

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin Ferring 0,1 mg tabletter
Desmopressin Ferring 0,2 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller desmopressinacetat 0,1 mg respektive 0,2 mg motsvarande desmopressin.

Hjälpämne: laktosmonohydrat 123,7 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

0,1 mg tabletter

Vit, oval, konvex tablett med brytskåra och märkt 0,1 på ena sidan.

0,2 mg tabletter

Vit, oval, konvex tablett med brytskåra och märkt 0,2 på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Primär nattlig enures (fr o m 6 års ålder) när enureslarm inte givit önskad effekt hos patienter med normal förmåga att koncentrera urin.

Symtomatisk behandling av nocturi hos vuxna, förenad med nattlig polyuri, dvs en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

Dosen av Desmopressin Ferring tabletter anpassas individuellt.

Desmopressin bör alltid intas vid samma tid i förhållande till födointag, eftersom föda ger minskad absorption och därmed också skulle kunna påverka effekten av desmopressin, se avsnitt 4.5.

Om tecken på vattenretention/hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills patienten återhämtat sig helt.

Central diabetes insipidus

En 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 vattenretention/hyponatremi uppkommer, bör behandlingen tillfälligt avbrytas och dosen justeras.

Primär nattlig enures

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. Vätskerestriktion ska iakttas. Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov bör göras efter tre månader och efter minst en veckas behandlingssuppehåll.

Nocturi

För att fastställa nattlig polyuri bör nocturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktion i ett schema. En nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet eller överstiger 1/3 av dygnsurinvolymen betraktas som nattlig polyuri.

Rekommenderad initialdos är 0,1 mg till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv kan dosen efter en vecka ökas till 0,2 mg och därefter till 0,4 mg genom dosökning veckovis. Vätskerestriktion bör iakttas.

Behandling bör inte initieras till äldre patienter (65 år och uppåt). Skulle behandling av dessa patienter övervägas, bör natrium i plasma mätas innan behandlingen påbörjas och dessutom efter 3 dagars behandling. Detsamma gäller vid eventuell ökning av dosen och vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt, se avsnitt 4.4. Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4.

Om tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dositering, ska behandlingen avbrytas.

Pediatrik population

Desmopressin Ferring tabletter är indicerade för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och indikationsspecifik information ovan). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna).

Särskilda populationer*Äldre*

Behandling av nocturi bör inte initieras till patienter >65 år (se doseringsavsnittet ovan).

Nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3.

Nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.5.

4.3 Kontraindikationer

Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg), känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika, måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min), syndrom med störd ADH sekretion (SIADH), känd hyponatremi.

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi, ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvälldos till minst 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper). Alla patienter eller deras vårdgivare ska instrueras noggrant beträffande vätskerestriktion.

I kliniska provningar fann man högre förekomst av hyponatremi hos patienter över 65 år. Behandling bör därför inte sättas in hos äldre patienter, speciellt inte hos patienter som lider av andra tillstånd som kan öka deras risk för vätske- eller elektrolytrubbningar.

En ökad risk för hyponatremi föreligger, hos äldre och hos patienter med lågt natrium i plasma och patienter med en hög dygnsurinvolym (över 2,8 till 3 liter).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iaktas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid följande tillstånd:

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin.
- samtidig behandling med NSAID-preparat.

Försiktighet måste iaktas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck.

Behandling med desmopressin bör avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans som vid systeminfektioner, feber och gastroenterit.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera störd ADH-sekretion, t ex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vattenretention/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 vattenretention och/eller hyponatremi.

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

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

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. Formella interaktionsstudier *in vivo* har dock inte utförts.

Samtidigt intag av föda minskar absorptionsgrad och absorptionshastighet av desmopressin med 40%. Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Det kan inte uteslutas att vissa patienter får minskad antidiuretisk effekt vid samtidigt födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

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. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Desmopressin Ferring tabletter bör ges med försiktighet vid graviditet.

Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 µg intranasalt), visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin Ferring har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Hos vuxna var huvudvärk (12%) den mest rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6%), yrsel (3%), hypertension (2%) och gastrointestinala besvär (<1%). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Hos barn var huvudvärk (1%) den mest rapporterade biverkningen. Mindre vanliga var psykiska besvär (<1%), vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (<1%). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Lista över biverkningar

Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nocturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus). Reaktioner endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

<u>MedDRA</u> <u>Organsystem</u>	<u>Mycket</u> <u>vanliga</u> (≥1/10)	<u>Vanliga</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥1/1000, <1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥1/10 000, <1/1000)	<u>Ingen känd</u> <u>frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi*			Uttorkning** Hypernatremi**
Psykiska störningar			Insomni	Förvirrings- tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Svindel*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärll		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående* Buksmärtor* Diarré Förstoppning Kräkningar*	Dyspepsi Flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
Hud och subkutan			Svettning	Allergisk	

vävnad			Pruritus Utslag Urtikaria	dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer Myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs-symtom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla* Bröstmärta Influensaliknande symtom		
Undersökningar			Viktökning* Ökning av leverenzymmer Hypokalemi		

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma

**Endast observerats vid central diabetes insipidus

Pediatrik population

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923). Reaktioner endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

<u>MedDRA</u> <u>Organsystem</u>	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1000$, <1/100)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hypонатremi****
Psykiska störningar		Affektlabilitet** Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsväningar****	Onormalt beteende Emotionella störningar Depression Hallucination Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning Psykomotorisk hyperaktivitet Kramper*
Blodkär			Hypertension	
Andningsvägar,				Näsblod

bröstkorg och mediastinum				
Magtarmkanalen		Buksmärt* Illamående* Kräkningar* Diarré		
Hud och subkutan vävnad				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs-symtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärt, illamående, kräkningar och i allvarliga fall kramper

**Rapporterat efter marknadsföring, samma frekvens hos barn och ungdomar (<18 år)

***Rapporterat efter marknadsföring, nästan uteslutande hos barn och ungdomar (<18 år)

****Rapporterat efter marknadsföring, huvudsakligen hos barn (<12 år)

Särskilda populationer

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärt, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nocturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i serum efter 3 dagars dosering eller efter dosökning.

Särskild försiktighet ska iakttas hos både barn och vuxna, se avsnitt 4.4.

4.9 Överdoser

Toxicitet

Överdoser leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vattenretention och hyponatremi. Redan normaldos kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 µg/kg iv och 2,4 µg/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 µg intranasalt till 5 mån barn och 80 µg intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 µg parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom

Symtom som vid vattenintoxikation. Huvudvärk, illamående. Vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även i preparattexten beskrivna biverkningar.

Behandling

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

Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion. Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges. När vätskeretentionen är allvarlig (kramper och medvetslöshet) behandlas med furosemid.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiuretiskt hormon, ADH

ATC-kod: H01BA02

Desmopressin Ferring innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering. Efter oral administrering av desmopressin kan den antidiuretiska effekten förväntas kvarstå i 6-14 timmar eller mer.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nocturi visade följande:

- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder minskade med minst 50% hos 39% av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5% i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder per natt minskade med 44% i desmopressingruppen jämfört med 15% i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Medianlängden på den första ostörda sömnperioden ökade med 64% i desmopressingruppen jämfört med 20% i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnepisoden ökade med 2 timmar i desmopressingruppen jämfört med 31 minuter i placebogruppen ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten efter peroralt administrerat desmopressin är 0,16% (SD=0,17%). Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Samtidigt födointag minskar absorptionshastighet och absorptionsgrad med cirka 40%.

Den maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 1-1,5 timme. C_{max} och AUC ökar ej proportionellt till given dos.

Distribution

Distributionsvolymen är 0,2-0,3 l/kg. Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären.

Metabolism

In vitro-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern hos människa.

Eliminering

Halveringstiden för desmopressin i eliminationsfasen är i genomsnitt 2-3 timmar.

52% (44%-60%) av den mängd desmopressin som administrerats utsöndras oförändrat i urinen.

Pediatrik population

Farmakokinetiken hos barn (6-12 år) med primär nattlig enures är jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet 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

Laktosmonohydrat
Potatisstärkelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Kapseln med torkmedlet får ej avlägsnas från locket.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i HDPE-burk.

Förpackningsstorlekar:

0,1 mg: 30 st och 100 st

0,2 mg: 15 st, 30 st och 100 st

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

Ferring Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,1 mg: 20697

0,2 mg: 20698

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-09-03/2014-09-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-07-29