

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Anoctarin 60 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Anoctarin 120 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Anoctarin 240 mikrogram frystorkad sublingual tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Anoctarin 60 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Varje tablett innehåller 66,4 mikrogram desmopressinacetat, motsvarande 60 mikrogram desmopressin.

Anoctarin 120 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Varje tablett innehåller 132,8 mikrogram desmopressinacetat, motsvarande 120 mikrogram desmopressin.

Anoctarin 240 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Varje tablett innehåller 265,7 mikrogram desmopressinacetat, motsvarande 240 mikrogram desmopressin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Frystorkad sublingual tablett

Anoctarin 60 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Vit till benvit, rund, frystorkad tablett med en diameter på cirka 12 mm.

Anoctarin 120 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Vit till benvit, rund, frystorkad tablett med en diameter på cirka 12 mm.

Anoctarin 240 mikrogram frystorkad sublingual tablett
Vit till benvit, rund, frystorkad tablett med en diameter på cirka 12 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anoctarin är avsett för:

- behandling av primär nattlig enures hos patienter från 6 års ålder med normal förmåga att koncentrera urinen
- symtomatisk behandling av nokturi hos vuxna i samband med nattlig polyuri.
- behandling av central diabetes insipidus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Allmänt

Vid tecken eller symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall krampanfall) ska behandlingen avbrytas tills patienten har återhämtat sig helt. Vid återinsättning av behandlingen ska vätskerestriktionerna följas strikt (se avsnitt 4.4).

Om önskad klinisk effekt inte uppnåtts efter 4 veckors behandling med lämplig dositering ska behandlingen sättas ut.

Primär nattlig enures

För behandling av primär nattlig enures rekommenderas en initial dos på 120 mikrogram Anoctarin före sänggåendet.

Om behandlingen inte är tillräcklig kan dosen höjas till 240 mikrogram sublingualt. Vätskeintaget bör begränsas. Anoctarin är avsett för en behandlingsperiod på upp till 3 månader. Behovet av ytterligare behandling bör omprövas efter ett behandlingsuppehåll på minst en vecka.

Nokturi med nattlig polyuri:

För behandling av nokturi rekommenderas en initial dos på 60 mikrogram Anoctarin före sänggåendet. Om denna dos inte är tillräcklig, kan dosen ökas till 120 mikrogram och därefter till 240 mikrogram genom veckovis dosökning. Vätskeintaget nattetid bör begränsas så mycket som möjligt (se avsnitt 4.4)

Hos patienter med nokturi bör tidpunkterna för urinering dokumenteras och respektive urinvolym mätas under en period om minst 48 timmar innan behandlingen påbörjas. Nattlig urinproduktion som överskrider den funktionella blåskapaciteten eller mer än 1/3 av hela dygnets urinvolym betraktas som nattlig polyuri.

I början av behandlingen och efter dosökning bör kroppsvikten kontrolleras under några dagar.

Central diabetes insipidus

Doseringen bör anpassas individuellt vid diabetes insipidus. Den dagliga dosen är vanligen mellan 120 mikrogram och 720 mikrogram. Initialdosen till vuxna och barn är 60 mikrogram tre gånger dagligen. Dosen ska justeras efter patientens svar på behandlingen. För de flesta patienter är underhållsdosen 60-120 mikrogram tre gånger dagligen.

Äldre patienter

Behandling av äldre patienter (> 65 år) rekommenderas inte. Om behandling ändå ska påbörjas måste natriumnivåerna i serum bestämmas före behandlingsstart, 3 dagar efter behandlingsstart, 3 dagar efter dosökning och vid andra tidpunkter som bedöms nödvändiga.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen dosminskning behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Anoctarin är kontraindicerat hos patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Barn och ungdomar

Anoctarin är indicerat vid central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se indikationsspecifik information ovan i avsnitt 4.2). Doseringsrekommendationerna är desamma som för vuxna.

Administreringssätt

Sublingual applicering.

