

## **Desmopressin**

**16.12.2015 Versio 2.0**

### **RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO**

#### **VI.2 Julkisen yhteenvedon osat**

##### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintymisestä**

###### **Yökastelu**

Yökastelu (ns. primaari yökastelu, PNE) on todennäköisesti lasten yleisin kehityshäiriö, siitä kärsii 15-20 % viisivuotiaista lapsista. Nuorista yökastelua esiintyy 1-2 %:lla. Brittiläisessä tutkimuksessa 1260:lla (15,5 %) 7,5-vuotiaista lapsista esiintyi yökastelua; 12 %:lla "harvemmin kuin kerran viikossa" ja 0,8 %:lla "kerran viikossa", joten 82,9 %:lla lapsista yökastelua esiintyi "enintään kerran viikossa".

Yökastelun patofysiologia on monimutkainen, siihen liittyy hermoston välittäjäaineita, vuorokausirytmii (vasopressiinin pieni yöllinen pitoisuus) ja virtsarakon toimintahäiriöitä. Yökasteluun ei oleteta liittyvän kuolleisuutta.

###### **Sentraalinen diabetes insipidus (CDI)**

Sentraalinen diabetes insipidus (CDI) on melko harvinainen häiriö. Epidemiologisissa tutkimuksissa sen prevalenssi oli 20-30/100 000. Sitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä niin miehillä kuin naisillakin. Uusien CDI-tapausten vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi todettiin 3-4/100 000. (Oletettavasti) synnynnäisen CDI:n ilmaantuvuuden todettiin olevan 2/100 000.

CDI johtuu vasopressiinin puutoksesta ja se voi ilmaantua kasvainten, anoksian, enkefaliitin, säteilyn, sarkoidoosin ja histiosytoosin aiheuttaman hypotalamuksen tai aivolisäkkeen varren vaurion seurauksena. Päävamman on osoitettu aiheuttavan CDI:n 15,4 %:ssa tapauksista, ja jopa 41 %:ssa silloin, kun kyse on vakavasta päävammasta.

Aikuisten kuolleisuus on harvinaista. Lapsilla, iäkkäillä ja henkilöillä, joilla on komplisoivia sairauksia, seurauksena voi kuitenkin olla vaikea kuivuminen, hypernatremia, kuume, kardiovaskulaarinen kollapsi ja kuolema.

CDI:n hoidossa käytetään ensisijaisesti desmopressiinia. CDI:ssa desmopressiiniannos on yksilöllinen ja annostus tulisi sovittaa potilaan vasteen mukaan.

###### **Yöllisestä polyuriasta johtuva nokturia**

On raportoitu, että nokturia on yöllisen polyurian (NP) ensisijainen ilmenemismuoto; jopa 75 % potilaista hakeutuu hoitoon häiritsevän nokturian vuoksi. Nokturian prevalenssi (ja erityisesti NP:sta johtuvan) kasvaa iän myötä ja sitä esiintyy sekä miehillä että naisilla.

Yöllinen polyuria on yhdistetty endogeenisen antidiureettisen hormonin, vasopressiinin, vuorokausirytmistä riippuvaisen erityksen poikkeavuuksiin.

Nokturia on yleisin unihäiriöiden aiheuttaja ja sillä voi olla merkitsevä vaikutus kaikenikäisiin miehiin ja naisiin. NP:sta johtuvalla nokturialla voi olla konkreettinen vaikutus ihmisen fyysiseen, sosiaaliseen ja emotionaaliseen hyvinvointiin. Useat kirjallisuuslähteet viittaavat siihen, että unihäiriöt ja aineenvaihdunnan/hormonitoiminnan häiriöt ovat yhteydessä toisiinsa.

### **von Willebrandin tauti (vWD)**

Von Willebrandin tauti (vWD) on yleisin perinnöllinen verenvuotosairaus, josta kärsii arviolta 66-100 ihmistä miljoonasta. vWD:n oireita ovat voimakas ihoverenvuoto, pitkittynyt tihkuminen kirurgisten toimenpiteiden jälkeen sekä naisilla runsaat kuukautisvuodot.

Hankittu von Willebrandin tauti on harvinainen verenvuotosairaus, johon liittyy useita taustalla olevia sairauksia ja tiettyjen lääkkeiden käyttöä. Sitä sairastaa arviolta 0,04-0,2 % valtaväestöstä.

Sairautta esiintyy kaikenikäisillä miehillä ja naisilla. Sairauteen liittyvästä kuolleisuudesta ei ole saatavilla arvioita. Pitkittynyt ja voimakas verenvuoto pienen vamman/kirurgisen toimenpiteen yhteydessä tai kuukautisiin ja raskauteen liittyen on suuri ongelma. Runsaista kuukautisvuodoista (määritelty yli 80 ml:n verenhukkana/kuukautiskierto) kärsii 74-92 % von Willebrandin tautia sairastavista naisista ja osuus kasvaa vWD:n vaikeusasteen mukaan.

