

Proposed packaging material	
Code	NOCD25/50-I-TH-01.01(TH)
Size	
Submission	<input checked="" type="checkbox"/> NDA <input type="checkbox"/> Renewal <input type="checkbox"/> Variation change detail no.:
Code of previous version	
Changes	Initial NDA submission (TH version of the EN NOCD15/50-I-TH-01.01)
	<input type="checkbox"/> CCDS version: <input type="checkbox"/> SPC country/version/date: <input type="checkbox"/> Core PIL version: <input type="checkbox"/> LAC no.:
Name & Date	Prepared and finalised by Pa on 18/05/2017

1 ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

NOCDURNA[®] 25 mcg & 50 mcg ยาเม็ดละลายในปาก

2 ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาสำคัญ

ในเม็ดยา 1 เม็ดประกอบด้วยเดสโมเพรสซิน อซีเทท เทียบเท่ากับเดสโมเพรสซิน 25 หรือ 50 ไมโครกรัม

3 ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดละลายในปาก (Oral lyophilisate)

NOCDURNA[®] 25 mcg:

ยาเม็ดละลายในปาก สีขาว กลม ขนาดประมาณ 12 มิลลิเมตร มีเครื่องหมาย "25" บนด้านหนึ่งของเม็ดยา

NOCDURNA[®] 50 mcg:

ยาเม็ดละลายในปาก สีขาว กลม ขนาดประมาณ 12 มิลลิเมตร มีเครื่องหมาย "50" บนด้านหนึ่งของเม็ดยา

4 คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

NOCDURNA[®] มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน (nocturia) ในผู้ใหญ่ เนื่องจาก การสร้างปัสสาวะมากในตอนกลางคืน (nocturnal polyuria) (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์).

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

- ในผู้หญิง: 25 ไมโครกรัม วันละครั้ง ให้โดยการอมใต้ลิ้น 1 ชั่วโมงก่อนนอน โดยไม่ต้องดื่มน้ำ
- ในผู้ชาย: 50 ไมโครกรัม วันละครั้ง ให้โดยการอมใต้ลิ้น 1 ชั่วโมงก่อนนอน โดยไม่ต้องดื่มน้ำ

ไม่แนะนำให้เพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป

หากมีการพิจารณาให้การรักษาด้วยขนาดยาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ในกรณีที่การตอบสนองต่อ NOCDURNA® ไม่เพียงพอ ควรใช้เดสโมเพรสซินชนิดเม็ดละลายในปากอื่นๆ (โปรดดูหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ และคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ในกรณีที่เกิดอาการของการคั่งของน้ำในร่างกาย และหรือภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) (ปวดศีรษะ คลื่นไส้/ อาเจียน น้ำหนักตัวเพิ่ม และในกรณีที่รุนแรงอาจเกิดการชัก) ควรหยุดการรักษาและทำการประเมินอีกครั้งหนึ่ง เมื่อต้องการเริ่มการรักษาใหม่ควรมีการจำกัดสารน้ำและตรวจติดตามระดับโซเดียมในกระแสเลือด (โปรดดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ควรหยุดการรักษาด้วย NOCDURNA® หากพบว่าระดับโซเดียมในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่าปกติ (135 mmol/L)

กลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือมากกว่า)

ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยเดสโมเพรสซิน และอาจเกิดความผิดปกติของการทำงานของไต ดังนั้นจึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้และไม่ควรใช้ขนาดยาต่อวันสูงกว่า 25 ไมโครกรัมสำหรับผู้หญิง และ 50 ไมโครกรัมสำหรับผู้ชาย ระดับโซเดียมในเลือดของผู้สูงอายุควรอยู่ในระดับปกติทั้งก่อนได้รับการรักษา ในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา (วันที่ 4-8 หลังจากเริ่มรักษา) และ 1 เดือนหลังเริ่มการรักษา ควรหยุดการรักษาด้วย NOCDURNA® หากระดับโซเดียมในเลือดลดลงถึงขีดขั้นต่ำของช่วงค่าปกติ (โปรดดูหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) ควรพิจารณาอย่างรอบคอบหากต้องการให้การรักษาซ้ำในผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่เห็นประสิทธิผลการรักษาใน 3 เดือน

ผู้ป่วยการทำงานของไตบกพร่อง

NOCDURNA® ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (โปรดดูหัวข้อข้อห้ามใช้)

