



(12) **Øversettelse av endret
europaisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2296686 B2**

Etter innsigelse

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/11 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2014.07.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering avdet meddelte patentet	2014.02.12
(45)	Avgjørelse innsigelse i EPO	2017.11.01
	Avgjørelse innsigelse i Norge	2018.02.19
(86)	Europeisk søknadsnr	09751584.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.05.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.03.23
(30)	Prioritet	2008.05.21, US, 55120 P
(84)	Utpekte stater	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Innehaver	Ferring B.V., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL-Nederland
(72)	Oppfinner	KLEIN, Bjarke, Mirner, Chemin De La Vergognausaz50, CH-1162 St. Prex, CH-Sveits NORGAARD, Jens, Peter, Chemin De La Vergognausaz50, CH-1162 St. Prex, CH-Sveits SHUMEL, Brad, Chemin De La Vergognausaz50, CH-1162 St. Prex, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	ORODISPERSIBLE DESMOPRESSIN FOR INCREASING INITIAL PERIOD OF SLEEP UNDISTURBED BY NOCTURIA
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/046707, US-A1- 2005 232 997, JASEK W.: 'Austria-Codex Fachinformation 2006/2007', 2006, ÖSTERREICHISCHE APOTHEKER-VERLAGSGESELLSCHAFT M.B.H., WIEN pages 4786 - 4793, WO-A1-2005/046707, VANKERREBROECK ET AL: "Desmopressin in the Treatment of Nocturia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study" EUROPEAN UROLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 52, no. 1, 4 June 2007 (2007-06-04), pages 221-229, XP022105013 ISSN: 0302-2838

Beskrivelse

Foreliggende søknad krever prioritet fra US provisorisk søknad nr. 61/055.120 innlevert 21. mai 2008.

5 Kun nylig har nokturia blitt anerkjent som en klinisk tilstand i seg selv i motsetning til et av mange symptomer omfattede forskjellige tilstander i de nedre urinveier. Den blir for tiden definert av the International Continence Society (ICS) som den lidelse hvor individet må våkne opp på natten en eller flere ganger for å tømme seg. Dette gjelder ethvert antall tømminger ved enhver tid i løpet av natten forutsatt at personen er våken før tømning. (1) Generelt refererer uttrykket nokturia til vannlating på natten, spesielt når denne er stor. Den blir også referert til som "nykturia".

Det finnes tre større kategorier av patofysiologi som utgjør nokturia; global polyuria, problemer med lagring i blæren og nokturnal polyuria (2).

15 Global polyuria er definert som urintømming > 40 ml/kg kroppsvekt i løpet av en 24 timers periode. Årsaker til polyuria innbefatter diabetes mellitus, diabetes insipidus og primære tørsteforstyrrelser.

Blærelagringsproblemer er særpreget av hyppige tømminger med små urinvolumer. Årsaker til blærelagringsproblemer innbefatter detrusor overaktivitet (nevrogene og ikke-nevrogene); blærehypersensitivitet; blæretømmingsobstruksjon; primær blærepatologi så som cystitis, kalkuli og neoplasi samt urogenital aldring. Et mønster av hyppig oppvåkning og tømning er også karakteristisk for en primær søvnforstyrrelse som burde være en del av en differensiell diagnose i vurderingen av en pasient med nokturia.

25 Nokturnal polyuria er definert som produksjonen av et abnormt stort volum av urin under søvn. Friske unge voksne fra 21-35 års alder utskiller omkring 14 ± 4 % av sin totale urin mellom tidene 11 og 19, mens eldre voksne utskiller gjennomsnittlig 34 ± 15 %. (3-4) ICS definerer for tiden nokturnal polyuria som et nattlig urinvolum større enn 20-30 % av totalt 24 timers urinvolum, avhengig av alder og ved fravær av polyuria.

30 Nokturnal polyuria kan være sekundær til systemiske tilstander så som kongestiv hjertesvikt, perifert ødem grunnet venøs stasis eller lymfostasis, nyre- eller leversvikt, livsstilsmønstre så som overdreven drikking på natten og obstruktiv søvnapné. Flere studier antyder at enkelte individer med nokturia kan ha tapt sin normale cirkadiske rytme av argininvasopressin (AVP) -sekresjon. (6-12) AVP er hormonet som er primært ansvarlig for reguleringen av urinproduksjon. I friske voksne finnes det en diurnal frigjøring av AVP med en topp i blodkonsentrasjonene som opptrer i løpet av søvntimene. (13) Avkorting av den nokturnale fase av AVP-

sekresjoni individer med nokturna ville gi en plausibel fysiologisk forklaring på øket nokturnal urinproduksjon. Imidlertid mangler ikke alle pasienter med nokturna cirkadisk AVP-variasjon og ikke alle pasienter som mangler cirkadisk AVP-variasjon, har nokturna. (14) Det finnes flerfoldige fysiologisk forandringer i mekanismene som styrer vann- og natriumregulering og som kan endre den diurnale rytme for urinsekresjon. Disse innbefatter aldersrelaterte nedganger i den konsentrerende egenskap hos nyrene samt plasmareninkonsentrasjonene. (15)

Estimater på nokturna-prevalens varierer mye avhengig av hvilken definisjon som benyttes, analysemetode som benyttes samt populasjonen og området som undersøkes. (16-28) Til tross for disse begrensninger indikerer litteraturen sterkt at nokturna er en vanlig og problematisk tilstand hos kvinner og menn og som øker i både hyppighet og alvorlighet med alderen.

En nylig stor undersøkelse som involverte mer enn 19.000 menn og kvinner i alderen 18 og eldre i fem land (Canada, Tyskland, Italia, Sverige og Storbritannia) og som brukte ICS-definisjonen av nokturna (en eller flere ganger per natt) viste at nokturna var det hyppigste lavere urinveissymptom – rapportert av 48,8 % av menn og 54,5 % av kvinner – og økte fra 34-44 % hos individer yngre enn 39 års alder til over 70 % hos dem med alder 60 år eller mer. Selv med en høyere terskelverdi på to eller flere tømminger per natt, overskred nokturna-prevalensen 21-24 % den til ethvert annet lavere urinveissymptom. (29)

Andre voksne angir ofte nokturna som et av de mest problematiske lavere urinveissymptomer. I en samfunnsbasert utspørring av 423 menn i alderen 40 og eldre i UK, svarte 58 (14 %) nokturna minst to ganger om natten. Og 67 % av disse rapporterte at dette var "i det minste ganske problematisk" – det nest mest problematiske symptom etter en hyppighet på minst 9 ganger per dag (92 %), og selv mer problematisk enn nokturnal inkontinens (60 %). (30) En samfunnsbasert utspørring utført i USA innbefattende 720 individer med nokturna, viste at så lite som en tømming per natt ikke bare var problematisk, men påvirket negativt helse-relatert kvalitet av liv og søvn. For personer som svarte med å ha nokturna ≥ 2 ganger per natt, var påvirkningen på helse-relatert livskvalitet lik den for type 2 diabetes og større enn den for hypertensjon. (31)

Den mest pernisiøse effekt av nokturna er ikke sterk tømming i og for seg, men dens innvirkning på søvnkvalitet og etterfølgende dagsrytmefunksjon som en følge av søvnforstyrrelse. Det finnes et godt etablert forhold mellom nokturna og søvnkvalitet. En samfunnsbasert hollandsk utspørring av 1485 personer med alder 50 og eldre, rapporterte at 25,3 % angav forstyrret opprettholdelse av søvnen, for hvilket nokturna var den hyppigste årsak (67,5 %). (32)

Asplund og Åberg undersøkte forholdet mellom søvn og nokturia i en gruppe på 3000 kvinner og fant at søvn ble svekket i assosiasjon med øket tømning om natten. Kvinner med 3 eller flere tømminger per natt rapporterte fire ganger oftere at de manglet søvn og led av søvnighet på dagen. (33)

5 Utilstrekkelig søvn og søvnighet på dagen har vært knyttet til depresjon, humørendring og nedsatt livskvalitet. (34-36) En samfunnsbasert svensk utspørring av 203 arbeidende individer med nokturia og 80 tilfeldig utvalgte kontrollpersoner viste at gruppen med nokturia hadde vesentlig lavere nivåer av vitalitet og større svekkelse av arbeid og aktivitet som følge av mangel på søvn. (37)

10 Nokturia er også assosiert med en øket hyppighet av fall i løpet av natten. (38) Fall er et hovedhelseproblem blant eldre personer og er den største årsaken til død fra skader i denne aldersgruppen. (39) I en studie som vurderte risikoen for fall i gangbare pasienter som var 65 år gamle og eldre og som hadde nokturia, økte sannsynligheten for fall fra 1,48 for personer med en nattlig hendelse til 2,15 for individer som rapporterte mer enn tre nokturia-hendelser per natt. (40)

15 Vasopressin er en fysiologisk hoveddeterminant for fri vannekskresjon. Den øker vannpermeabiliteten av den luminale membran av de renale kortikale og medullare oppsamlingskanaler for derved å fremme fri reabsorpsjon av vann og reduksjon av urinproduksjon. Ettersom nokturia er den kliniske følge av stor nattlig urinproduksjon i forhold til blærekapasitet, bør reduksjon av nattlig urinvolum logisk resultere i færre nattlige tømmeepisoder.

20 Desmopressin er en syntetisk analog av det naturlig forekommende hormon 8-arginin-vasopressin med modifikasjoner innbefattende deaminering av 1-cystein og substitusjon av L-arginin ved posisjon 8 med D-arginin. Desmopressin oppviser 25 en høy og spesifikk antidiuretisk effekt som beskrevet i US patent nr. 3.497.491. Det resulterende molekyl har et antidiuretisk-til-vasopressor-forhold som er 3000 ganger større enn vasopressin og en lengre virkningsvarighet. (41)

30 Grunnet den problematiske natur og de variable symptomer assosiert med nokturia var videre undersøkelser av desmopressin tilrådelig. Disse undersøkelser gjaldt effektiviteten og sikkerheten av desmopressin i brede populasjoner. Resultatene var overraskende angående kjønn, alder og doseeffekter av desmopressin.

OPPSUMMERING

Foreliggende beskrivelse er rettet mot kjønn, alder og doseeffekter av desmopressin på å redusere nattlige tømminger, å øke en initial periode av uforstyrret søvn og/eller redusere nattlig urinvolum.

35 Oppfinnelsen vedrører en sammensetning for bruk ved behandling av en kvinnelig pasient som har nokturia eller nokturnal polyuria, ved å redusere det

nattlige urinvolum i den kvinnelige pasient som har behov for det, hvilken sammen-
setning omfatter en orodispergerbar dose av desmopressin på 25 µg for admini-
strasjon før leggetid, hvor dosen er målt som fri base desmopressin.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelse er den kvinnelige pasient en kvin-
5 nelig pasient over 65 år gammel.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 illustrerer grafisk den ukentlige endring fra basislinje i gjennomsnitt-
lig antall nattlige tømminger sammen med de tilsvarende p-verdier.