### **A-hemofilia**

A-hemofiliaa arvioidaan sairastavan 20 miestä 100 000:sta, mutta prevalenssi vaihtelee suuresti eri maiden välillä. Se on perinnöllinen sairaus, jota esiintyy vain pojilla. Hemofiliaa esiintyy tasapuolisesti kaikissa roduissa ja etnisissä ryhmissä.

Brittiläisessä tutkimuksessa, johon osallistui 6018 hemofiliaa sairastavaa ihmistä, hemofiliakuolleisuus (johtuen verenvuodosta ja sen seurauksista, maksasairauksista ja Hodgkinin taudista) oli suurempi kuin kuolleisuus valtaväestössä. Keskimääräinen elinajanodote oli 63 vuotta vaikeassa hemofiliassa ja 75 vuotta lievässä tai keskivaikeassa hemofiliassa.

Potilaat, joilla on vaikea hemofilia (hyytymistekijän pitoisuus alle 1 % normaalista), kärsivät toistuvista (20-30 episodiat/v) ja spontaaneista vuodoista (tavallisesti lihaksessa tai nivelessä). Potilaat, joilla on keskivaikea hemofilia, tekijän pitoisuus on 1-5 % normaalista. Lievässä hemofiliassa (tekijän pitoisuus 6-25 % normaalista) vuodot estyvät, paitsi vamman tai kirurgian jälkeen. Vuonna 1995 rekisteröidyistä 1978 hemofiliapotilaasta 32 %:lla oli taudin vaikea muoto, 19 %:lla keskivaikea ja 49 %:lla lievä muoto.

### **Pidentynyt vuotoaika**

Leikkaukseen liittyvä odottamaton ja pitkittynyt vuoto johtuu pääosin heikentyneestä hemostaasista mukaan lukien verihituleiden toiminta ja plasman hyytyminen – joko perinnöllinen tai hankittu. Noin 3–5 % potilaista, joille tehdään elektiiivinen leikkaus, kärsii heikentyneestä hemostaasista, johon on liittynyt aiempi verenvuoto (n. 70 %:lla primaari ja lääkkeen aiheuttama hemostaattinen vaurio ja n. 30 %:lla vWD), jota ei havaita rutiiniluontoisissa hyytymisen seulontakokeissa.

Tätä esiintyy kaikenikäisillä miehillä ja naisilla. Se voi olla synnynnäinen mutta useimmissa tapauksissa se johtuu (jatkuvasta) ei-selektiivisten, steroideihin kuulumattomien kipulääkkeiden käytöstä, joihin kaikkiin liittyy suuri vuotoriski akuuteissa kirurgisissa toimenpiteissä.

## **VI.2.2 Yhteenvedo sairauden hyödyistä.**

## **Primaari yökastelu (PNE), sentraalinen diabetes insipidus (CDI), munuaisten toimintakokeet, joilla tutkitaan munuaisten kykyä väkevöidä virtsaa, ja hematologiset käyttöaiheet**

Desmopressiinia on käytetty jo vuosikymmeniä primaarin yökastelun ja sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa ja käyttö on myöhemmin laajentunut koskemaan munuaisten toimintakokeita, joilla tutkitaan munuaisten kykyä väkevöidä virtsaa, sekä hematologisiin käyttöaiheisiin. Ferringilla ei ole kliinistä kehitysohjelmaa näissä käyttöaiheissa. Desmopressiinin hyötyä em. käyttöaiheissa tukee pitkä kliininen kokemus ja kansainvälisissä lääketieteellisissä ja tiedelehdissä julkaistu tutkimustieto.

### **Yölliseen polyuriaan liittyvä nokturia**

Kolme lyhytaikaista (NOCT-2-A (miehet), NOCT-3-A (naiset) ja NOCT-4 (molemmat sukupuolet)) tutkimusta tarjosivat ensimmäisinä tehokkuustietoa desmopressiinista yölliseen polyuriaan liittyvän nokturian hoidossa. Kussakin lyhytaikaistutkimuksessa oli avoin vaihe, jossa määriteltiin kullekin potilaalle optimaalinen annos, minkä jälkeen hoidossa pidettiin viikon tauko. Tauon jälkeen potilaat siirtyivät kolmiviikkoiseen vaiheeseen ja tämän vaiheen aikana potilaat saivat joko plaseboa (dummy) tai desmopressiinia. Osallistujien määrä oli **NOCT-2-A**-tutkimuksessa 146, **NOCT-3-A**-tutkimuksessa 142 ja **NOCT-4**-tutkimuksessa 126. Ensisijainen tehoon liittyvä päämuuttuja näissä tutkimuksissa oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla yöllisten tyhjennysten määrä väheni 50 %. Kussakin tutkimuksessa merkitsevästi useampi desmopressiinia käyttänyt potilas saavutti tämän päämuuttujan plaseboa käyttäneisiin verrattuna (päämuuttujan saavuttaneiden potilaiden määrä oli 4,8-20,5 kertaa suurempi desmopressiinia saaneissa ryhmissä plaseboa saaneisiin verrattuna).

Ensisijainen tehoon liittyvä päämuuttuja analysoitiin erikseen alle ja yli 65-vuotiailta potilailta ja desmopressiinin vaikutus oli samankaltainen kummassakin ikäryhmässä.