ผู้ป่วยโรคตับ

ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

กลุ่มประชากรเด็ก

ไม่มีความจำเป็นในการใช้ยา NOCDURNA® ในผู้ป่วยเด็กในข้อบ่งชี้รักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนที่มีสาเหตุมาจากการสร้างปัสสาวะมากในตอนกลางคืน

วิธีการใช้ยา

วาง NOCDURNA® ไว้ใต้ลิ้นเพื่อให้ละลาย โดยไม่ต้องดื่มน้ำ

อาหารอาจส่งผลให้ฤทธิ์ต้านปัสสาวะและระยะเวลาการออกฤทธิ์ของการใช้ยาเดสโมเพรสซินในขนาดที่ต่ำ (โปรดดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

4.3 ข้อห้ามใช้

- ปฏิกริยาภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบอื่นๆ
- ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางพฤติกรรมทำให้ดื่มน้ำมาก (ส่งผลให้มีการสร้างปัสสาวะมากกว่า 40 มิลลิลิตรต่อ กิโลกรัมภายใน 24 ชั่วโมง)
- โรคหัวใจล้มเหลวหรือมีสภาวะอื่นที่เกี่ยวข้องกับการคั่งของสารน้ำในร่างกาย การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะรวมทั้งที่เคยมีประวัติของสภาวะเหล่านี้
- การทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance ต่ำกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที)
- เคยมีประวัติภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ
- โรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่ง ADH ผิดปกติ (SIADH)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุควรได้รับการตรวจประเมินทางคลินิกและซักประวัติก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วย NOCDURNA® เนื่องจากการสร้างปัสสาวะมากในตอนกลางคืนอาจเป็นอาการของโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือสภาวะอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการคั่งของสารน้ำในร่างกาย หากสงสัยว่ามีสภาวะอื่น ๆ ร่วมด้วย ไม่แนะนำให้รักษาด้วยเดสโมเพรสซิน (โปรดดูหัวข้อข้อห้ามใช้)

ควรจำกัดสารน้ำอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนการรักษาจนถึง 8 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษา การรักษาโดยไม่จำกัดปริมาณของเหลวที่ได้รับอาจนำไปสู่การเกิดการคั่งของสารน้ำในร่างกายและ/หรือภาวะโซเดียมในเลือดต่ำซึ่งอาจมีอาการเตือนหรือไม่ก็ได้ (ปวดศีรษะ คลื่นไส้/อาเจียน น้ำหนักขึ้น และในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีอาการชัก)

ในผู้ป่วยสูงอายุหากระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในซีระดับต่ำของช่วงค่าปกติ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ควรได้รับการตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือดก่อนที่จะได้รับการรักษา สัปดาห์แรกของการรักษา (วันที่ 4-8) และ 1 เดือนหลังจากเริ่มได้รับการรักษา (โปรดดูหัวข้อขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ขนาดการใช้ยา 50 ไมโครกรัมในผู้หญิงอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเมื่อเทียบกับผู้ชาย (โปรดดูหัวข้อคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) ดังนั้นจึงควรให้การรักษาด้วยขนาดยาที่แนะนำเฉพาะเจาะจงตามเพศ

ควรหยุดการรักษาด้วย NOCDURNA[®] หากระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่าซีระดับต่ำของช่วงค่าปกติ

ควรใช้ยาเดสโมเพรสซินด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการคั่งของสารน้ำและ/หรือภาวะไม่สมดุลของเกลือแร่

ควรหยุดการรักษาด้วยเดสโมเพรสซินและตรวจประเมินอีกครั้งหนึ่งหากเกิดภาวะความไม่สมดุลของน้ำและเกลือแร่ระหว่างการรักษา (เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด ใช้ กระเพาะและลำไส้อักเสบ)

ข้อควรระวังเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ การจำกัดสารน้ำอย่างระมัดระวังรวมถึงการตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือดในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด SIADH เช่น ยาต้านภาวะซึมเศร้า Tricyclic, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine, ยาต้านการขับปัสสาวะ และ carbamazepine, ยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่ม sulfonylurea โดยเฉพาะ chlorpropamide, และกรณีการรักษาพร้อมกับการใช้ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs).

ควรระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่ใช้ยา thiazide หรือ ยาลดความดันกลุ่ม loop diuretics หรือภาวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการคั่งของสารน้ำในร่างกาย ควรตรวจติดตามระดับโซเดียมในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

ควรพิจารณาภาวะการทำงานของกระเพาะปัสสาวะผิดปกติอย่างรุนแรงและมีการอุดตันของท่อปัสสาวะก่อนเริ่มการรักษา

ควรระวังในผู้ป่วยต่อไปนี้ cystic fibrosis โรคหัวใจโคโรนารี โรคความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง และภาวะครรภ์เป็นพิษ.

ควรพิจารณาวินิจฉัยโรคเบาจืดที่เกิดจากความผิดปกติทางไต (nephrogenic diabetes insipidus) หากรักษาด้วยเดสโมเพรสซินแล้วยังไม่สามารถลดปริมาณปัสสาวะตอนกลางคืนได้

ควรให้ความระมัดระวังพิเศษในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมซึ่งอาจถูกบดบังอาการ early-stage lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus จากการใช้เดสโมเพรสซินเพื่อรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน ไม่แนะนำให้ใช้เดสโมเพรสซินในผู้ป่วย lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus.

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

อันตรกิริยาด้านเภสัชพลศาสตร์

สารที่เห็นยวนำให้เกิดภาวะ SIADH อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการคั่งของน้ำ/ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (เช่น ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, chlorpromazine, ยาขับปัสสาวะ และ carbamazepine เช่นเดียวกันกับยารักษาเบาหวานกลุ่ม sulfonylurea โดยเฉพาะ chlorpropamide) (โปรดดูหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวัง)

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และอ็อกซิโทซินอาจทำให้เสริมฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะกับเดสโมเพรสซิน และอาจเห็นยวนำให้เกิดการคั่งของน้ำ/ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (โปรดดูหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ลิเทียมมีผลลดฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะ

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

การรักษาพร้อมกับโลเปอราไมด์โดยการรับประทานอาจส่งผลเพิ่มระดับเดสโมเพรสซินในกระแสเลือดขึ้น 3 เท่า ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการคั่งของน้ำ/ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ แม้ยังไม่มีการตรวจสอบยาอื่นที่ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ อาจทำให้เกิดผลเช่นเดียวกัน

อาหารที่ประกอบด้วยไขมัน 27% ทำให้ลดการดูดซึม (ทั้งอัตราและปริมาณ) ของเดสโมเพรสซินชนิดเม็ดอย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชพลศาสตร์ (ปริมาณปัสสาวะที่ผลิตและความเข้มข้น)

อาหารมีผลลดความแรงและระยะเวลาของฤทธิ์ด้านปัสสาวะของยาเดสโมเพรสซินในการใช้ยาขนาดที่ต่ำ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ควรระมัดระวังในการจ่ายยาให้กับสตรีมีครรภ์

ข้อมูลมีจำกัดในสตรีมีครรภ์ 53 คนที่เป็นโรคเบาจัด เช่นเดียวกับกับข้อมูลที่มีจำกัดในสตรีมีครรภ์ 216 คนที่มีเลือดออกผิดปกติ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ของเดสโมเพรสซินในสตรีมีครรภ์หรือทารกในครรภ์ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลทางระบาดวิทยา ในการศึกษาในสัตว์ไม่ส่งผลร้ายแรงทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการตั้งครรภ์ การพัฒนาการของตัวอ่อนและพัฒนาการหลังคลอด

การศึกษาระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ไม่พบผลทางคลินิกของแม่และลูก ในการวิเคราะห์ในหลอดทดลองโดยใช้ human cotyledon model พบว่าเดสโมเพรสซินไม่ผ่านรกหากให้การรักษาด้วยขนาดยาที่แนะนำ

สตรีให้นมบุตร

ผลจากการวิเคราะห์น้ำนมของสตรีให้นมบุตรที่ได้รับยาเดสโมเพรสซินในขนาดที่สูง (300 ไมโครกรัมทางจมูก) พบว่าปริมาณยาที่ถูกส่งไปยังทารกมีปริมาณน้อยกว่าที่จะส่งผลกระทบต่อทารกปัสสาวะดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องหยุดให้นมบุตร

ภาวะเจริญพันธุ์

การศึกษาผลของเดสโมเพรสซินในสัตว์ไม่พบผลกระทบต่อภาวะเจริญพันธุ์ในหนูเพศผู้และเพศเมีย

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

NOCDURNA[®] ไม่มีผลต่อการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ผลรวมของความปลอดภัย

จากความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษาทางคลินิกของ NOCDURNA[®] สำหรับข้อบ่งใช้รักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้ป่วยชาย (ขนาดยา 50 ไมโครกรัม จำนวน 222 คน) และผู้ป่วยหญิง (ขนาดยา 25 ไมโครกรัม จำนวน 219 คน) พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยระหว่างการรักษาได้แก่ ปากแห้ง (13%) ปวดศีรษะ (3%) ภาวะไซเดียมในเลือดต่ำ (3%) และมึนงง (2%).