Figur 2 illustrerer grafisk den gjennomsnittlige og forutsagte endring i nattli-
10 ge tømminger ut fra kjønn og dose.

Figur 3 illustrerer grafisk minskningen i totalt og nattlig urinvolum for place-
boen, 10 µg, 25 µg, 50 µg og 100 µg-grupper.

Figur 4 illustrerer grafisk den gjennomsnittlige observerte og forutsagte end-
ring i nattlig urin ut fra kjønn og dose.

BESKRIVELSE

Spesielle aspekter av beskrivelsen er beskrevet i større detalj nedenfor. Ut-
trykkene og definisjonene som benyttet i foreliggende søknad og som forklart heri,
er ment å representere betydningen innenfor foreliggende beskrivelse. Patent- og
vitenskapslitteraturen referert til heri og referert til ovenfor er herved inkorporert
20 per referanse. Uttrykkene og definisjonene gitt heri går foran dersom det er kon-
flikt mellom uttrykk og/eller definisjoner inkorporert per referanse.

Uttrykk og definisjoner

Entallsformene "en", "et" og "den" innbefatter flertallsformen med mindre
sammenhengen tilsier noe annet.

25 Uttrykkene "omtrent" og "omkring" betyr så godt som det samme som en
angitt numerisk tall eller verdi. Som benyttet heri, bør uttrykkene "omtrent" og
"omkring" bli generelt forstått å omfatte ± 10 % av en spesifisert mengde, frekvens
eller verdi. Med hensyn til spesifikke verdier bør det bli forstått at spesifikke ver-
dier beskrevet heri for aktuelle populasjoner (f.eks. individet av det beskrevne kli-
30 niske forsøk) representerer middelerverdier med mindre de er angitt som noe annet,
f.eks. gjennomsnittsverdier. Følgelig er aspekter av foreliggende beskrivelse som
krever en spesiell verdi i et individ, i hovedsak støttet heri av populasjonsdata hvor
den relevante verdi er ansett for å være en meningsfull begrensning av den aktuel-
le populasjonen.

35 Som benyttet heri refererer uttrykket "første søvnperiode" til den tilden som
har gått fra leggetid til enten først tømming eller morgengry.

Uttrykket "hyponatremia" som benyttet heri, refererer til en serum natrium-verdi under nedre grense for det normale referanseområde, f.eks. et serum natriumnivå < 130 mmol/l.

Uttrykket "nokturnal enurese" som benyttet heri, refererer til en tilstand
5 hvor en person som har blæreklontroll mens vedkommende er våken, urinerer under søvn.

Som benyttet heri refererer uttrykket "nokturnal polyuria" til en øket nattlig lating av urin. For eksempel må et forhold mellom nattlig urinvolum og 24 timers urinvolum være likt eller større enn 33 %.

10 Som benyttet heri refererer uttrykket "nattlig urin" til det totale urinvolum fra 5 minuttet etter leggetid til oppståing om morgenen innbefattende den første vannlatingen innen 30 minuttet etter å ha stått opp.

Uttrykket "nattlig vannlating" som benyttet heri, refererer til en tømning som opptrer fra 5 minutter etter leggetid inntil oppståing om morgenen med den
15 hensikt å stå opp.

Uttrykket "nokturia" refererer til den uheldige tilstand at et individ må våkne om natten en eller flere ganger for å late vannet.

Uttrykket "overaktiv blære" som benyttet heri, refererer til å være tvunget til å late vannet, med eller uten tvingende inkontinens, vanligvis fulgt av hyppighet
20 og nokturia.

Uttrykket "polydipsia" som benyttet heri, refererer til sterk væskekonsumpsjon.

Uttrykket "urin-osmolalitet" som benyttet heri, refererer til konsentrasjonen av elektrolytter i urin.

25 Uttrykket "uroflometri" som benyttet heri, refererer til n måling av hastigheten av urin som presses ut fra blæren under tømning av blæren. Strømningshastighet måles som ml/sek tømt.

Uttrykkene "å administrere", "administrasjon" eller "administrering" som benyttet heri, refererer til (1) å fremskaffe, gi, dosere og/eller foreskrive av enten
30 en lege eller vedkommendes autoriserte stedfortreder eller under vedkommendes anvisning, desmopressin og (2) plassere i, ta eller konsumere av pasienten eller personen selv, desmopressin.

Liste av forkortelser

Forkortelse	Betydning av forkortelse i dokumentet
35 AE	Uheldig hendelse
ITT	Intensjon å behandle
LOCF	Siste observasjon videreført

	MED	Minimum effektiv dose
	OC	Observerte tilfeller
	PP	Per behandling
	SD	Standardavvik
5	SAE	Alvorlig uheldig hendelse
	NQoL	Nokturia-kvalitet av Livs-utspørring
	PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
	SF	Kort form
	µg	Mikrogram
10	WebEZ	Web-basert sentralisert pasientrandomiserings-system

Smelteformulering

Desmopressin smeltetabletter inneholder desmopressinacetat i en frysetørket form formulert med fiskegelatin, mannitol og sitronsyre. Det resulterende orale frysetørkede materiale desintegrerer umiddelbart i munnen uten behov for vann.

15 En orodispersibel farmasøytisk doseringsform av desmopressin med god biotilgjengelighet er beskrevet i US patentsøknad nr. 10/513.437 (US publikasjon nr. 2005/0232997 A1) hvis innhold er inkorporert heri i sin helhet. Smeltedoseringsformen er fortrinnsvis fremskaffet som et desmopressin acetatsalt. Desmopressin-dosen kan bli uttrykt som fri base selv om desmopressinet faktisk blir tilført som acetatsaltet.

20 Bortsett fra hvor annet er angitt tilsvarer dosene som anvendes i foreliggende fremgangsmåter, desmopressin fri base selv om doseformen er et desmopressinacetat. Følgelig er 100 µg dosen av desmopressin som er beskrevet heri, 100 µg desmopressin fri base som tilsvarer en forholdsmessig høyere vektverdi av desmopressinacetat (omtrent 112,4 µg desmopressinacetat for et desmopressin smeltepreparat som er 89 % w/w av desmopressin fri base for hvilket resten på

25 11 % er acetat, vann og urenheter). På liknende måte representerer 50 µg, 25 µg og 10 µg dosene alle vektene av desmopressin fri base med de tilsvarende vekter av desmopressinacetat som er tilsvarende høyere. Følgelig er 0,1 mg av desmopressinacetat ekvivalent med omkring 89 µg av desmopressin fri base.

30 Den relative biotilgjengelighet mellom tablett- og smelteformuleringene ble undersøkt i en åpen-merket, randomisert overkryssende studie hvor 28 friske individer ble administrert 240 µg smelte og 0,4 mg tablett (gitt som 2 x 0,2 mg tabletter) med syv dagers mellomrom. AUC, C_{max}, T_{max} og t_{1/2} var like, noe som indikerer at 0,1 mg tablett resulterer i eksponering som likner den av en 60 µg smelte

35 (tilsvarende 67 µg av desmopressinacetat).

EKSEMPEL: Klinisk studium**Mål**

Hovedmålene for del I av denne studien (28 dagers effekt) var: (1) å vise overlegenheten av en eller flere doser av smelteformuleringen av desmopressin til placebo til å redusere antallet nattlige tømninger i en bred populasjon av voksne pasienter med nokturna etter 28 dagers behandling; (2) å vise overlegenheten av en eller flere doser av smelteformuleringen til placebo i den delen av individer med >33 % reduksjon fra basislinjen i et gjennomsnittlig antall av nattlige tømninger etter 28 dagers behandling; og (3) behandlingssikkerhet.

Hovedmålene for del II av denne studien (utvidelsesstudium) var: (1) å vise varigheten av effekten oppnådd i del I av en eller flere doser av desmopressin-smelte; og (2) behandlingssikkerhet.

Det sekundære mål for både del I og del II var: å sammenligne effekten av flere doser av desmopressin til placebo på søvnforstyrrelse og livskvalitet.

Total studieutforming

Dette var en 2-delt (del I og II), randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert, parallellgruppe, multisenter-studie for å undersøke effekten og sikkerheten av 4 doser av en raskt-oppløselig ("smelte") formulering av desmopressin for behandlingen av nokturna hos voksne. Alle behandlinger ble administrert oralt en gang per natt omkring 1 time før leggetid, hvor individene ble instruert å begrense sitt inntak av fluidum før selvadministrasjon av medikamentet. I del I ble individene tilegnet 1 av 5 behandlingsgrupper, placebo eller desmopressinsmelte 10 µg, 25 µg, 50 µg eller 100 µg. Randomisering skulle være utført basert på alder (<65, ≥65 år) og ut fra fravær/tilstedeværelse av nattlig polyuria, definert som et forhold mellom nattlig urinvolum/24 timers urinvolum ≥33 %. For å oppnå det ønskede antall individer innenfor hvert nivå, kunne innrulling av individer i et spesielt nivå (alder og/eller tilstedeværelse/fravær av nattlig polyuria) bli stanset. Dersom dette ble nødvendig skulle alle undersøkende steder bli informert skriftlig minst 1 uke på forhånd for å stoppe undersøkelsen i en populasjon av individer.

Et totale på 750 individer var planlagt å bli innrullert med omkring 150 individer per behandlingsgruppe. Del I av studien ble utført med 7 besøk. Undersøkelse (besøk 1) inntraff innen 21 dager av dosering (dag 1, besøk 2); hvor individer vendte tilbake for oppfølgingsbesøk på dag 4, 8, 15, 22 og 28 (slutten av del I). Behandlingsvarighet i del I var 28 dager.

Umiddelbart ved ferdigstilling av del I av studien fortsatte alle individer med aktiv behandling inn i del II med samme behandling i omkring 1 til 6 måneder. Individer som fikk placebo i del I ble tilfeldig tildelt til 1 av de 4 aktiv behandlinger i

del II. For å sikre at studien forble fullstendig blind i løpet av hele utstrekningen av begge deler I og II, ble re-randomisering av individer som tilhørte placebo etter 4 uker, forutbestemt ved tiden for initial randomisering.

Individer startet del II ved siste besøk for del I (dag 28) og vendte tilbake for oppfølging på dag 4, 8, 15, 29 og hver 4. uke deretter inntil databasen var låst for del I og behandlingsgruppene ikke lenger var blinde. Den totale behandlingsvarigheten for hvert individ avhang av når individet ble randomisert i del I og ble beregnet til å være minst 4 uker og høyst 6 måneder. Ved avslutning av del II av studien, ble hver enkelt gitt valget å være med på en åpen-merket studie med forventet total varighet (dobbelt-blind utvidelse pluss åpen-merket studie) på minst 12 måneder. Siden del II var en utvidelsesstudie, fokuserer den gjenværende beskrivelse og data presentert heri for kliniske studier kun på del I.

