

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADIN 60 mikrog, 120 mikrog ja 240 mikrog tabletti, kylmäkuivattu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ADIN 60 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 60 mikrog desmopressiiniä.

ADIN 120 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 120 mikrog desmopressiiniä.

ADIN 240 mikrog:

Yksi kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiiniasetaatia vastaten 240 mikrog desmopressiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

Valmisteen kuvaus:

ADIN 60 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on tipan muotoinen kuvio.

ADIN 120 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on kahden tipan muotoinen kuvio.

ADIN 240 mikrog: Valkoinen, pyöreä, kylmäkuivattu tabletti. Toisella puolella tablettia on kolmen tipan muotoinen kuvio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sentraalinen diabetes insipidus.

Lasten primaarinen yökastelu 5-vuotiaasta lähtien potilailla, joiden virtsaneritys on normaali. Ellei tehoa havaita yhden kuukauden aikana, lääkahoito lopetetaan ja voidaan aloittaa puolen vuoden kuluttua uudelleen.

Nokturian oireenmukainen hoito aikuisilla, joilla virtsaneritys yöaikaan on runsasta (yöllinen polyuria) eli virtsaa muodostuu yöaikaan rakon tilavuutta suurempi määrä.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleisesti

Antotapa: ADIN kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen alle. Tablettia ei tarvitse ottaa veden kanssa, vaan se sulaa sellaisenaan kielen alle.

Ruoan vaikutus: Ruoan nauttiminen voi heikentää desmopressiinin antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoja silloin, kun sitä käytetään pieninä annoksina (ks. kohta 4.5).

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja

vakavimmissa tapauksissa kouristukset) esiintyy, tulee hoito keskeyttää niin pitkäksi aikaa, että potilas toipuu täysin. Kun hoito aloitetaan uudelleen, nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava erittäin tarkasti (ks. kohta 4.4).

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljän viikon hoidon aikana asianmukaisen annostitruuksen jälkeen, lääkitys tulee lopettaa.

Indikaation mukaisesti

Sentraalinen diabetes insipidus:

Annostus sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa on yksilöllinen, mutta yleensä vuorokausiannos vaihtelee 120 mikrog ja 720 mikrog välillä. Sopiva aloitusannos lapsille ja aikuisille on 60 mikrog kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa. Annostus on sen jälkeen sovitettava potilaan vasteeseen. Ylläpitoannos useimmille potilaille on 60 - 120 mikrog kielen alle 3 kertaa/vrk.

Primaarinen yökastelu:

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrog kielen alle yöksi. Annostus voidaan nostaa 240 mikrog:aan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Hoidon jatkamisen tarve arvioidaan yleensä uudelleen joka kolmas kuukausi vähintään viikon lääkkeettömän tauon jälkeen.

Nokturia:

Yöllinen runsasvirtsaaisuus tulee diagnosoida vähintään 2 päivää ennen hoidon aloittamista määrittämällä virtsaamistiheys ja virtsan määrä virtsaamispäiväkirjan avulla. Jos yöaikaan erittyvä virtsan määrä on rakon tilavuutta suurempi tai yli 1/3 vuorokaudessa muodostuvan virtsan määrästä, puhutaan yöllisestä runsasvirtsaaisuudesta (yöllinen polyuria).

Suosittelava aloitusannos on 60 mikrog kielen alle yöksi.

Jos tällä annostuksella ei ole viikossa havaittu olevan vaikutusta, se voidaan nostaa 120 mikrog:aan kielen alle ja sitten 240 mikrog:aan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät:

Hoidon aloittamista ei suositella yli 65-vuotiaille. Jos lääkäri päättää kuitenkin aloittaa desmopressiini-hoidon näille potilaille, tulee seerumin natriumpitoisuus määrittää ennen hoidon aloittamista sekä 3 päivää aloituksen tai annoksen suurentamisen jälkeen ja muulloinkin hoidon aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostus ja hoidon mahdollisuus on arvioitava yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.3 ja 5.2.

Maksan vajaatoiminta: Desmopressiinin annostusta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksassa ei metaboloitu merkitsevää määrää desmopressiiniä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostus täytyy määrittää yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

Pediatriset potilaat: ADIN on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon (ks. kohta 5.1 ja indikaation mukainen informaatio yllä kohdassa 4.2). Annossuositukset ovat samat kuin aikuisilla.