คำอธิบายของอาการไม่พึงประสงค์:

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุดของเดสโมเพรสซินเกี่ยวข้องกับอาการ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระดับไซเดียม ในเลือดลดลง น้ำหนักตัวเพิ่ม อ่อนแรง ปวดท้อง ตะคริว มึนงง สับสน การรับรู้ลดลง ในกรณีที่มีอาการชัก และโคม่า

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นผลของการต้านการขับปัสสาวะ การเพิ่มการดูดกลับของน้ำจากท่อไตและการเจือจางความเข้มข้นในกระแสเลือด การศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน พบโซเดียมในเลือดต่ำภายในวันแรกของการรักษาโดยสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของขนาดยา ข้อควรระวังต่างๆ ระบุอยู่ในหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ความเสี่ยงต่อภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีสูงกว่าในเพศหญิง อาจเนื่องมาจากท่อไตมีความไวต่อวาโซเพรสซินและอนุพันธ์มากกว่าเมื่อเทียบกับเพศชาย สามารถลดความเสี่ยงนี้โดยการลดขนาดการใช้ยาในเพศหญิง ความเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีลดลงได้โดยการตรวจติดตามปริมาณโซเดียมในกระแสเลือด (โปรดดูหัวข้อขนาดยาและวิธีการใช้ยา และหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ตารางอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1 แสดงความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงาน ความถี่จะแบ่งเป็น พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) และพบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

ตารางที่ 1: ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงาน (การศึกษาทางคลินิกเฟส 3 และรายงานหลังจำหน่ายออกสู่ตลาด)

MedDRA System Organ Class	พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)	พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$)
ความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	
ความผิดปกติทางระบบประสาท		ปวดศีรษะ มึนงง	
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ปากแห้ง*	คลื่นไส้ ท้องเสีย	ท้องผูก ความไม่สบายท้อง
อาการผิดปกติทั่วไปและอาการผิดปกติบริเวณที่ได้รับยา			เหนื่อยล้า บวมบริเวณส่วนปลาย

* ผู้ป่วยได้รับการซักถามเกี่ยวกับอาการปากแห้งในบางการศึกษาทางคลินิก

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการ:

การได้รับ NOCDURNA® เกินขนาดนำไปสู่การเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการคั่งของน้ำ และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

การรักษา:

ถึงแม้ว่าการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำต้องพิจารณาเฉพาะราย แต่สามารถให้คำแนะนำทั่วไปได้ การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทำได้โดยหยุดใช้ยาเดสโมเพรสซิน จำกัดสารน้ำและรักษาตามอาการหากจำเป็น

5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin and analogues.

ATC code: H01B A02

กลไกการออกฤทธิ์

NOCDURNA® ประกอบด้วยเดสโมเพรสซินซึ่งเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์เลียนแบบฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะตามธรรมชาติ arginine vasopressin (AVP) ฤทธิ์ของเดสโมเพรสซินคล้ายกับฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะของวาโซเพรสซินโดยจับกับตัวรับ V2 ที่ท่อรวมปัสสาวะในไต (the renal collecting tubules) ทำให้เกิดการดึงน้ำกลับเข้าสู่ร่างกาย การดึงน้ำกลับนี้ทำให้การสร้างปัสสาวะตอนกลางคืนลดลง เนื่องจากขนาดการใช้ยาที่ต่ำลง และจำเพาะเจาะจงต่อเพศ (25 ไมโครกรัม สำหรับเพศหญิงและ 50 ไมโครกรัม สำหรับเพศชาย) และการจำกัดระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ NOCDURNA® ฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะจะถูกจำกัดในช่วงระยะเวลาการนอนตอนกลางคืน

ฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษา CS29 พบว่าขนาดการใช้ยาของ NOCDURNA® ที่ทำให้ 50% ของการตอบสนองต่อยาสูงสุดต่อปริมาณปัสสาวะตอนกลางคืนมีความแตกต่างกันในเพศชายและหญิง โดยมีค่าเฉลี่ยขนาดยาในเพศชายมากกว่าประมาณ 2.7 เท่าของเพศหญิง (95% CI: 1.3-8.1) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่เทียบเท่ากัน ซึ่งสอดคล้องกับความไวต่อยาที่มีมากกว่าในเพศหญิง การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำขึ้นกับขนาดยา เพศหญิงจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากกว่าเพศชาย อุบัติการณ์การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำสูงขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น (โปรดดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา).

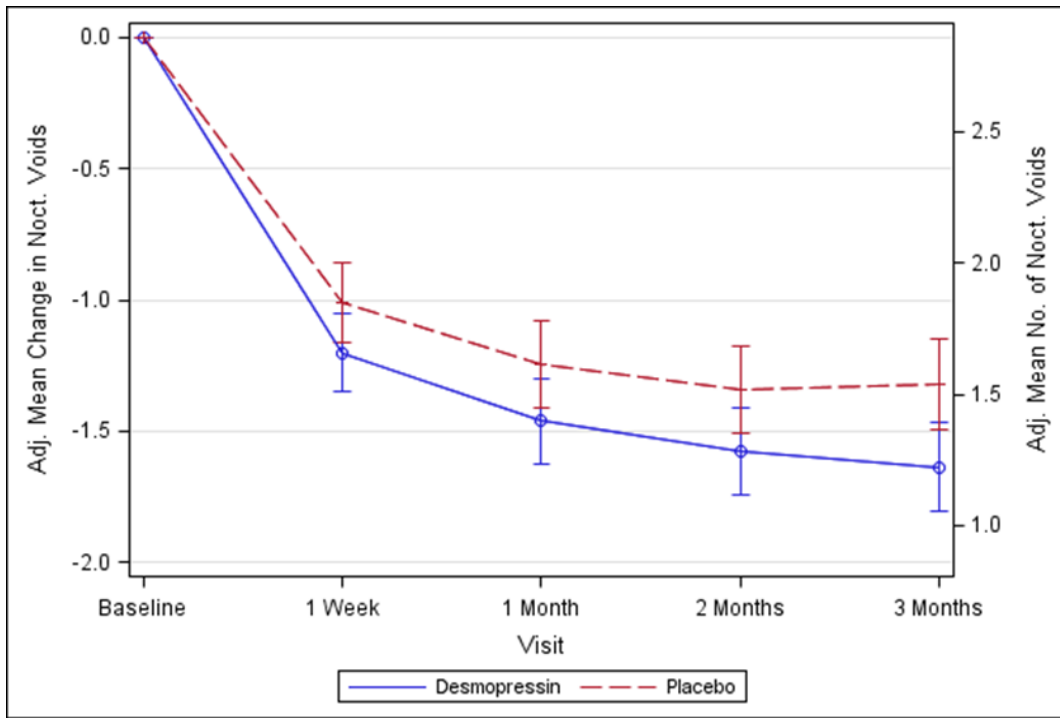
ประสิทธิภาพทางคลินิก

ประสิทธิภาพของ NOCDURNA® ปรากฏอยู่ในการศึกษาแบบ randomised double blinded placebo controlled studies 2 การศึกษา ในเพศหญิง 268 คน (การศึกษา CS40 ศึกษาเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 25 ไมโครกรัม เทียบกับยาหลอก) และ ในเพศชาย 395 คน (การศึกษา CS41 ศึกษาเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 50 ไมโครกรัม และ 75 ไมโครกรัม เทียบกับยาหลอก) ที่มีภาวะปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน โดยเฉลี่ยต้องปัสสาวะ ≥ 2 ครั้งต่อคืน โดย 90% ในผู้หญิงและ 87% ในผู้ชายเป็นผู้มีปัสสาวะมาก (polyuria)