Utvelgelse av doser i studien

Et tidligere klinisk program som undersøkte effektiviteten og sikkerheten av en tablettformulering av desmopressin mot nokturnia benyttet doser på 100 µg, 200 µg og 400 µg. Alle 3 doser viste en klar effekt på farmakodynamiske og kliniske endepunkter. Selv om anvendelsen av et dose-titreringsskjema begrenser fortolkningen av doserespons, viste doser høyere enn 100 µg kun en marginal forbedring i effekt.

Doseforholdet mellom tablett- og smelteformuleringene ble undersøkt i en åpen-merket, randomisert overkrysningsstudie hvor 28 friske individer ble administrert 240 µg smelte og 400 µg tablett (gitt som 2 x 200 µg tabletter) adskilt med 7 dager. AUC, C_{max} , T_{max} og $t_{1/2}$ var like, noe som indikerer at 100 µg tabletter gir en eksponering som er lik den for 60 µg smelte.

Foreliggende studie undersøkte dosenivåer som var i hovedsak lavere enn dem benyttet i tablettstudien. Selv om det ikke finnes noen data med smelteformuleringen i målpopulasjonen for å assistere doseutvelgelsen for doser under 100 µg tablett/60 µg smelte, har farmakokinetiske (PK) og farmakodynamiske (PC) studier blitt utført i vann-tilførte friske individer og vann-tilførte barn i 6 til 12 års alder med nattlig enurese. Basert på data fra disse 2 studier har en modell som simulerer PK og PC blitt utviklet. Dersom antidiuretisk aktivitet blir definert basert på varighet av urinosmolalitet større enn 200 mOsm/kg, indikerer modellen at en dose på 10 µg smelte potensielt kan være subterapeutisk og doser på 25 µg til 100 µg bør gi 2,75 til 8,5 timer av antidiuretisk aktivitet.

Utvelgelse av studiepopulasjon: Inklusjonskriterier

Individer som tilfredsstilte de følgende inkluderingskriterier var egnet for studien forutsatt skrevet informert samtykke før utførelsen av enhver studie-relatert aktivitet definert som enhver handling som ikke ville ha blitt utført under normal livsførsel hos individet, og som var en mann eller kvinne, var 18 år gammel eller eldre, hadde et gjennomsnitt på ≥ 2 nattlige tømminger per natt bestemt via et 3-dagers hyppighets-volum-kart i løpet av undersøkelsesperioden.

Ekskluderingskriterier

Tilstedeværelsen av ethvert av det følgende ekskluderte et individ fra inkludering i studien:

Genitourinærsystemtilstander**Menn:**

Klinisk mistanke om obstruksjon i blæreutløpet og/eller urinstrøm < 5 ml/sek. Dersom medisinsk historie og/eller fysisk undersøkelse antydte blæreutløpsobstruksjon, ville uroflytmetri bli utført for å bekrefte diagnosen.

Kirurgisk behandling innbefattende transurektale ablative behandlinger for blæreutløpsobstruksjon/godartet prostata-hyperplasi (BPH) ble utført innen de siste 6 måneder.

Kvinner:

Graviditet; kvinner i formeringsdyktig alder skulle dokumentere at de brukt en pålitelig metode for befruktningshindring.

Anvendelse av pessar for bekkenprolaps.

Tilstedeværelse av uforklarlig bekkenmasse.

Menn og kvinner:

Klinisk mistanke om urinretensjon og/eller gjenværende ettertømmingsvolum > 150 ml; dersom medisinsk historie og/eller fysisk undersøkelse antydte urinretensjon, skulle ultralyd av blæren eller innsetting av kateter bli utført for å bekrefte diagnosen.

Aktuell eller tidligere urologiske sykdommer (f.eks. blærekreft, prostatakreft).

Klinisk bevis på aktuell sykdom i genitalurinveiene som kunne innvirke på tømming.

Historie av nevrogen detrusor-aktivitet (tidligere kjent som detrusor hyperfleksji).

Systemiske medisinske tilstander

- Mistanke om tegn på hjertesvikt.
- Ukontrollert hypertensjon
- Ukontrollert diabetes mellitus.
- 5 Renal insuffisiens, serum kreatinin skulle ligge innenfor normale grenser og beregnet glomerular filtreringsgrad skulle være ≥ 60 ml/min.
- Hepatisk og/eller biliær sykdom, aspartat transaminase (AST) og/eller alanin transaminase (ALT) skulle ikke være $> 2 \times$ øvre grense av normal (ULN) og total bilirubin skulle ikke være $> 1,5$ mg/dl.
- 10 Hyponatremia, serum natrium-nivå skulle ligge innenfor normale grenser som definert av Sponsor og sentrallaboratoriet.
- Diabetes insipidus (urinutføring > 40 ml/kg og 24 timer).
- Syndrom av uriktig antidiuretisk hormon-sekresjon (SIADH).
- Psykogenisk eller habituell polydipsia.
- 15 Obstruktiv søvnapné som krever behandling.

Annen

- Kjent alkohol- eller stoffmisbruk.
- Arbeid eller livsstil som potensielt påvirket normal nattesøvn (f.eks. skiftarbeidere).
- 20 Tidligere desmopressinbehandling for nokturnia.
- Enhver annen medisinsk tilstand, laboratorieabnormalitet, psykiatrisk tilstand, mental lidelse eller språkbarriere som, etter undersøkerens syn, gjorde personen uegnet for et klinisk forsøk eller hemmet individets deltakelse i studien.
- Anvendelse av løkke-diuretika (furosemide, etakrynsyre). Andre klasser av diuretika (tiazider, triamterene, klortalonide, amiloride, inapamide) hvor tillatt, enten som monoterapi eller som kombinasjonsterapi. Individuer som bruker et diuretikum skulle bli oppmuntret til å ta dette om morgenen, om medisinsk forsvarlig.
- 25 Anvendelse av ethvert annet investigatorisk medikament innen 30 dager fra undersøkelse.

30 Avslutningskriterier

- Ethvert individ med en serum natriumverdi på 125 mmol/l eller mindre på ethvert punkt i løpet av studien, skulle bli fjernet umiddelbart og videre vurdert og behandlet om nødvendig.
- Individer hadde rett til å trekke seg fra studien på ethvert tidspunkt og av enhver grunn uten å gi forklaring. Imidlertid skulle undersøkeren ta te passende tiltak for å sikre at trekking ble utført på en sikker måte. Et individ kunne også bli
- 35

avsluttet basert på vurderingen av undersøker eller Sponsor på grunn av sikkerhetsvurderinger eller dersom vurdert til ikke å utføre studieprosedyrene i en grad som kunne påvirke studieresultatene. Undersøkeren og Sponsor skulle bli enige om aktuell avslutning før uttrekking og unødvendig fjerning av individer skulle bli unngått.

Individer som ble trukket fra studien, skulle bli ført inn i en Studieavslutning («End-of-Study (EoS)» -vurdering så snart som mulig etter avgjørelsen å trekke individet hadde blitt tatt. For enhver avslutning skulle undersøkeren oppnå de nødvendige data og dokumentere datoen for prematur tilbaketrekking samt hovedgrunnen i det elektroniske tilstandsrapportskjemaet (eCRF). Dersom grunnen til tilbaketrekking var en uheldig hendelse (AE) skulle den spesifikk hendelsen eller laboratorieabnormaliteten bli registrert i eCRF. Undersøkeren skulle gjøre et grundig forsøk på å dokumentere utfallet. Uttrukne individer ble ikke erstattet.

Administrerte behandlinger

Studiemedikament ble administrert som en oralt desintegrerende tablett av desmopressin (desmopressin-smelte) eller placebo.

Individer ble tilfeldig tilegnet til 1 av 5 fastdose behandlingsgrupper i del I: Placebo eller desmopressin-smelte 10 µg, 25 µg, 50 µg eller 100 µg. Alle behandlinger ble administrert oralt en gang per natt omkring 1 time før leggetid. Individer ble instruert å plassere tablett under tungen uten vann. Individer ble utstyrt med tilstrekkelig forsøksmedikament for varigheten av del I.

Studieendepunkter

De primære endepunkter for effektvurdering var (1) endring i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger fra basislinjeevaluering til siste besøksdag (dag 28); og (2) andel av individer med >33 % reduksjon i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger fra basislinje til siste besøksdag (dag 28). En videre beskrivelse og tilsvarende data rettet mot andre endepunkt (dvs. den delen av individer som har >33 % reduksjon i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger) er ikke gitt heri.

De sekundære effektendepunkter var: (1) varighet av den oppnådde effekt i del I; (2) endring i initial periode av uforstyrret søvn, definert som medgått tid i minutter fra å gå til sengs med den hensikt å sove til tiden for oppvåkning for første nattlige tømning, og (3) endring i varighet av total søvntid. Ytterligere sekundære endepunkter ble oppsamlet, f.eks. endring i nokturna-spesifikk livskvalitet som funnet ved skoring på the International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire – Nocturia and the Nocturia Quality of Life Questionnaire, endring i søvnkvalitet som funnet med den totale skoring i the Pittsburgh Sleep Quality In-

dex, samt endring i total livskvalitet som funnet med det korte formularet -12v2. En beskrivelse av de ytterligere sekundære effektendepunkter og deres medfølgende data er ikke gitt heri.

Endringer i urinvolum fra basislinjen til slutten av dag 28 ble også undersøkt
5 og er inkludert heri.