Anoctarin placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

Anoctarin bör alltid tas vid samma tidpunkt i förhållande till måltid, eftersom mat orsakar minskad absorption och därmed även kan påverka effekten av Anoctarin , se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Anoctarin är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (som leder till en urinproduktion överstigande 40 ml/kg/dygn), polydipsi hos alkoholister
- Känd eller misstänkt hjärtsvikt
- Tillstånd som kräver behandling med diuretika
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min).
- Känd hyponatremi.
- Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vid behandling av nattlig enures och nokturi, ska vätskeintaget 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 med eller utan varningssymtom (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper och koma). Cerebralt ödem har i sällsynta fall rapporterats hos barn och ungdomar som behandlats med desmopressinacetat för nattlig enures.

Alla patienter, eller i tillämpliga fall deras vårdare, ska få noggranna instruktioner om att följa vätskerestriktionerna.

Vätskeretention kan enkelt övervakas genom vägning av patienten eller bestämning av plasmanatrium eller osmolalitet.

Försiktighetsåtgärder

- Allvarlig blåsdysfunktion och blåsobstruktion ska beaktas innan behandling påbörjas. Hos patienter med trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nokturi (t.ex. benign prostatahyperplasi (BPH), urinvägsinfektioner, stenar/tumörer i urinblåsan, störningar i urinblåsesfinktern), polydipsi och dåligt kontrollerad diabetes mellitus, ska en bedömning göras av huruvida den specifika orsaken till problemet ska behandlas först eller exkluderas.
- Äldre och patienter med serumnatriumnivåer nära den nedre normalgränsen löper ökad risk för hyponatremi. Om patienten utvecklar sjukdom som stör vätske- och/eller elektrolytbalansen ska behandlingen med Anoctarin avbrytas (t.ex. vid systemiska infektioner, feber eller gastroenterit).
- Försiktighet måste iakttas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck.
- Anoctarin ska administreras med försiktighet och dosen ska vid behov reduceras till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller astma, cystisk fibros, epilepsi, migrän eller tillstånd med vätske- och/eller elektrolyttrubbningar.
- Försiktighetsåtgärder ska vidtas för att undvika hyponatremi, såsom vätskerestriktion och tätare mätning av serumnatrium, när Anoctarin används samtidigt med läkemedel som kan orsaka SIADH, t.ex. tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), klorpromazin, karbamazepin, antidiabetika som tillhör sulfonylureagruppen, eller när det används samtidigt med NSAID-preparat.

I kliniska provningar har en högre förekomst av hyponatremi observerats hos patienter över 65 år. Behandling bör därför inte inledas hos äldre patienter, särskilt inte hos patienter som lider av andra tillstånd som kan öka risken för vätske- eller elektrolytrubbningar.

En ökad risk för hyponatremi föreligger hos äldre och hos patienter med låg natriumhalt i plasma och patienter med hög daglig urinvolym (mer än 2,8 till 3 liter).

Anoctarin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per sublingual tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som orsakar SIADH, såsom tricykliska antidepressiva, SSRI-preparat, klorpromazin, klofibrat, oxytocin och karbamazepin, samt antidiabetika som hör till sulfonylureagruppen, kan ha en additiv antidiuretisk effekt och därmed öka risken för vätskeretention och/eller hyponatremi (se avsnitt 4.4).

NSAID-preparat kan inducera vätskeretention och/eller hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, vilket kan leda till en ökad risk för vätskeretention och/eller hyponatremi. Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt. Inga interaktionsstudier *in vivo* har dock utförts.

Desmopressinacetat interagerar sannolikt inte med läkemedel som påverkar levermetabolismen. *In vitro*-studier med humana mikrosomer visar inte på någon signifikant levermetabolism. Inga interaktionsstudier *in vivo* har dock utförts.

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

Samtidigt födointag har inte studerats med Anoctarin frystorkade sublinguala tabletter, men däremot med desmopressintabletter. En standardiserad måltid med 27 % fett som intogs samtidigt med eller 1,5 timmar före desmopressintabletten minskade absorptionen (hastighet och grad) av desmopressin med 40 %. Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Det kan inte uteslutas att vissa patienter kan uppleva en minskad antidiuretisk effekt vid samtidigt födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=54) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. I dagsläget finns inga andra relevanta epidemiologiska data. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av desmopressinacetat till gravida kvinnor och blodtryckskontroller rekommenderas under graviditet på grund av en potentiellt ökad risk för preeklampsi.

Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), visar att mängden desmopressin som kan överföras till barnet är avsevärt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Anoctarin kan användas under amning.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin till vuxna vid behandling av nokturi (N=1557), kombinerat med rapporter efter godkännande för försäljning för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus), presenteras i tabell 1. Reaktioner endast rapporterade efter marknadsintroduktion har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1: Biverkningar hos vuxna

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	-	-	-	-	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	-	Hyponatremi*	-	-	Uttorkning**, Hyper- natremi**
Psykiatriska tillstånd	-	-	Insomni	Förvirrings- tillstånd*	-
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens, Parestesier		Kramper*, Asteni**, Koma*
Ögon	-	-	Synstörningar	-	-
Öron och balansorgan	-	-	Vertigo*	-	-
Hjärtat	-	-	Palpitationer	-	-
Blodkärl	-	Hypertension	Ortostatisk hypotension	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-	-	Dyspné	-	-
Magtarmkanalen	-	Illamående*, Buksmärta*, Diarré, Förstoppning , Kräkningar*	Dyspepsi, Flatulens, Uppsvällighet och utspändhet	-	-
Hud och subkutan vävnad	-	-	Svettning, Pruritus, Utslag, Urtikaria	Allergisk dermatit	-
Muskuloskeleta la systemet och bindväv	--	-	Muskel- spasmer, Myalgi	-	-
Njurar och urinvägar	-	Pollakiuri	Trängande urinerings- behov, Urinerings- problem	-	-

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	--	Ödem, Trötthet	Sjukdomskänsla*, Bröstsmärtor, Influensaliknande symtom	-	-
Undersökningar och provtagningar	-	-	Viktökning*, Ökning av leverenzym, Hypokalemi	--	-

* Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärtor, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, vertigo, fallolyckor och i allvarliga fall kramper och koma, se även avsnitt 4.4

** Endast observerat vid central diabetes insipidus

Pediatrik population

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin till barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923). Biverkningar rapporterade endast efter godkännande för försäljning har lagts till i kolumnen "ingen känd frekvens".

Tabell 2: Biverkningar i den pediatrika populationen

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		-	-	-	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		-	-	-	Hyponatremi*
Psykiatriska tillstånd		-	Känslomässig labilitet, Aggression	Ångestsymtom, Mardrömmar**, Humörsvängningar**	Onormalt beteende, Emotionella störningar, Depression, Hallucination, Insomni
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*	-	Somnolens	Uppmärksamhetsstörning, Psykomotorisk hyperaktivitet, Kramper*
Blodkärll		-	-	Hypertension	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		-	-	-	Näsblod
Magtarmkanalen		-	Buksmärtor*, Illamående*, Kräkningar*, Diarré	-	-
Hud och subkutan vävnad		-	-	-	Utslag, Allergisk dermatit, Svettning,

					Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		-	Perifert ödem, Trötthet	Irritation	-

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärtor, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, vertigo, fallolyckor och i allvarliga fall kramper och koma, se även avsnitt 4.4.

**Rapporterat främst hos barn (<12 år) efter godkännandet för försäljning.

Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med låga natriumnivåer kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.4).

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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering kan leda till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi. Symtom på allvarlig vätskeretention är bland annat kramper och medvetslöshet.

Behandling

Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges:

Hyponatremi behandlas genom att Anoctarin-behandlingen avbryts, vätskeintaget begränsas och symtomatisk behandling ges vid behov.

I händelse av överdosering bör dosen minskas, intervallet mellan de enskilda doserna ökas eller läkemedlet sättas ut, beroende på hur allvarlig överdoseringen är. Vid misstanke om hjärnödem krävs omedelbar inläggning på intensivvårdsavdelning. Krampanfall kräver omedelbara intensivvårdsåtgärder. Det finns inget känt specifikt motgift för desmopressin. Om induktion av diures är indicerad kan saluretika såsom furosemid användas samtidigt som serumelektrolyter övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Anoctarin innehåller desmopressinacetat som är en syntetisk analog till det naturligt förekommande hormonet argininvasopressin. Desmopressinacetat skiljer sig kemiskt från det naturliga hormonet i två avseenden: deaminering av 1-cystein och substitution av 8-L-arginin med 8-D-arginin.