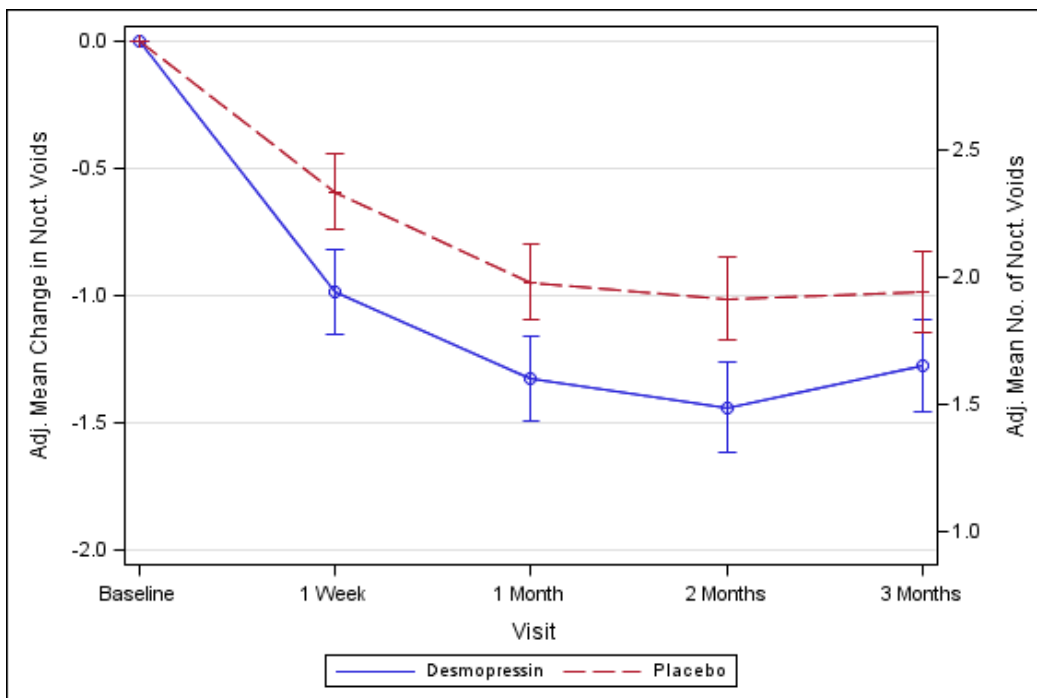
ทั้ง 2 การศึกษาให้ผลของตัวชี้วัดหลัก 2 ตัวชี้วัดดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ใช้เดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้นในช่วงระยะเวลาการศึกษามากกว่า 3 เดือน มีการลดลงของค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งที่ปัสสาวะตอนกลางคืน จากค่าเฉลี่ยพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มเพศหญิงที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 25 ไมโครกรัม (- 1.46) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (-1.24) ($p=0.028$) (รูปที่ 1) และในกลุ่มเพศชายที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 50 ไมโครกรัม (-1.25) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (-0.88) ($p=0.0003$) (รูปที่ 2) สัดส่วนของอาสาสมัครที่มีค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งที่ปัสสาวะตอนกลางคืนลดลงมากกว่า 33% (กลุ่มที่ตอบสนอง) มีจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเกือบสองเท่า ค่า odds ratio ของกลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยจำนวนปัสสาวะตอนกลางคืนลดลงมากกว่า 33% ในกลุ่มที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 25 ไมโครกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ 1.85 ($p=0.006$) ในเพศหญิง และ ค่า odds ratio ของกลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยจำนวนปัสสาวะตอนกลางคืนลดลงมากกว่า 33% ในกลุ่มที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 50 ไมโครกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ 1.98 ($p=0.0009$) ในเพศชาย

สำหรับตัวชี้วัดรองคือการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาที่การนอนหลับไม่ถูกรบกวนเนื่องจากต้องลุกมาปัสสาวะเป็นครั้งแรก (the first undisturbed sleep period (FUSP)/time to first void) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยเริ่มต้นถึงระยะเวลา 3 เดือนที่ได้รับการรักษาคือ 49 นาทีในเพศหญิงและ 39 นาทีในเพศชาย คุณภาพชีวิตสำหรับกลุ่มที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 25 ไมโครกรัมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (N-QoL total score 27.24) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (21.90) ($p=0.0226$) ในเพศหญิง และ คุณภาพชีวิตสำหรับกลุ่มที่ได้รับเดสโมเพรสซินชนิดอมได้ลิ้น 50 ไมโครกรัม (N-QoL total score 18.37) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (13.88) ($p=0.0385$) ในเพศชาย มีความสัมพันธ์อย่างสูง ($p<0.0001$) ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษา (การลดลงของจำนวนครั้งปัสสาวะในตอนกลางคืน และการเพิ่มขึ้นของ FUSP) และคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นในทั้งสองการศึกษา