Flytkart

Et studie-flytkart som viser studie-forsøkene og prosedyrene utført ved hvert studiebesøk, er presentert i tabell 1 for del I

Tabell 1 – Studie-flytkart for del I

Besøk	(undersøkelse) 1	(randomisering) 2	3	4	5	6	7 (EoS) ^a
Uke	≤21 dager av Besøk 2			1	2	3	4
Prosedyre		1	4	8	15± 3	22± 3	28±3
Informert godkjenning	X ^b						
Inkludering/ekskludering-kriterier	X						
Login til WebEZ for individ ID-nummer	X						
Demografisk/medisinsk historie	X						
Kroppsvekt	X						X
Høyde	X						
Fysisk undersøkelse	X						X
Vitale tegn (BP, puls)	X	X	X	X	X	X	X
Samtidige medikamenter	X	X	X	X	X	X	X
Lab: kjemi (innbefattende serum-natrium), hematologi, urinalyse	X						X
Urin-osmolalitet ^c (undersøkende)	X						
Urin graviditetstest	X						X
Uroflometeri (kun menn)	X						
Undersøkt gjenværende ettertømmingsvolum ^d	X						
Avbrutt søvn/tømmingsregistrering (3 dager) ^e	X					X	
Aktigrafi ^f	X					X	
Uheldige hendelser		X	X	X	X	X	X
Redigering tømming og/eller søvnregistrering		X		X	X	X	X
Nokturia spørreskjemaer: ICIQ-N, PSQI, NQoL, SF-12v2		X					X
Randomisering via WebEZ		X					
Sløyf tømmingsregistrering (3			X	X	X		

dager) ⁹							
Serum natrium			X	X	X	X	
Studium medikament-virkning			X	X	X	X	X
Sløyf studium medikament for del II (settnummer tilegnet via WebEZ)							X

EoS = Slutt på studie; WebEZ = web-basert sentralisert pasient-randomiseringssystem; BP = blodtrykk; ICIQ-N = International Consultation on Incontinence questionnaire – Nocturia; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; NQoL = Nocturia Quality of Life; SF-12v2 = Short Form-12, version 2

- 5 a. Avsluttede individer skulle utføre et studiesluttbesøk så snart som mulig etter avsluttet studie.
- b. Skriftlig informert godkjenning skulle bli innhentet før none studie-relaterte prosedyrer.
- c. Oppsamling av første nattids-urintømming før randomiseringsbesøk.
- 10 d. Uroflometri ble utført kun på menn dersom det var mistanke om obstruksjon; post-residualt urinvolum ble målt ved å bruke ultralyd kun hvis det fantes klinisk mistanke om urin-retensjon.
- e. Tømmingsregistreringer ble utført for 3 etterfølgende 24-timers cykler; registreringer for uke 1, 2 og 3 krevde kun «våken-tiden» for nattømmingen.
- 15 f. Aktigrafi ble brukt i et subsett av individer (ved 6 studiesteder).

Disposisjon av individer

Et totale på 1412 individer ble undersøkt for del I av studien; 613 individer sviktet i undersøkelsen og 799 individer ble randomisert for behandling. De vanligst registrerte grunner for svikt i undersøkelsen var nyreinsuffisiens (15 %) og ikke å ha gjennomsnittlig ≥ 2 nattlige tømninger over 3-dagers undersøkelsesperioden (10 %). Et totale på 710 (89 %) individer fullførte del I av studien og 89 (11 %) av individene avsluttet prematurt. Over behandlingsgruppene avsluttet 6 % til 16 % av individene prematurt. De vanligste grunnene for avslutning var totalt tilbaketrekking av godkjenning (4 %), uheldige hendelser (2 %) og tapt oppfølging (2 %).

Analyserte datasett

Av de 799 randomiserte individer i del I ble 757 individer som mottok minst 1 dose av studiemedikamentet og hadde oppfølgingsdata, inkludert i hensikt å behandle (ITT) analysedatasettet. Totalt hadde 10 % av ITT-individer et hovedprotokollbrudd og ble ekskludert fra per-protokoll (PP) analysedatasettet. Av de 682 PP-

individene hadde 10 % ikke både en undersøkelse og sluttbesøk datasett på antall av nattlige tømninger og ble ekskludert fra de observerte tilfeller (OC) -analyse-datasettet. Alle 799 randomiserte individer mottok minst 1 dose av studiemedikamentet (desmopressin eller placebo) og hadde minst 1 sikkerhetsvurdering og ble

5 følgelig inkludert i sikkerhetsanalyse datasettet.

PRIMÆRT EFFEKTSENDEPUNKT

Antall nattlige tømninger

Det gjennomsnittlige antall nattlige tømninger minsket fra basislinjen til dag 28 i alle behandlingsgrupper, med større minskninger observert med økende dose desmopressin. Reduksjonen i gjennomsnittlig nattlige tømninger i forhold til placebo var statistisk signifikant for 100 µg ($p < 0,0001$) og 50 µg ($p < 0,0207$) gruppene.

10

Tendensen til større minskning i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger med økende dose av desmopressin, var tydelig hos individer oppdelt i forhold til alder (< 65 år, ≥ 65 år) og hos individer med nokturnal polyuria. For få individer (13 til 18 individer per behandlingsgruppe) hadde ikke nokturnal polyuria til å foreta meningsfulle sammenligninger. Reduksjonen i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger i forhold til placebo, var statistisk signifikant for 100 µg-gruppen for alle 4 oppdelingsfaktorer og for 50 µg-gruppen for individer med nokturnal polyuria.

15

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøket i antallet nattlige tømninger er gitt for alle grupper (ITT populasjon) i Tabell 2.

20

Tabell 2 – endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømninger (ITT analyse datasett i del I) for alle grupper.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	156	-0,86	1,05	0,08	-4,00	-0,83	1,67
10 µg	155	-0,83	1,07	0,09	-4,33	-0,67	2,33
25 µg	152	-1,00	1,13	0,09	-3,67	-1,00	2,33
50 µg	148	-1,18	1,19	0,10	-5,00	-1,00	2,00
100 µg	146	-1,43	1,22	0,10	-5,00	-1,33	4,33
Totalt	757	-1,05	1,15	0,04	-5,00	-1,00	4,33
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Gjennomsnittlig minskning i antallet av nattlige tømninger ble observert fra dag 8, med en tendens til større minskning med økende desmopressindoser, hvor disse funn fortsatte på dag 15 og dag 22. Merkbart i forhold til placebo ble statis-

25

tisk signifikante forskjeller observert for 25 µg, 50 µg og 100 µg dosene på dag 8 og dag 15 av behandlingen, med signifikante forskjeller for de høyere 2 doser også på dag 22 og dag 28. Ukentlig endring fra basislinje i gjennomsnittlig antall nattlige tommeringer sammen med p-verdier for hver desmopressin smeltdose i forhold til placebo, er vist i figur 1.

Blant kvinner var reduksjonen i gjennomsnittlig antall nattlige tømmeringer i forhold til placebo statistisk signifikant for 100 µg ($p < 0,0001$), 50 µg ($p = 0,0091$) og 25 µg ($p = 0,0200$) -gruppene. Således ble, for kvinnene, effekten vist for det primære endepunktet av nattlige tømmeringer for alle bortsett fra den laveste dosen av desmopressin.

En oppsummering av endringene fra basislinjen til sluttbesøket i antallet nattlige tømmeringer er vist for alle kvinner, kvinner over 50 års alder og kvinner over 65 års alder (ITT populasjon) i tabell 3, 4 og 5.

Tabell 3 – endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømmeringer (ITT analyse datasett i del I) for alle kvinner.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	66	-0,88	1,01	0,12	-3,33	-0,67	1,00
10 µg	73	-1,15	1,07	0,13	-4,33	-1,00	1,00
25 µg	65	-1,22	1,06	0,13	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	71	-1,23	1,06	0,13	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	66	-1,51	1,14	0,14	-5,00	-1,33	1,00
Totalt	341	-1,20	1,08	0,06	-5,00	-1,00	2,00
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant for 10 µg-gruppen, men statistisk signifikant for 25 µg-gruppen, ble det observert en minskning i det midlere antall nattlige tømmeringer identifisert i tabell 3 for alle kvinner. For eksempel oppviste 10 µg- og 25 µg-gruppene minst 1,0 færre nattlige urintømmeringer per natt ved desmopressinbehandling i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste kun 0,67 færre nattlige urintømmeringer per natt i forhold til basislinje.

Tabell 4 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømninger (ITT analysedatasett i del I) for kvinner over 50 års alder.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	45	-0,74	0,93	0,14	-2,67	-0,67	1,00
10 µg	51	-1,08	1,04	0,15	-4,33	-1,00	0,33
25 µg	49	-1,35	1,04	0,15	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	55	-1,15	1,13	0,15	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	48	-1,44	1,24	0,18	-5,00	-1,33	1,00
Totalt	248	-1,18	1,10	0,07	-5,00	-1,00	2,00
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant for 10 µg-gruppen, men statistisk signifikant for 25 µg-gruppen, ble det observert en minskning i det midlere antall nattlige tømninger identifisert i tabell 4 for kvinner over 50 års alder. For eksempel oppviste 10 µg- og 25 µg-gruppene minst 1,00 færre nattlige urintømninger per natt på desmopressinbehandling i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste kun 0,67 færre nattlige urintømninger per natt i forhold til basislinje.

Tabell 5 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømninger (ITT analysedatasett i del I) for kvinner over 65 års alder.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	21	-0,51	0,73	0,16	-2,33	-0,33	0,67
10 µg	25	-0,93	1,07	0,21	-4,33	-0,67	0,33
25 µg	22	-1,27	0,99	0,21	-2,67	-1,67	1,00
50 µg	20	-0,97	0,95	0,21	-2,33	-1,00	1,33
100 µg	25	-1,00	1,18	0,24	-3,00	-1,00	1,00
Totalt	113	-0,94	1,02	0,10	-4,33	-1,00	1,33
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

På liknende måte som de andre kvinnegruppene ble det observert en minskning i det midlere antall nattlige tømninger identifisert i tabell 5 for kvinner over 65 års alder i 25 µg-gruppen. For eksempel oppviste 25 µg-gruppen minst 1,67 ganger færre nattlige urintømninger per natt på desmopressinbehandling i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste kun 0,33 færre nattlige urintømninger per natt i forhold til basislinje.

Blant menn ble statistisk signifikante forskjeller fra placebo observert for 100 µg-gruppen for reduksjonen i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger ($p = 0,0049$).

En oppsummering av endringene fra basislinje til sluttbesøk i antall nattlige tømninger er presentert for alle menn og alle menn med overvåkning (ITT populasjon) i tabell 6 og 7.

Tabell 6 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømninger (ITT analysedatasett i del I) for alle menn.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	90	-0,84	1,09	0,12	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	82	-0,54	0,99	0,11	-3,00	-0,67	2,33
25 µg	87	-0,83	1,15	0,12	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	77	-1,13	1,30	0,15	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	80	-1,38	1,28	0,14	-4,33	-1,33	4,33
Totalt	416	-0,94	1,19	0,06	-5,00	-1,00	4,33
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Tabell 7 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlige tømninger (ITT analysedatasett i del I) for alle menn med overvåkning.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	74	-0,88	1,15	0,13	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	66	-0,66	0,97	0,12	-3,00	-0,67	1,33
25 µg	72	-0,91	1,16	0,14	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	52	-1,09	1,26	0,17	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	60	-1,41	1,35	0,17	-4,33	-1,67	4,33
Totalt	324	-0,97	1,19	0,07	-5,00	-1,00	4,33
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Forskjellen blant menn og kvinner i endringen i antallet nattlige tømninger er illustrert i figur 2. I figur 2 viser det observerte gjennomsnittet (hel linje) og forutsagt (stiplet linje) endringen i antall tømninger per kjønn og dose at 10 µg- og 25 µg-gruppene for kvinner oppviste en større minskning i nattlige tømninger i forhold til 10 µg- og 25 µg-gruppene for menn. Sidestilt sammenlikningen i figur 2 eksponerer kjønns- og doseforskjellene uten krav til statistisk signifikans.

Basert på disse kjønnsforskjellene er den minste effektive dose (MED) for kvinner 25 µg og MED for menn er 100 µg.