4.3 Vasta-aiheet

ADIN on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk).
- Aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muu diureettihoitoa vaativa sairaus.

- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).
- Tunnettu hyponatremia tai tunnettu alttius hyponatremialle.
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Kun hoidon indikaatio on primaarinen yökastelu tai nokturia, nesteen saantia tulee rajoittaa vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen. Ellei hoidon aikana noudateta nesteen saannin rajoittamista, seurauksena saattaa olla nesteretentio ja/tai hyponatremia, johon saattaa liittyä tai olla liittymättä varoittavia merkkejä ja oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu, ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset).

Potilaita tai tarvittaessa heidän huoltajiaan tulee huolellisesti ohjeistaa kiinnittämään huomiota nesteen saannin rajoittamiseen.

Varotoimet:

Rakon vakavat toimintahäiriöt ja tyhjenemisen estyminen on suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Korkea ikä ja normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus voivat altistaa hyponatremialle. Desmopressiinihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee akuutti sairaus, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntyneen intrakraniaalisen paineen riski. Desmopressiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joiden tila vaikuttaa neste ja/tai elektrolyyttitasapainoon. Hyponatremian välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta, esim. nesterajoituksin ja seerumin natriumpitoisuuden tiheällä seurannalla erityisesti, kun samanaikaisesti käytetään hoitona lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini, ja kun samanaikaisesti käytetään hoitona tulehduskipulääkkeitä (NSAID-valmisteet).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini sekä sulfonyyliureoiden joukkoon kuuluvat diabeteslääkkeet, erityisesti klooripromatsiini, saattavat voimistaa antidiureettista vaikutusta ja lisätä nesteretention/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-valmisteet) saattavat indusoida nesteretentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen loperamidihoito saattaa lisätä desmopressiinin pitoisuuden plasmassa 3-kertaiseksi, ja tämä saattaa lisätä nesteretention/hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinilla olisi yhteisvaikutusta maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, sillä *in vitro* -kokeissa ihmisen mikrosomeilla desmopressiinilla on osoitettu ilmenevän vain merkityksetöntä maksametaboloitumista. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

Samanaikaisesti nautitun ruoan vaikutusta ei ole tutkittu ADIN kylmäkuivatuilla tableteilla, ainoastaan desmopressiinitableteilla. Standardisoitu 27 % rasvaa sisältävä ateria vähensi merkittävästi tavallisten desmopressiinitablettien imeytymistä (nopeutta ja laajuutta). Farmakodynaamisiin ominaisuuksiin (virtsaneritys tai osmolaalisuus) ei ole kuitenkaan havaittu merkittävää vaikutusta.

Ruoan nauttiminen voi heikentää antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoaa, kun käytetään desmopressiinitabletteja pieninä annoksina suun kautta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Tiedot rajoitetusta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiinilla raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajoitetusta määrästä (n = 54) von Willebrandin tautia sairastavista raskaana olevista naisista, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiinilla olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavissa. Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen.

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Raskaudenaikaisia tutkimuksia ei ole tehty. In vitro tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

Imetys:

Tulokset suurista desmopressiiniannoksista (300 mikrog intranasalisesti) saavien äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että lapsen mahdollisesti siirtyvät desmopressiinimäärät ovat huomattavasti pienemmät kuin antidiureesin aiheuttamiseen tarvittavat määrät.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADIN-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista, joille kehittyy hyponatremia, seerumin natriumtasot ovat alentuneet kolmen päivän kuluttua annostuksesta. Aikuisilla hyponatremian riski nousee desmopressiiniannoksen suurentuessa, ja riskin on todettu olevan suurempi naisilla.

Aikuisilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen haittavaikutus oli päänsärky (12 %). Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat hyponatremia (6 %), huimaus (3 %), hypertensio (2 %) ja maha-suolikanavan häiriöt (pahoinvointi (4 %), oksentelu (1 %), vatsakipu (3 %), ripuli (2 %) ja ummetus (1 %)). Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat uneen tai tajunnantasoon liittyvät häiriöt, jotka ilmenevät esim. unettomuutena (0,96 %), uneliaisuutena (0,4 %) tai asteniana (0,06 %). Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

Lapsilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen haittavaikutus oli päänsärky (1 %), harvinaisempia olivat psykiatriset häiriöt (tunnetilojen epävakaisuus (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisunet (0,05 %)), jotka yleensä poistuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen, sekä maha-suolikanavan häiriöt (vatsakipu (0,65 %), pahoinvointi (0,35 %), oksentelu (0,2 %) ja ripuli (0,15 %)). Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

Haittavaikutusten yhteenveto

Aikuiset:

Alla oleva taulukko perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä

raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen aikuisilla, joita hoidettiin nokturian (N=1557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus). Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon”-sarakeeseen.

<u>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset (>1/10)</u>	<u>Yleiset (> 1/100, <1/10)</u>	<u>Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)</u>	<u>Harvinaiset (>1/10000, <1/1000)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tietoei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä				-	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatemia*			Kuivuminen**, hypernatemia**
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	Sekavuustila*	
Hermosto	Päänsärky*	Huimaus*	Uneliaisuus, parestesia		Kouristukset*, astenia**, kooma *
Silmät			Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys*		
Sydän			Palpitaatiot		
Verisuonisto		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	-	Pahoinvointi*, vatsakipu*, ripuli, ummetus, oksentelu*	Dyspepsia, ilmavaivat, turvotus ja venyminen		
Iho ja ihonalaiskudos			Hikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit, myalgia		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Edeema, väsymys	Huonovointisuus*, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus		

Tutkimukset			Painon nousu *, maksantsyymien nousu, hypokalemia		
-------------	--	--	--	--	--

*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

**Havaittu vain sentraalinen diabetes insipidus -käyttöaiheessa

Lapset ja nuoret:

Perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (N=1923) vuoksi.

Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon”-sarakkeeseen.

<u>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset (>1/10)</u>	<u>Yleiset (> 1/100, <1/10)</u>	<u>Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)</u>	<u>Harvinaiset (>1/10000, <1/1000)</u>	<u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyponatremia*
Psykkiset häiriöt			Tunnetilojen epävakaisuus **, aggressiivisuus***	Ahdistusoireet, painajaisunet*, mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, masennus, näköharha, unettomuus
Hermosto		Päänsärky*		Uneliaisuus	Tarkkaavaisuushäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristukset*
Verisuonisto				Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu *, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli		
Iho ja ihonalaiskudos					Allerginen ihottuma, ihottuma, hikoilu, nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatie			Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen edeema, väsymys	Ärtyneisyys	

*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

**Markkinoille tulon jälkeen raportoitu saman verran lapsilla ja nuorilla (<18 v.)

***Markkinoille tulon jälkeen raportoitu lähes yksinomaan lapsilla ja nuorilla (<18 v.)

***Markkinoille tulon jälkeen raportoitu pääasiassa lapsilla (<12 v.)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva antidiureettinen vaikutus. Hyponatremia on ohimenevä ja lapsilla sen usein nähdään liittyvän päivittäisten rutiinien muutoksiin, jotka vaikuttavat nesteen saantiin ja/tai hieneritykseen. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista tutkimuspotilaista, joilla seerumin natriumtasot pienenevät, muutos ilmeni ensimmäisten hoitopäivien aikana tai annoksen suurentamisen yhteydessä. Sekä aikuisilla että lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

Muut erityisryhmät:

Vanhuksilla ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on normaalin alarajalla, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

ADIN kylmäkuivattujen tablettien yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

Hoito

Vaikkakin hyponatremian hoidon tulee olla yksilöllistä, voidaan seuraavia yleisiä ohjeita antaa: desmopressiini-hoito lopetetaan ja nesterajoitus sekä oireenmukainen hoito aloitetaan tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: H01B A02

ADIN kylmäkuivattu tabletti sisältää desmopressiinia, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi. Desmopressiini eroaa luonnollisesta antidiureettisesta hormonista siten, että desmopressiinimolekyylissä kysteinin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinillä. Näin on saatu huomattavasti pidempi vaikutusaika, ja kliinisillä annoksilla pressorivaikutus puuttuu kokonaan. Desmopressiini lisää veden takaisinimeytymistä munuaisissa ja siten konsentroi virtsaa, samalla vähentäen virtsan kokonaismäärää.