รูปที่ 1 ตัวชี้วัดหลัก: การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยการปัสสาวะตอนกลางคืนในระยะเวลาที่ได้รับการรักษา 3 เดือนจากค่าเฉลี่ยเริ่มต้น – (Females, CS40 Full Analysis Set)



รูปที่ 2. ตัวชี้วัดหลัก: การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยการปัสสาวะตอนกลางคืนในระยะเวลาที่ได้รับการรักษา 3 เดือนจากค่าเฉลี่ยเริ่มต้น – (Males, CS41 Full Analysis Set)



ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิด 2 ทาง ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาโดยใช้เดสโมเพรสซินชนิดเม็ดอมได้ลิ้นร่วมกับ tolteridine แคปซูลชนิดออกฤทธิ์เนิ่นในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะมีความไวเกินที่มีอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนร่วมด้วยในเพศหญิงเป็นระยะเวลา 3 เดือนพบว่า ผู้ป่วย 49 รายที่ได้รับการรักษาด้วย NOCDURNA® (desmopressin oral lyophilisate) 25 mcg ร่วมกับ tolterodine 4 มิลลิกรัม ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในการศึกษานี้และความปลอดภัยเมื่อให้การรักษาร่วมเทียบกับ

ความปลอดภัยเมื่อให้การรักษาด้วย NOCDURNA® 25 mcg ประสิทธิภาพในแง่ของการลดลงของค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งการปัสสาวะในตอนกลางคืนตลอดระยะเวลา 3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาร่วมมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย tolteridine เพียงอย่างเดียวในการวิเคราะห์ทั้งหมด (treatment contrast, -0.34 voids) และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.049$) ด้วย treatment contrast -0.41 voids เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่ม per protocol

ความแตกต่างระหว่างเพศในประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิก [FE992026 CS029] วิเคราะห์การตอบสนองที่ขึ้นกับขนาดยาต่อ NOCDURNA® ในเพศหญิงและเพศชายด้วยขนาดยา 10 ถึง 100 ไมโครกรัม: ในเพศหญิงพบว่าผลทางเภสัชพลศาสตร์ไม่เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยามากกว่า 25 ไมโครกรัม กล่าวคือผลการตอบสนองจะคงที่เมื่อให้ยาจนถึงขนาด 25 ไมโครกรัม ในเพศชายพบว่าการลดลงของปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาในขนาด 50 ไมโครกรัม แต่ไม่เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาขนาด 100 ไมโครกรัม การเพิ่มขนาดยาถึง 50 ไมโครกรัมในเพศหญิงไม่พบประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นแต่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำขึ้น 5 เท่าเมื่อเทียบกับเพศชายในกลุ่มที่อายุมากกว่า 50 ปี ($p = 0.015$)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

ค่าเฉลี่ยของชีวประสิทธิผลของเดสโมเพรสซินเมื่อให้โดยการอมได้ลิ้นจากการศึกษาในขนาดยาต่างๆ ตั้งแต่ 200, 400 และ 800 ไมโครกรัม คือ 0.25% (95% confidence interval of 0.21 – 0.31%) เดสโมเพรสซินมีความแปรปรวนของค่าชีวประสิทธิผลปานกลางถึงสูงทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มตัวอย่าง ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC และ C_{max} ของเดสโมเพรสซินอยู่ในรูปแบบเส้นตรง ในช่วง 60 ถึง 240 ไมโครกรัม อย่างไรก็ตามยังไม่มี การประเมินค่าชีวประสิทธิผลของขนาดยาดต่ำกว่า 60 mcg

การกระจายยา

การกระจายยาของเดสโมเพรสซินสามารถอธิบายโดยใช้ two-compartment distribution model ค่าปริมาตรการกระจายยาในช่วงการขจัดยาออกเท่ากับ 0.3-0.5 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา

ยังไม่มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงยาในสิ่งมีชีวิต การศึกษาการเปลี่ยนแปลงยาในหลอดทดลองโดยใช้ไมโครโซม จากตับของมนุษย์ไม่พบว่าเดสโมเพรสซินถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 system จากตับ ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีการเปลี่ยนแปลงยาในมนุษย์ด้วย cytochrome P450 system เช่นกัน เดสโมเพรสซินมีผลต่อค่า PK ของยาคืออื่นน้อยเนื่องจากไม่มีผลยับยั้งการขจัดยาผ่านทางระบบ cytochrome P450

การขจัดยา

อัตราการขจัดยาของเดสโมเพรสซินเท่ากับ 7.6 ลิตร/ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของเดสโมเพรสซินโดยประมาณเท่ากับ 2.8 ชั่วโมง ในอาสาสมัครสุขภาพดีมีการขจัดยาออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงเท่ากับ 52 % (44 % - 60 %).

