen av desmopressin signifikant (hastighet och grad) med 40%. Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). 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

Graviditet

Desmopressintabletter bör ges med försiktighet vid graviditet.

Kontroll av blodtrycket rekommenderas på grund av den ökade risken för preeklampsi.

Data från ett begränsat antal (n=53) exponerade graviditeter hos kvinnor med diabetes insipidus, tyder inte på skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa.

Sällsynta fall har rapporterats av missbildningar hos barn födda av mödrar behandlade för diabetes insipidus under graviditeten. 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.

Amning

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 lägre än den mängd som är nödvändig för att påverka diuresen. Desmopressin kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga studier på fertilitet tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vissa biverkningar (t.ex. yrsel och huvudvärk, se avsnitt 4.8) kan emellertid påverka koncentrationsförmågan och reaktionshastigheten och kan därför inverka på förmågan att framföra fordon and använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Behandling utan samtidig minskning av vätskeintag kan leda till vattenretention/hyponatremi med eller utan medföljande varningssignaler och symtom (huvudvärk, illamående/kräkning, cerebralt ödem, minskat serumnatrium, viktökning och i allvarliga fall kramper).

Nattlig enures och diabetes insipidus

Immunsystemet	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Allergiska hudreaktioner, allmänna allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Hyponatremi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Emotionella störningar (hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga (>1/100, <1/10)	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga (>1/100, <1/10)	Magsmärtor, illamående

Dessa biverkningar kan, utom allergiska reaktioner, förhindras eller försvinna om dosen av desmopressin sänks.

Nokturi

Metabolism och nutrition	Vanliga (>1/100, <1/10)	Hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga (>1/100, <1/10)	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat	Vanliga (>1/100, <1/10)	Perifera ödem
Magtarmkanalen	Vanliga (>1/100, <1/10)	Illamående, viktökning, magsmärtor, muntorrhet
Njurar och urinvägar	Vanliga (>1/100, <1/10)	Frekvent miktion

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 Överdoser

Överdoser ökar risken för hyperhydrering. Symtom såsom viktökning, lätt hypertoni, takykardi, rodnad, huvudvärk, kramper, illamående och magkramper och i allvarliga fall cerebralt ödem, generaliserade kramper och koma kan därför förväntas.

Behandling skall sättas ut och vätskeintaget begränsas till dess att serumnatrium har normaliserats. Dosen skall därefter minskas.

Även om behandling av hyponatremi bör anpassas efter patienten kan följande allmänna åtgärder rekommenderas:

Vid fall av kraftig överdosering med risk för vattenintoxikation, bör behandling med urindrivande medel som furosemid övervägas.

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

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

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%.

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*.

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.

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°C.
Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml HDPE-burk med garantiförslutet, barnsäkert, 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 destruktions 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

2014-04-29