SEKUNDÆRE EFFEKTSSENDEPUNKTER

De sekundære effektsvariabler var endringer fra basislinje i varighet av initial periode av uforstyrret søvn, varighet av total søvntid og endringer i nattlig urinvolum. Som bemerket, er de ytterligere data for sekundære effektsvariabler (dvs. global (totale) verdier for NQoL, PSQI og SF-12v2 og verdier for ICIQ-N) ikke presentert heri.

Varighet av initial periode av uforstyrret søvn

Den mest pernisiøse effekt av nokturnia er ikke sterk vannlating i og for seg, men er påvirkningen på søvnkvaliteten og påfølgende dagstidsfunksjon som en følge av søvnforstyrrelse. Varigheten av den initiale periode av uforstyrret søvn øket fra basislinje til dag 28 i alle behandlingsgrupper, med større økning observert med økende dose av desmopressin. Gjennomsnittlig økning initial søvnvarighet var 83, 85 og 107 minutter i henholdsvis 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-gruppene. Individuer behandlet med 25 µg og 50 µg desmopressin hadde en midlere økning i sin initial søvnperiode på omkring 1 time, mens individer behandlet med 100 µg-dosen hadde en midlere økning i søvnvarighet på omkring 1½ time. 95 % konfidensintervallene for den gjennomsnittlige forskjell fra placebo i endring fra basislinje innbefattet ikke null for 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-gruppene, noe som indikerer statistiske behandlingsgruppeskjeller.

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøket i initialperioden av uforstyrret søvn er presentert for alle grupper (ITT-populasjon) i tabell 8.

Tabell 8 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initialperiode av uforstyrret søvn (ITT analysedatasett i del I) for alle grupper.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	126	39	89	8	-273	42	366
10 µg	126	51	111	10	-317	51	457
25 µg	121	83	106	10	-104	62	413
50 µg	123	85	109	10	-233	63	453
100 µg	121	107	116	11	-166	96	399
Totalt	617	72	109	4	-317	60	457
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en økning i initialperioden av uforstyrret søvn tydelig for 10 µg-gruppen i forhold til placebo basert på midlere verdier identifisert i tabell 8 for alle grupper. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen

en midlere økning på 51 minutter i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste kun en midlere økning på 42 minutter i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 5 % område fra den midlere økning for 10 µg-gruppen, lå økninger i initial periode av uforstyrret søvn-område fra 48 minutter til 54 minutter i forhold til basislinje før behandling.

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøk i initialperioden av uforstyrret søvn er presentert for alle kvinner, kvinner over 50 års alder og kvinner over 65 års alder (ITT-populasjon) i tabell 9, 10 og 11.

Tabell 9 – Endring frabasislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initial periode av uforstyrret søvn (ITT analysedatasett i del I) for alle kvinner.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	49	37	94	13	-168	12	386
10 µg	60	54	117	15	-317	46	457
25 µg	51	113	118	17	-70	95	413
50 µg	61	98	125	16	-233	70	453
100 µg	57	114	130	17	-166	93	399
Totalt	278	84	121	7	-317	63	457
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en økning i uforstyrret søvn tydelig for 10 µg- og 25 µg-gruppene i forhold til placebo basert på midlere verdier identifisert i tabell 9 for alle kvinnepasienter. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen en midlere økning på 46 minutter og 25 µg-gruppen oppviste en midlere økning på 95 minutter i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste en midlere økning på 12 minutter i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra den midlere økning for 10 µg- og 25 µg-gruppene, strekker økninger i en initial periode av uforstyrret søvn seg fra 37 minutter til 114 minutter, så som fra 37 minutter til 55 minutter for 10 µg-gruppen og fra 76 minutter til 114 minutter for 25 µg-gruppen i forhold til basislinje for alle kvinner.

Tabell 10 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initial periode av uforstyrret søvn (ITT analysedatasett i del I) for kvinner over 50 års alder.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	38	25	77	13	-168	11	168
10 µg	40	33	112	18	-317	27	293
25 µg	39	122	123	20	-70	96	413
50 µg	48	83	126	18	-233	63	453
100 µg	42	108	129	20	-166	89	330
Totalt	207	75	121	8	-317	54	453
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

5 Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en økning i initialperioden av uforstyrret søvn tydelig for 10 µg- og 25 µg-gruppene i forhold til placebo basert på middelverdiene identifisert i tabell 10 for kvinnepasienter over 50 års alder. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen en midlere økning på 27 minutter og 25 µg-gruppen oppviste en midlere økning på 96 minutter i forhold til basislinje før behandling. Placebo oppviste kun en midlere økning på 11 minutter i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra midlere økning for 10 µg- og 25 µg-gruppene, strekker økninger i en initial periode av uforstyrret søvn seg fra 22 minutter til 115 minutter så som fra 22 minutter til 32 minutter for 10 µg-gruppen og fra 77 minutter til 115 minutter for 25 µg-gruppen i forhold til basislinje før behandling for kvinner over 50 års alder.

Tabell 11 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initial periode av uforstyrret søvn (IT-analysedatasett i del I) for kvinner over 65 års alder.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	19	50	60	14	-50	52	168
10 µg	18	18	125	29	-317	46	243
25 µg	15	131	126	32	-70	113	413
50 µg	19	42	131	30	-233	30	288
100 µg	21	81	119	26	-118	70	275
Totalt	92	62	118	12	-317	53	413
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

20 Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en økning i den initiale periode

5

10

Tabell 12 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initial periode av uforstyrret søvn (ITT analysedatasett i del I) for alle menn.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	77	40	86	10	-273	47	285
10 µg	66	48	107	13	-158	56	370
25 µg	70	61	90	11	-104	56	259
50 µg	62	72	90	11	-165	56	292
100 µg	64	100	103	13	-152	101	363
Totalt	339	63	97	5	-273	58	370

n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum

15

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	Min.	middel	maks
Placebo	70	44	85	10	-273	48	285
10 µg	60	54	107	14	-145	59	370
25 µg	62	57	87	11	-104	54	259
50 µg	45	64	89	13	-165	59	291
100 µg	52	108	103	14	-152	116	363
Totalt	289	64	96	6	-273	58	370

n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og Maks = maksimum

Varighet av total søvntid

Total søvntid øket i alle behandlingsgrupper i del I, intet mønster ble observert per dose av desmopressin. Basert på F-tester av effekter, var utregnet total søvnvarighet og rapportert total søvnvarighet statistisk signifikante prediktorer for endring fra basislinje til dag 28 i total søvntid ($p < 0,0001$).

En oppsummering av endring fra basislinje til dag 28 i initial søvntid er presentert per behandlingsgruppe i tabell 14.

Tabell 14 – endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i total søvntid (del I).

Total søvntid (min)	Placebo (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=146)
Utregnet søvntid					
Basislinje	(N=156)	(N=155)	(N=152)	(N=148)	(N=146)
Gjennomsnitt	399 (97,0)	397 (92,2)	397 (90,3)	404 (95,8)	414 (85,0)
(SD)	410	402	412	415	418
Midlere minimum, maksimum	(15, 732)	(135, 720)	(95, 577)	(20, 577)	(72, 638)
Endring fra basislinje	(N=138)	(N=137)	(N=142)	(N=138)	(N=133)
Gjennomsnitt	31,4	9,7	19,7	24,2	9,7
(SD)	(89,22)	(91,40)	(71,67)	(79,60)	(77,33)
Midlere minimum, maksimum	19,5 (-167, 420)	10,0 (-332, 282)	15,3 (-191,318)	14,2 (-235,218)	12,0 (-300,227)
Rapportert søvntid					
Basislinje	(N=156)	(N=155)	(N=152)	(N=148)	(N=146)
Gjennomsnitt	403 (83,7)	411 (72,8)	401 (77,8)	403 (83,7)	413 (81,3)
(SD)	408	400	410	409	410
Midlere minimum, maksimum	(135,625)	(190,613)	(77,555)	(100,580)	(100,674)
Endring fra basislinje	(N=139)	(N=137)	(N=141)	(N=138)	(N=133)
Gjennomsnitt	24,6	7,8	15,9	24,9	19,0
(SD)	(80,66)	(58,55)	(53,92)	(72,21)	(68,94)
Midlere minimum, maksimum	20,3 (-135,525)	10,0 (-130,163)	10,0 (-113,228)	20,0 (-168,293)	20,0 (-160,197)

Endring i urinvolum

Farmakodynamiske studier indikerer at desmopressin har en svært utpreget antidiuretisk effekt. Nattlig urinvolum minsket i alle behandlingsgrupper med større

minskninger observert md økende desmopressindose. For endring fra basislinje til dag 28 i nattlig urinvolum, basert på F-tester av effekter, behandling ($p < 0,0001$), alder ($p = 0,0067$) og basislinje nattlig urinvolum ($p < 0,0001$) ble statistisk signifikante prediktorer for endring fra basislinje. 95 % konfidensintervaller for gjennomsnittlig forskjell fra placebo i endring fra basislinje innbefattet ikke null for 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-gruppene, noe som indikerer statistisksignifikante behandlingsgruppeforskjeller.

På liknende måte minsket totalt urinvolum, som inkluderte både dag- og natt-tømminger, i alle behandlingsgrupper, med større minskninger observert med økende desmopressindose. I 50 µg-gruppen opptrådte en lett gjennomsnittlig økning i urinproduksjon i løpet av dagen, og som et resultat av dette var den nattlige gjennomsnittlige urinreduksjon større enn den totale gjennomsnittlige urinreduksjon.

Som vist i figur 3, var hoveddelen av minskningen i totalt urinvolum en minskning i nattlig volum. Minskningen i nattlig urinvolum for 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-gruppene var statistisk signifikant.

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøk av nattlig urinvolum er presentert for alle grupper (ITT-populasjon) i tabell 15.

Tabell 15 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvolum (ITT analysedatasett i del I) for alle grupper.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	140	-109	246	21	-817	-94	800
10 µg	137	-164	277	24	-983	-150	568
25 µg	144	-224	264	22	-1084	-233	567
50 µg	138	-272	296	25	-1017	-233	717
100 µg	135	-312	275	24	-1238	-283	408
Totalt	694	-216	281	11	-1238	-200	800
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en minskning i nattlig urinvolum tydelig for 10 µg-gruppen i forhold til placebo basert på midlere minskning identifisert i tabell 15 for alle grupper. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen en midlere verdiminskning på 150 ml i forhold basislinje før behandling. Placebogruppen oppviste kun en midlere minskning på 94 ml i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning en 20 % endring fra den midlere minskning for 10 µg-gruppen, innbefatter

minskning i nattlig urinvolum minst 120 ml og f.eks. strekker seg fra 120 ml til 180 ml i forhold til basislinje før behandling for alle grupper.

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøk av nattlig urinvolum er presentert for alle kvinner, kvinner over 50 års alder og kvinner over 65 års alder (ITT-populasjon) i tabell 16, 17 og 18.