ความเป็นเส้นตรง/ไม่เป็นเส้นตรง

เดสโมเพรสซินไม่มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นเส้นตรง

ลักษณะในประชากรกลุ่มจำเพาะการทำงานของไตบกพร่อง:

ขึ้นกับระดับความบกพร่องของไต ค่า AUC และค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไตอย่างรุนแรง เดสโมเพรสซินมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติระดับปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance ต่ำกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที).

ตารางที่ 1: ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่องระดับต่างๆ ข้อมูลมาจากการศึกษา CS001

	Creatinine Clearance	Renal Function	AUC (Hrs*pg/mL)	T _{1/2} (Hrs)
สุขภาพดี	>80 mL/min	ปกติ	186	2.8
เล็กน้อย	50-80 mL/min	บกพร่องเล็กน้อย	281	4.0
ปานกลาง	30-49 mL/min	บกพร่องปานกลาง	453	6.7
รุนแรง	5-29 mL/min	บกพร่องรุนแรง	682	8.7

การทำงานของตับบกพร่อง:

ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เดสโมเพรสซินไม่มีอันตรกิริยากับยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่ตับเนื่องจากเดสโมเพรสซินไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับจากการศึกษาในหลอดทดลองด้วยไมโครโซมจากมนุษย์

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกไม่พบอันตรายต่อมนุษย์จากการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชวิทยาความปลอดภัย พิษจากการให้ยาซ้ำ พิษทางพันธุกรรมและพิษต่อระบบสืบพันธุ์

ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งด้วยเตสโมเพรสซินเนื่องจากมีความใกล้เคียงกับฮอร์โมนเปปไทด์ที่สร้างขึ้นตามธรรมชาติ

6 รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

เจลาติน, แมนิทอล (E 421), ซิตริกแอซิดปราศจากน้ำ

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3 อายุยา

3 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30°C. เก็บในภาชนะบรรจุเดิมเพื่อป้องกันความชื้นและแสง
ใช้ทันทีหลังจากแกะเม็ดยาออกจากแผง

คำเตือนพิเศษในการทำลายยาและอื่นๆ

คำแนะนำในการใช้ยา

1. ดึงปลายด้านหนึ่งของแผงบลิสเตอร์ออก โดยฉีกตามรอยปรุเริ่มจากด้านที่มีสัญลักษณ์รูปมือ
2. ฉีกแผงยาตามรอยปรุเพื่อให้ได้ยา 1 เม็ด
3. ดึง Foil ออกโดยเริ่มจากมุมในทิศทางตามแนวลูกศร ห้ามดันเม็ดยาออกมาผ่าน foil
4. ค่อยๆนำเม็ดยาออกจาก foil ด้วยความระมัดระวัง วางเม็ดยาไว้ได้ลิ้นจนละลาย ไม่เคี้ยวหรือกลืนเม็ดยา
5. หากเม็ดยาแตกออกเป็นมากกว่า 2 ชิ้นขณะนำยาออกจากแผง ห้ามรับประทานยาที่แตกนั้น ให้รับประทานยาเม็ดอื่นแทน



6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ที่มีรอยปรุแบ่งเม็ดยาออกเป็นแต่ละเม็ด บรรจุอยู่ในกล่องกระดาษ แผงบลิสเตอร์ด้านล่างและด้านบนเป็นหลายชั้น ประกอบด้วย PVC/OPA/Alu/OPA/PVC และ heat seal laquer/Alu/PET/paper ตามลำดับ

ขนาดบรรจุ: 3 แผง x 10 เม็ดอมได้ลิ้น

**7 ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
ผู้ผลิต**

Catalent U.K.Swindon Zydis Limited

Frankland Road , Blagrove, Swindon

Wiltshire, SN5 8RU, UK

ผู้นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

8 เลขทะเบียนตำรับยา

1C..

9 วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

DD/MM/YYYY

10 วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

เมษายน 2560