Denna förändring förlänger avsevärt den antidiuretiska effekten och eliminerar den blodtryckshöjande effekten vid terapeutiska doser. Desmopressinacetat är ett potent medel med ett EC₅₀-värde på 1,6 pg/ml för antidiuretisk effekt. Efter oral administrering kan man förvänta sig att effekten varar 6–14 timmar eller längre.

Kliniska studier av desmopressin för nokturi visade att 39 % av patienterna hade minst en 50-procentig minskning av nattliga urineringar. Motsvarande minskning hos patienter som fick placebo var 5 % ($p < 0,0001$).

Det genomsnittliga antalet nattliga urineringar minskade med 44 % i desmopressinacetatgruppen jämfört med 15 % i placebogrupperna ($p < 0,0001$). Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnen ökade med 64 % i desmopressinacetatgruppen jämfört med 20 % i placebogrupperna ($p < 0,0001$).

Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnen ökade med två timmar med desmopressinacetat jämfört med 31 minuter med placebo ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Genomsnittlig biotillgänglighet efter sublingual användning av desmopressin frystorkade tabletter vid doser på 200, 400 och 800 mikrogram är 0,25 % med ett 95-procentigt konfidensintervall på 0,21-0,31 %. C_{max} var 14, 30 respektive 65 pg/ml efter administrering av 200, 400 respektive 800 mikrogram. T_{max} observerades 0,5-2 timmar efter administrering.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med Anoctarin frystorkad tablett, men födointag tillsammans med desmopressin tablett minskar absorptionshastighet och absorptionsgrad med 40%.

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartments distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,56 l/kg.

Metabolism

Metabolismen av desmopressin *in vivo* har inte studerats. *In vitro*-studier på levermikrosomer från människa visade inte någon signifikant levermetabolism via cytokrom P450-systemet. Desmopressin metaboliseras därför sannolikt inte *in vivo* av leverns cytokrom P450-system hos människa. Effekten av Anoctarin på farmakokinetiken för andra läkemedel är sannolikt liten eftersom desmopressin inte hämmar läkemedelsmetabolism via cytokrom P450-systemet.

Eliminering

Total clearance för desmopressin beräknades till 7,6 l/h. Terminal halveringstid för desmopressin beräknas till 2,8 timmar. Hos friska försökspersoner utsöndrades 52 % i oförändrad form (44-60 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inga indikationer på icke-linjäritet för någon av de farmakokinetiska parametrarna för desmopressin.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion

AUC och halveringstid är beroende av graden av njurfunktionsnedsättning och ökar med ökad nedsättning. Anoctarin är kontraindicerat till patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för desmopressintabletter har studerats hos barn med PNE. Clearance (Cl/F) var cirka 30 % lägre än hos vuxna, men på grund av den stora variabiliteten var denna skillnad inte signifikant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

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

In vitro-analys av humana kotyledonmodeller visade ingen överföring av desmopressin via placenta när det administrerades i terapeutiska koncentrationer enligt rekommenderad dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pullulan (E 1204)

Mannitol (E 421)

Trinatriumcitratdihydrat (E 331)

Citronsyra (E330)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister med 10 sublinguala tabletter i förpackningar om 30 eller 90 eller 100 sublinguala tabletter.

PVC/polyamid/aluminium/polyamid/PVC-blister med avdragbar förslutning av papper/PET/aluminiumfolie.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Den sublinguala tabletten tas ut ur blistret enligt följande:

- lyft kanten på folien
- dra av folien helt och hållet
- ta ut den sublinguala tabletten ur blistret.

Den sublinguala tabletten ska inte tryckas ut genom folien.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strides Nordic ApS
Fuglevangsvej 11
1962 Frederiksberg C
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram: 65066
120 mikrogram: 65067
240 mikrogram: 65068

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-08