Tabell 16 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvolum (ITT-analysedatasett i del I) for alle kvinner.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	60	-86	278	36	-817	-56	800
10 µg	66	-207	292	36	-983	-179	538
25 µg	61	-307	276	35	-1084	-298	292
50 µg	66	-257	282	35	-1017	-204	717
100 µg	60	-321	239	31	-933	-283	25
Totalt	313	-236	285	16	-1084	-217	800
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en minskning i nattlig urinvolum tydelig for 10 µg- og 25 µg-gruppene i forhold til placebo basert på midlere minskning identifisert i tabell 16 for alle kvinner. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen en midlere minskning på 179 ml og 25 µg-gruppen oppviste en midlere minskning på 298 ml i forhold til basislinje før behandling. Placebogruppen oppviste kun en midlere minskning på 56 ml i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra de midlere minskninger for 10 µg- og 25 µg-gruppene innbefatter minskninger i nattlig urinvolum minst 143 ml og ligger f.eks. i området fra 143 ml til 358 ml så som fra 143 ml til 215 ml for 10 µg-gruppen og fra 238 til 358 for 25 µg-gruppen i forhold til basislinje før behandling for alle kvinner.

**Tabell 17 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvo-
lum (ITT analysedatasett i del I) for kvinner over 50 års alder.**

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	44	-102	242	36	-817	-56	268
10 µg	45	-197	319	48	-983	-150	538
25 µg	46	-356	281	41	-1084	-383	292
50 µg	52	-249	289	40	-1017	-196	717
100 µg	45	-317	252	38	-933	-275	25
Totalt	232	-245	290	19	-1084	-217	717
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en minskning i nattlig urinvolum tydelig for 10 µg- og 25 µg-gruppene i forhold til placebo basert på midlere minskninger identifisert i tabell 17 for kvinner over 50 års alder. For eksempel oppviste 10 µg-gruppen en midlere minskning på 150 ml og 25 µg-gruppen oppviste en midlere minskning på 383 ml i forhold til basislinje for behandling. Placebo-gruppen oppvist en midlere minskning på 56 ml i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra de midlere minskninger for 10 µg- og 25 µg-gruppene, inkluderer minskninger i nattlig urinvolum minst 120 ml og ligger f.eks. i området fra 120 ml til 480 ml så som fra 120 ml til 18 ml for 10 µg-gruppen og fra 306 ml til 460 ml for 25 µg-gruppen i forhold til basislinje før behandling for kvinner over 50 års alder.

**Tabell 18 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvo-
lum (ITT analysedatasett i del I) for kvinner over 65 års alder.**

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	20	-90	170	38	-557	-47	133
10 µg	22	-91	302	64	-742	-54	538
25 µg	19	-372	270	62	-867	-383	25
50 µg	20	-208	323	72	-703	-203	717
100 µg	23	-323	261	54	-817	-285	25
Totalt	104	-216	290	28	-867	-171	717
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Selv om det ikke er statistisk signifikant, er en minskning i nattlig urinvolum tydelig for 25 µg-gruppen i forhold til placebo basert på midlere minskninger identifisert i tabell 18 for kvinner over 65 års alder. For eksempel oppviste 25 µg-

gruppen en midlere minskning på 383 ml i forhold til placebo midlere minskning på 47 ml i forhold til basislinje før behandling. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra den midlere minskning for 25 µg-gruppen, innbefatter minskninger i nattlig urinvolum minst 211 ml f.eks. i området fra 238 ml til 290 ml i forhold til basislinje før behandling for kvinner over 65 års alder.

En oppsummering av endringer fra basislinje til sluttbesøk for nattlig urinvolum er presentert for alle menn og alle kvinner med overvåkning (ITT-populasjon) i tabell 19 og 20.

Tabell 19 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvolum (ITT analysedatasett i del I) for alle menn.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	80	-125	219	25	-727	-111	583
10 µg	71	-125	257	30	-750	-117	568
25 µg	83	-162	238	26	-873	-200	567
50 µg	72	-286	309	36	-984	-246	422
100 µg	75	-306	302	35	-1238	-270	408
Totalt	381	-199	276	14	-1238	-192	583
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Tabell 20 – Endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) av nattlig urinvolum (ITT analysedatasett i del I) for alle menn med overvåkning.

Dose	n	gjennomsnitt	Std.avvik	Std.feil	min.	middel	maks
Placebo	72	-128	229	27	-727	-111	583
10 µg	63	-122	269	34	-750	-83	568
25 µg	72	-146	219	26	-608	-167	567
50 µg	50	-286	313	44	-984	-235	357
100 µg	60	-296	275	36	-867	-264	408
Totalt	317	-188	268	15	-984	-183	583
n = populasjonsstørrelse; Std.avvik = Standardavvik; Std.feil = standardfeil; min. = minimum; og maks = maksimum							

Fra tabell 20 er en minskning i nattlig urinvolum tydelig for 100 µg-gruppen i forhold til placebo basert på midlere minskninger fra basislinje. For eksempel oppviste 100 µg-gruppen en midlere minskning på 254 ml i forhold til basislinje før behandling. Placebogruppen oppviste kun en midlere minskning på 111 ml i forhold til basislinje. Ved å ta i betraktning et 20 % område fra den midlere minskning for 100 µg-gruppen, innbefatter minskninger i nattlig urinvolum minst 211 ml og ligger

f.eks. i området fra 238 ml til 290 ml i forhold til basislinje før behandling for menn med overvåkning.

Forskjellene blant menn og kvinner i endring av nattlig urinvolum er illustrert i figur 4, hvor den gjennomsnittlige observerte (hel linje) og forutsagte (stiplet linje) endring i nattlig urinvolum viser den større sensitivitet for lavere doser (dvs. 10 µg- og 25 µg-gruppene) hos kvinner enn menn. Den sidestilte sammenligning i figur 4 fremhever kjønn og doseforskjeller uten krav til statistisk signifikans.

Statistiske/analytiske forhold – Håndtering av frafalne eller manglende data

Manglende verdier angående antall nattlige tømminger på dag 8, dag 15, dag 22 og dag 28 i del I ble satt inn ved å bruke siste observasjon som ble utført (LOCF). Manglende verdier angående søvnforstyrrelser og urinvolum (for gjennomsnittlig 24 timers urinvolum og gjennomsnittlig nattlig urinvolum) ble ikke lagt inn. Medikamentdose, medikamentkonsentrasjon og sammenheng i respons

Fire doser av desmopressin (10 µg, 25 µg, 50 µg og 100 µg) ble innbefattet i denne studien. Begge de primære endepunktene av antallet nattlige tømminger viste generelt en økning i effekt med økende dose av desmopressin. En ytterligere analyse av det primære effektendepunkt ble utført per kjønn og viste kjønnsforskjeller i respons. Blant kvinner ble effekt vist for 25 µg, 50 µg og 100 µg doser av desmopressin for det primære endepunkt. Blant menn var 100 µg desmopressin-dosen overlegen placebo for det primære endepunkt. Basert på disse kjønnsforskjeller er MED for kvinner 25 µg og er for menn 100 µg.

Effektkonklusjoner

Fire doser av desmopressin (10 µg, 25 µg, 50 µg og 100 µg) ble sammenlignet med placebo i denne studien for det primære endepunkt i del I endring i det gjennomsnittlige antall nattlige tømminger fra basislinje til sluttbesøk (dag 28).

Det gjennomsnittlige antallet nattlige tømminger minsket fra basislinje til dag 28 i alle behandlingsgrupper, med større minskninger observert med økende dose av desmopressin. Reduksjonen i gjennomsnittlig antall nattlige tømminger i forhold til placebo, var statistisk signifikant for 100 µg- og 50 µg-gruppene. Tendensen til større minskning i gjennomsnittlig antall nattlige tømminger med økende dose av desmopressin var tydelig hos individer oppdelt per alder (<65 år, ≥65 år) og hos individer med nattlig polyuria. For få individer hadde ikke nattlig polyuria til å foreta meningsfulle sammenligninger. Reduksjonen i gjennomsnittlig antall nattlige tømminger i forhold til placebo var statistisk signifikant for 100 µg-gruppen for alle 4 oppdelingsfaktorer og for 50 µg-gruppen for individer med nattlig polyuria. Siden minskninger i gjennomsnittlig antall nattlige tømminger ble undersøkt per uke behandling, ble statistisk signifikante forskjeller i forhold til placebo observert

for 25 µg, 50 µg og 100 µg doser på dag 8 og dag 15 behandling, med signifikante forskjeller for de to høyere doser også på dag 22 og dag 28.

En ytterligere analyse av det primære effektendepunkt ble utført for kjønn, og en kjønnsforskjell i respons ble observert. Blant kvinner var reduksjonen i nattlige tømninger statistisk signifikant overlegen placebo for 100 µg-, 50 µg- og 25 µg-gruppene. Blant menn ble statistisk signifikante forskjeller fra placebo observert for det primære endepunkt for 100 µg-gruppen. Basert på disse kjønnsforskjeller er MED for kvinner 25 µg og MED for menn er 100 µg.

Nattlig urinvolum så vel som totalt urinvolum minsket i alle behandlingsgrupper med større minskninger observert med økende desmopressindose. Basert på 95 % konfidensintervaller som ikke innbefatter null, var minskningene i nattlig urinvolum for 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-gruppene statistisk signifikant.

Det sekundære effektendepunkt for endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av initial periode av uforstyrret søvn viste også større økning med økende dose av desmopressin. Individuer behandlet med 25 µg og 50 µg hadde en midlere økning i initiale søvnperiode på omkring 1 time, mens individer behandlet med 100 µg-dosen hadde en midlere økning i initial søvnvarighet på omkring 1½ time; 95 % konfidensintervallene for den gjennomsnittlige forskjell fra placebo indikerte statistisk signifikante forskjeller for 25 µg- 50 µg- og 100 µg-gruppene.

Oppsummeringsvis ble effekten av 100 µg desmopressin vist å være overlegen placebo for det primære endepunkt totalt; for det primære endepunkt, blant menn og blant kvinner, andeler av individer med >50 % og >75 % reduksjoner i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger; endring fra basislinje til sluttbesøk (dag 28) i varighet av den initiale periode av uforstyrret søvn; og reduksjoner i nattlig urinvolum. Effekten av 50 µg desmopressin var overlegen placebo for endring fra basislinje til dag 28 i gjennomsnittlig antall nattlige tømninger; for det primære endepunkt blant kvinner; varighet av den initiale periode av uforstyrret søvn; og reduksjoner i nattlig urinvolum. I tillegg ble numerisk overlegenhet observert for 50 µg desmopressin i forhold til placebo for andelen av individer med >33 % reduksjoner (53 % mot 47 %), >50 % reduksjoner (28 % mot 20 %) og >75 % reduksjoner (10 % mot 5 %) i det gjennomsnittlige antall nattlige tømninger på dag 28. 25 µg dosen var overlegen placebo for det primære endepunkt blant kvinner; i reduksjon av det gjennomsnittlige antall nattlige tømninger; endring fra basislinje til dag 28 i varighet av den initiale periode av uforstyrret søvn; og reduksjoner i nattlig urinvolum. 10 µg-dosen viste ikke statistisk overlegenhet i forhold til placebo for det primære og sekundære effekt-endepunkt. En kjønnsforskjell i respons ble observert. For det primære endepunkt ble overlegenhet i forhold til placebo vist

for 25 µg-, 50 µg- og 100 µg-dosene blant kvinner og for 100 µg dosen blant menn.