Kliiniset tutkimukset desmopressiinitableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet, että:

- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin ainakin 50 % 39 %:lla potilaista, jotka saivat desmopressiinihoitoa, verrattuna 5 %:iin potilaista, jotka saivat plaseboa (p<0.0001)
- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin 44 % desmopressiryhmässä verrattuna 15 %:iin plaseboryhmässä (p<0.0001)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson pituuden mediaani lisääntyi 64 % desmopressiiniiryhmässä verrattuna 20 %:iin plaseboryhmässä (p<0.0001)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto lisääntyi 2 tuntia desmopressiiniiryhmässä verrattuna 31 minuuttiin plaseboryhmässä (p<0.0001).

Hoidon teho käyttäen yksilöllisiä, oraalisia desmopressiinitabletti -annoksia 0,1 ja 0,4 mg:n välillä 3 viikon ajan, verrattuna plaseboon (kootut tiedot)

Muuttuja	Desmopressiini		Plasebo		Tilastollinen merkitsevyys/ plasebo (t-testi)
	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	
Öisten virtsaamiskertojen määrä	2.97 (0.84)	1.68 (0.86)	3.03 (1.10)	2.54 (1.05)	p<0.0001
Öisen virtsanerityksen määrä (ml/min)	1.51 (0.55)	0.87 (0.34)	1.55 (0.57)	1.44 (0.57)	p<0.0001
Ensimmäisen häiriintymättömän unijakson kesto (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0.0001

Lääkityksen keskeytti hättävaikeuksien vuoksi 8 % potilaista desmopressiinin titraatiovaiheessa, ja 2 % sitä seuraavassa kaksoissokkivaiheessa (0.63 % desmopressiinilla ja 1.45 % plasebolla).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna (ADIN kylmäkuivattu tabletti) 200, 400 ja 800 mikrog annoksina on 0.25 % (CI 95 % 0.21 – 0.31 %). C_{max} oli 14 pg/ml kun annos oli 200 mikrog, 30 pg/ml kun annos oli 400 mikrog ja 65 pg/ml kun annos oli 800 mikrog. T_{max} mitattiin 0.5-2.0 tunnin kuluttua annoksesta.

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu ADIN kylmäkuivatulla tabletilla mutta desmopressiinitabletilla imeytymisen nopeus ja määrä väheni 40 %.

Desmopressiinitabletti vs. ADIN kylmäkuivattu tabletti:

Desmopressiinitabletti	Desmopressiinitabletti	ADIN kylmäkuivattu tabletti	ADIN kylmäkuivattu tabletti
Desmopressiinasetaatti	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiinasetaatti
0,1 mg	89 µg	60 µg	Noiin 67 µg*
0,2 mg	178 µg	120 µg	Noiin 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	Noiin 270 µg*

* laskettu vertailua varten

Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3-0,5 l/kg

Biotransformaatio

Desmopressiinin metaboliaa ei ole tutkittu *in vivo*. Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomin metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkittävää määrää desmopressiiniä sytokromi P450 –järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametabolialla sytokromi P450-järjestelmän kautta. Desmopressiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450-järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisaian arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana erittyvä fraktio on 52 % (44 % - 60 %). Desmopressiini eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsan kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

Erityisryhmien ominaispiirteet

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippuen AUC ja puoliintumisaika suurenevat munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä. Desmopressiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Desmopressiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lapset

Desmopressiinitablettien populaatiofarmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla, joita on hoidettu primaarisen yökastelun vuoksi, eikä mitään merkittävää eroa aikuisiin nähden havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot eivät paljastaneet mitään erityistä ihmiselle koituvaa riskiä perinteisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin farmakologista turvallisuutta, toistetun annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta.

Desmopressiinilla ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia, koska se on hyvin läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liivate
Mannitoli, E421
Sitruunahappo, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi läpipainolevy sisältää 10 kylmäkuivattua tablettia.

Pakkauskoot:

60 mikrog: 10, 30 ja 100

120 mikrog: 10, 30 ja 100

240 mikrog: 10, 30 ja 100

Kaikkia vahvuuksia ja pakkauskokoja ei välttämättä markkinoida.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy

PL 23

02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

60 mikrog: 33372

120 mikrog: 33373

240 mikrog: 33374

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2016