### **VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta**

Ei oleellinen.

## VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<b>Nesteretentiosta johtuva hyponatremia, joka voi johtua myös yliannostuksesta</b>	<p>Veren alentunut natriumpitoisuus on yleinen haittavaikutus ja se saattaa ilmaantua noin yhdelle sadasta desmopressiinilla hoidetusta potilaasta.</p> <p>Veren alentunut natriumpitoisuus voi aiheuttaa päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, epämukavaa tunnetta, vatsakipua, lihaskouristuksia, huimausta, sekavuutta, tajunnan alenemista ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Oireet voivat kuitenkin lievitä täydellisesti ilman minkäänlaista hoitoa.</p>	<p>Voidaan välttää noudattamalla valmisteyhteenvedossa mainittuja varotoimia ja rajoittamalla nesteen saantia sekä huomioimalla vasta-aiheet koskien yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.</p> <p>MINIRIN-tabletti ja Melt <i>Nokturia-käyttöaihe – iäkkäät</i></p> <p>Hoidon aloittamista ei suositella yli 65-vuotiaille. Jos lääkäri päättää kuitenkin aloittaa desmopressiinihoidon 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.</p>
<b>Allergiset reaktiot ja yliherkkyys, ml. anafylaktinen reaktio</b>	<p>Allergiset reaktiot ja yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, voivat harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan, jos saatavilla ei ole riittävää lääketieteellistä hoitoa.</p> <p>Lääkityksen aiheuttama anafylaksia/anafylaktinen reaktio voi ilmaantua minkä tahansa ikäiselle potilaalle; keski-ikäiset ja ikääntyneet ovat kuitenkin niille erityisen alttiita, pääasiassa johtuen samanaikaisista sairauksista, esimerkkeinä</p>	<p>Ks. kohdat 4.3 ja 4.8:</p> <p>Käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.</p>

	keuhkohtaumatauti ja sydän- ja verisuonisairaus.	
--	--	--

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (myös syy, miksi pidetään potentiaalisena riskiä)
Verihyytymät (tromboottiset tapahtumat)	Verihyytymien kehittymisen mahdollinen riski johtuu suurten desmopressiiniannosten vaikutuksesta, mikä voi aiheuttaa hyytymiä hyytymistekijöiden vapauduttua sellaisten potilaiden veressä, joilla on muita riskitekijöitä. Verihyytymä on hyvin harvinainen haittavaikutus ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tiedot osoittivat, että noin yksi miljoonasta desmopressiinihoitoa saaneesta ihmisestä voi saada sellaisen. Verihyytymän oireet riippuvat hyytymän koosta ja sijainnista, ja niitä voivat olla mm. säärikipu, turvotus tai punoitus tai äkillisesti alkava hengenahdistus, rintakipu, epänormaali syke, ja tilaa voi komplisoida kollapsi, sokki tai sydänkohtaus. Veren hyytymishäiriöt, liikkumattomuus, ehkäisytabletit, tupakointi ja verisuonen seinämän vaurio ovat esimerkkejä tunnistetuista riskitekijöistä.

### Puuttuvat tiedot

Tiedot raskauden aikaisesta käytöstä ovat rajallisia.

### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskin minimoimiseksi

Kaikista lääkkeistä on valmisteyhteenveto (Summary of Product Characteristics, SmPC), joka tarjoaa lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä ja riskeistä sekä suosituksista riskien minimoimiseksi. Yhteenvedon lyhennetty kansantajuinen versio on saatavilla pakkausselosteen (PL) muodossa. Näiden asiakirjojen sisältämiä toimenpiteitä pidetään rutiiniluontoisina riskiä minimoivina toimenpiteinä.

Tähän lääkkeeseen ei liity mitään muita riskiä minimoivia toimenpiteitä.

### VI.2.6 Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Ei oleellinen.

### VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman päivityksistä

Turvallisuusasioita päivitettiin PSUSA/00000964/201412, EMA/PRAC/589834/2015:n mukaisesti.

Tämän seurauksena “Anafylaktinen reaktio (mukaan lukien Melt-lääkemuodon sisältämästä kalagelatiinista johtuvat allergiset reaktiot)” poistettiin potentiaalisena riskinä ja “Allergiset reaktiot ja yliherkkyys, mukaan lukien anafylaktinen reaktio” lisättiin tärkeänä tunnistettuna riskinä.

Tärkeän tunnistetun “Hyponatremian” riskin termiä tarkistettiin. Koska ehdotettu sanamuoto “Yliannostus, joka aiheuttaa nesteretention ja hyponatremian” saattaa epätarkasti liittää hyponatremian vain yliannostukseen, niin jotta huomioidaan tilat, joissa hyponatremia saattaa ilmentyä ilman desmopressiinin yliannostusta, “Hyponatremian” riski korjattiin “Nesteretentiosta johtuva hyponatremia, joka voi johtua myös yliannostuksesta”.

Puuttuvat tiedot –kohtaan lisättiin “Tiedot raskauden aikaisesta käytöstä ovat rajallisia”.