Resultater av Studie CS29 viste at 100 µg-dosen klart var effektiv, mens 10 µg-dosen kan bli ansett som subterapeutisk for den primære effektparameter for den totale studiepopulasjon. Basert på de observerte kjønnsforskjeller, er MED for

Uheldige hendelser som fører til avbrudd: Hyponatremia og Serum Natrium-overvåkning

Den rapporterte hendelse hyponatremia definert som serum natrium <130 mmol/l, var en uheldig tilstand av spesiell interesse. Et totale på 34 (4 %) individer utviklet hyponatremia i løpet av del I. Det var i hovedsak ingen forskjell i opptreden av hyponatremia mellom placebo og 10 µg- og 25 µg-gruppene, men hyppigheten av natrium < 130 mmol/l steg fra 1,3 % i 25 µg-gruppen til 7,0 % i 50 µg-gruppen og til 11,3 % i 100 µg-gruppen. Hyponatremia hadde en tendens til å opptre tidlig i behandlingen, vanligvis i løpet av den første uken, og var vanligst hos individer ≥ 65 års alder.

Siden hyponatremia er en potensielt alvorlig tilstand assosiert med daglige doser av desmopressin, ble serum natrium overvåket gjennom studien hos slike individer. Basert på resultatene av Studium CS29, ble de følgende natriumovervåkingskriterier benyttet i CS29-dataene.

Hos individer under 50 års alder:

Basislinje serum natriumnivå ≥ 135 mmol/l.

Hos individer på 50 års alder og høyere:

Basislinje serum natriumnivå ≥ 135 mmol/l.

Dag 4 serum natriumnivå ≥ 135 mmol/l.

Dag 28 serum natriumnivå ≥ 135 mmol/l.

Individer som ikke tilfredsstilte disse kriterier, ble fjernet. Uten overvåkning opptrådte serum natriumnivåer under 125 mmol/l hos 3 individer i hver av 50 µg- og 100 µg-gruppene på dag 4 og 1 individ i hver av disse gruppene på dag 8. Det bør bli husket at serum natriumovervåkning inntraff dagen etter kveldsdosen av studiemedikamentet.

Basert på disse funn blir serum natriumovervåkning på dag 4 og dag 28 anbefalt hos menn som er eldre enn 65 års alder på 100 µg. Serum natriumnivåene på dag 4 og dag 28 bør være ≥ 135 mmol/l. Hos menn under 65 års alder som blir behandlet med 100 µg, synes ytterligere overvåkning ikke å være nødvendig. Hos kvinner som blir behandlet med 25 µg, synes ingen ytterligere overvåkning å være nødvendig.

Dosering

Resultater fra Studie CS29 viste at 10 µg-dosen ble regnet som en sub-terapeutisk dose for primæreffektparameterne når det blir sett på den totale populasjon. Selv om 100 µg-dosen klart var effektiv, var risikoen for hyponatremia større enn med de lavere doser av desmopressin. Selv om den ikke er like effektiv som 100 µg-dosen, favoriserte fordel:risiko-forholdet 25 µg- og 50 µg-dosene. 25 µg-dosen var klart mindre sannsynlig å forårsake hyponatremia enn 50 µg- og 100 µg-dosene og var statistisk signifikant overlegen placebo i det primære effektende-punkt blant kvinner. Blant menn var 100 µg desmopressin-dosen statistisk signifikant overlegen placebo for det primære endepunkt. Basert på disse kjønnsforskjeller er MED for kvinner 25 µg og MED for menn er 100 µg.

Referanser

1. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
2. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5-12
3. Robertson GL. Nocturnal Polyuria. *BJU Int* 1999; 84 (suppl 1):17-19
4. Kirkland JL et al. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *BMJ* 1983; 287: 1665-1667
5. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
6. Asplund R., Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Int Med* 1991; 229: 131-134
7. Matthiesen TB et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156:1292-1299
8. Bodo G et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. *Scan J Urol Nephrol* 1998; 32: 320-24
9. Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. *Jpn J Urol* 1995; 86:1651-1659
10. Moon DG et al. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. *BJU Int* 2004; 94: 571-575
11. Graugaard-Jensen C et al. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1034-1039
12. Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol* 2006; 176: 660-664

13. George CPL et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrin Met* 1975; 41: 332-338
14. Johnson TM et al. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding. *J Urol* 2003; 170: 480-484
- 5 15. Beck LH, Burkart JM. Aging changes in renal function. In: Hazzard WR et al., editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Book Co., 1990: 555-564
16. van Dijk L et al. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90:644-648
- 10 17. Hakkinen JT et al. Incidence of nocturia in 50 to 80-year-old Finnish Men. *J Urol* 2006; 176:2541-2545
18. Tikkinen KAO et al. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J Urol* 2006; 175:596-600
19. Diokno AC et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136:1022-1025
- 15 20. Sommer P et al. Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 65:155 - 160
21. Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996; 23:1 - 10
- 20 22. Chute CG et al. The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89
23. Sommer P et al. Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 66:12-15
24. Britton JP et al. Prevalence of urinary symptoms in men over age 60 *Br J Urol* 1990; 66:175-176
- 25 25. Samuelsson E et al. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years: Prevalence, well-being and wish for treatment *Acta Obstet Gynecol Scan* 1997; 76: 74-80
26. Blanker MH et al. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men *J Urol* 2000; 164:1201 - 1205
- 30 27. Swithinbank LV, Abrams P. A detailed description, by age, of lower urinary tract symptoms in a group of community dwelling women. *BJU Int* 2000; 85 (suppl 2): 19-24
- 35 28. Malmsten UGH et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733-1737

29. Irwin DE et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. Eur Urol 2006, doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019
 30. Jolleys JV et al. Urinary symptoms in the community: How bothersome are they? Br J Urol 1994; 74: 551-555
 31. Coyne KS et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. BJU Int 2003; 92: 948-954
 32. Middelkoop HAM et al. Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: Effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1996; 51 :M108-M115
 33. Asplund R et al. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years. Maturitas 1996; 24: 73-81
 34. Hetta J et al. Mood alterations and sleep. Ann Clin Res 1985; 17: 252-256
 35. Manabe K et al. Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. Gerontology 2002; 46: 318-322
 36. Akerstedt T et al. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. J Sleep Res 2002; 11: 69-71
 37. Kobelt G et al. Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. BJU Int 2003; 91: 190-195
 38. Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly J Am Geriatr Soc 1992; 40:1217-1220
 39. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. Clin Geriatr Med 1985; 1:501-508
 40. Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly J Am Geriatr Soc 1992; 40:1217-1220
 41. Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest 1990; 2 (suppl 5): 2-8.
- 30 Fagpersonen vil forstå eller være i stand til å bekrefte, ved ikke å bruke mer enn rutinemessige forsøk, flere ekvivalenter til de spesifikke utførelsesformer som er beskrevet heri. Slike ekvivalenter er ment å være innbefattet innen omfanget av de følgende krav.
- Det har ovenfor blitt beskrevet metode og sammensetninger som er definert ved de følgende nummererte avsnitt.
1. Fremgangsmåte for å øke en initial periode av uforstyrret søvn hos en pasient som har behov for dette, omfattende:

å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg, hvor dosen måles som den frie base av desmopressin og dosen tatt over behandlingsperioden øker pasientens initiale periode av uforstyrret søvn.

2. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.

3. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor dosen blir tatt oralt en gang.

4. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor dosen av desmopressin fri base blir tilført i form av acetatsaltet av desmopressin.

5. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform som omfatter desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

6. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor pasienten i behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.

7. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor behandlingsperioden er 28 dager.

8. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 1, hvor økningen strekker seg fra 48 til 54 minutter.

9. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 8, hvor økningen er 51 minutter.

10. Fremgangsmåte for å redusere nattlig urinvolum hos en pasient som har behov for dette, omfattende:

å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg, hvor dosen måles som den frie base av desmopressin og dosen tatt over en behandlingsperiode reduserer pasientens nattlige urinvolum.

11. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.

12. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor dosen blir tatt en gang daglig.

13. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor dosen av desmopressin fri base blir tilført i form av acetatsaltet av desmopressin.

14. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

15. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.

16. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor behandlingsperioden er 28 dager.

17. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor reduksjonen strekker seg fra 120 ml til 180 ml.

18. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 17, hvor reduksjonen er 150 ml.

19. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 10, hvor pasienten har en urinproduksjonshastighet i løpet av søvnen som er større enn pasientens totale gjennomsnittlige daglige urinproduksjonshastighet.
20. Fremgangsmåte for å redusere nattlige tømminger i en kvinnepasient som har behov for dette, omfattende:
- 5 å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og dosen tatt over en behandlingsperiode reduserer pasientens nattlige tømminger.
- 10 21. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
22. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
23. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor dosen av desmopressin fri base blir tilført i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 15 24. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
25. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor pasienten som her behov derav har notkturia eller nattlig polyuria.
- 20 26. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor reduksjonen er minst én nattlig tømming.
27. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 20, hvor behandlingsperioden er valgt fra 8 dager, 15 dager, 22 dager og 28 dager.
28. Fremgangsmåte for å øke en initial periode av uforstyrret søvn hos en kvinnepasient med behov for dette, omfattende:
- 25 å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg hvor dosen blir målt som den frie base av desmopressin og dosen tatt over behandlingsperioden øker pasientens initiale periode av uforstyrret søvn.
- 30 29. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
30. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
31. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 35 32. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en raskt oppløselig tablett omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

33. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor pasienten med behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.
34. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor behandlingsperioden er 28 dager.
35. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 28, hvor økningen ligger i området fra 37 minutter til 114 minutter.
36. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 35, hvor økningen strekker seg fra 37 til 55 minutter for 10 µg dosen av desmopressin.
37. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 36, hvor økningen er 46 minutter.
38. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 35, hvor økningen strekker seg fra 76 til 114 minutter for 25 µg-dosen av desmopressin.
39. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 38, hvor økningen er 95 minutter.
40. Fremgangsmåte for reduksjon av nattlig urinvolum hos en kvinnepasient med behov for dette omfattende:
- å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg, hvor dosen blir målt som den frie base av desmopressin og dosen tatt over en behandlingsperiode reduserer pasientens nattlige urinvolum.
41. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
42. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
43. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
44. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
45. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.
46. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor behandlingsperioden er 28 dager.
47. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 40, hvor reduksjonen ligger i området fra 143 ml til 358 ml.
48. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 47, hvor reduksjonen ligger i området fra 143 ml til 215 ml for 10 µg-dosen av desmopressin.
49. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 48, hvor reduksjonen er 179 ml.
50. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 47, hvor reduksjonen er fra 238 ml til 358 ml for 20 µg-dosen av desmopressin.
51. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 50, hvor reduksjonen er 298 ml.
52. Fremgangsmåte for å redusere nattlige tomminger hos en kvinnepasient over 50 års alder som har behov for dette, omfattende

å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor dosen som er tatt over behandlingsperioden, reduserer pasientens nattlige tømminger.

- 5 53. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før leggetid.
54. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
55. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 10 56. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
57. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.
- 15 58. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor reduksjonen er minst en nattlig tømming.
59. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 52, hvor behandlingsperioden er valgt fra 8 dager, 15, dager, 22 dager og 28 dager.
60. Fremgangsmåte for å øke en initial periode av uforstyrret søvn hos en kvinnepatient over 50 års alder som har behov for dette, omfattende:
- 20 å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor dosen som er tatt over behandlingsperioden, øker pasientens initiale periode av uforstyrret søvn.
- 25 61. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
62. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
63. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 30 64. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en raskt oppløselig tablett omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
65. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor pasienten som har behov derav, har nokturia eller nattlig polyuria.
- 35 66. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor pasienten ikke utvikler hyponatremia i løpet av behandlingsperioden.
67. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor behandlingsperioden er 28 dager.

68. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 60, hvor økningen strekker seg fra 22 minutter til 115 minutter.
69. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 68, hvor økningen strekker seg fra 22 minutter til 32 minutter for 10 µg-dosen av desmopressin.
- 5 70. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 69, hvor økningen er 27 minutter.
71. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 68, hvor økningen strekker seg fra 77 minutter til 115 minutter for 25 µg-dosen av desmopressin.
72. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 71, hvor økningen er 96 minutter.
73. Fremgangsmåte for å redusere nattlig urinvolum hos en kvinnepasient over
10 50 års alder som har behov for dette, omfattende:
å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 10 µg eller 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor dosen som er tatt over behandlingsperioden, reduserer pasientens nattlige urinvolum.
- 15 74. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
75. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
76. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 20 77. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
78. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.
- 25 79. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor behandlingsperioden er 28 dager.
80. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor reduksjonen strekker seg fra 120 ml til 460 ml.
81. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 80, hvor reduksjonen strekker seg fra 120 ml til 180 ml for 10 µg-dosen av desmopressin.
- 30 82. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 81, hvor reduksjonen er 150 ml.
83. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 80, hvor reduksjonen strekker seg fra 306 ml til 460 ml for 20 µg-dosen av desmopressin.
84. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 83, hvor reduksjonen er 383 ml.
85. Fremgangsmåte for å redusere nattlige tømminger hos en kvinnepasient
35 over 65 års alder som har behov for dette, omfattende:
å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor

dosen som er tatt over behandlingsperioden, reduserer pasientens nattlige tømninger.

86. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.

5 87. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor dosen blir tatt oralt en gang daglig.

88. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.

89. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

10 90. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 73, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.

91. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor reduksjonen er minst 0,5 nattlige tømminger.

15 92. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 85, hvor behandlingsperioden er valgt fra 8 dager, 15 dager, 22 dager og 28 dager.

93. Fremgangsmåte for å øke en initialperiode av uforstyrret søvn hos en kvinnepatient over 65 års alder som har behov for dette, omfattende:

20 å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor dosen som er tatt over behandlingsperioden, øker pasientens initiale periode av uforstyrret søvn.

94. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.

25 95. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor dosen blir tatt en gang daglig.

96. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.

97. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en raskt oppløselig tablett omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

30 98. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.

99. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor behandlingsperioden er 28 dager.

100. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 93, hvor økningen strekker seg fra 90 minutter til 136 minutter.

35 101. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 100, hvor økningen strekker seg fra 102 minutter til 124 minutter.

102. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 101, hvor økningen er 113 minutter.

103. Fremgangsmåte for å redusere nattlig urinvolum hos en kvinnepasient over 65 års alder som har behov for dette, omfattende:

å administrere til pasienten før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 25 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin og hvor
5 dosen som er tatt over behandlingsperioden, reduserer pasientens nattlige urinvolum.

104. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.

105. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor dosen blir tatt en gang daglig.

10 106. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.

107. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.

15 108. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.

109. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor behandlingsperioden er 28 dager.

110. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor reduksjonen strekker seg fra 306 ml til 460 ml.

20 111. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 110, hvor reduksjonen strekker seg fra 345 ml til 421 ml.

112. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 111, hvor reduksjonen er 383 ml.

113. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 103, hvor pasienten har en urinproduksjonshastighet under søvn som er større enn pasientens totale gjennomsnittlige daglige
25 urinproduksjonshastighet.

114. Fremgangsmåte for å redusere nattlig urinvolum hos en mannspasient som har behov for dette, omfattende:

å måle pasientens serum natriumnivå;

30 å administrere til pasienten som har et serum natriumnivå på minst 135 mmol/l, før leggetid en orodispersibel dose av desmopressin på 100 µg, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin;

å måle pasientens serum natriumnivå ved et tidsintervall etter administrering;

35 å fortsette administrering av dosen av desmopressin til pasienten som har minst 130 mmol/ml serum natriumnivå;

hvor dosen administrert over behandlingsperioden, reduserer pasientens nattlige urinvolum.

115. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor tidsintervallet strekker seg fra 4 dager til 28 dager.
116. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 115, hvor tidsintervallet er 4 dager.
117. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 115, hvor tidsintervallet er 28 dager.
- 5 118. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor dosen blir tatt fra 0,8 til 3 timer før pasientens leggetid.
119. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor dosen blir tatt en gang daglig.
120. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor dosen av desmopressin fri base tilføres i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 10 121. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
122. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor pasienten som har behov derav har nokturia eller nattlig polyuria.
- 15 123. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor behandlingsperioden er 28 dager.
124. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor reduksjonen strekker seg fra 211 ml til 317 ml.
125. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 124, hvor reduksjonen strekker seg fra 238 ml til 290 ml.
- 20 126. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 125, hvor reduksjonen er 264 ml.
127. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor pasienten har en urinproduksjonshastighet under søvn som er større enn pasientens totale gjennomsnittlige daglige urinproduksjonshastighet.
128. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 114, hvor pasienten er over 65 års alder med et serum natriumnivå på minst 135 etter administrasjon.
- 25 129. Fremgangsmåte for behandling av nokturia omfattende å administrere til et individ som har behov for dette, en dose av desmopressin, hvor dosen måles som den frie base og er valgt fra gruppen bestående av 10 µg, 25 µg, 50 µg og 100 µg desmopressin daglig.
- 30 130. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor dosen av desmopressin fri base blir tilført i form av acetatsaltet av desmopressin.
131. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor desmopressinet administreres en gang daglig en time før leggetid.
132. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor desmopressinet administreres over en periode på minst 28 dager.
- 35 133. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor desmopressinet administreres som et oralt lyofilisat av desmopressinacetat.

134. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor desmopressinet administreres en gang daglig en time før leggetid som en rasktoppløselig tablett omfattende desmopressinacetat i en frysetørket presentasjon formulert med gelatin, mannitol og sitronsyre.

5 135. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor individet med behov derav har nattlig polyuria.

136. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor det behandlede individ har et gjennomsnitt på minst 0,5 færre nattlige urintømminger per natt etter 28 dagers behandling med desmopressin.

10 137. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor individet med behov derav er mindre enn 65 år gammel.

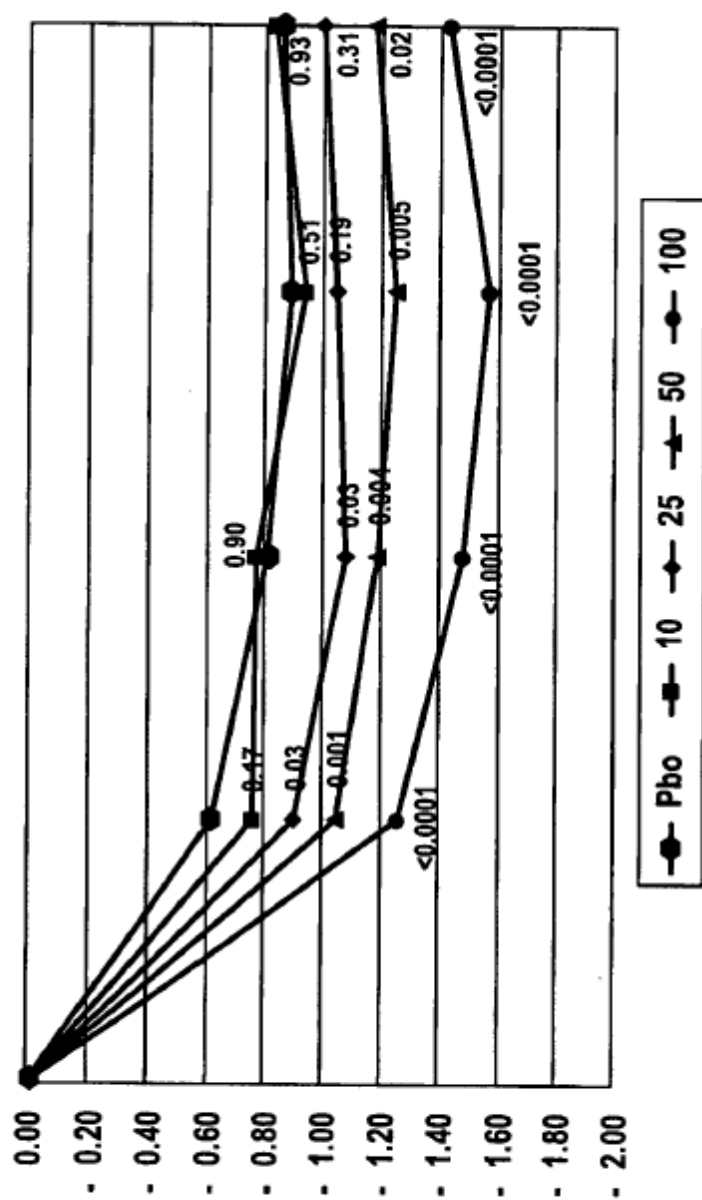
138. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor individet med behov derav er minst 65 år gammel.

15 139. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor individet ikke har et lavt serum natriumnivå før behandling med desmopressin.

140. Fremgangsmåte ifølge avsnitt 129, hvor individet har en statistisk signifikant økning i varigheten av den initiale periode av uforstyrret søvn etter behandling med desmopressin.

P a t e n t k r a v

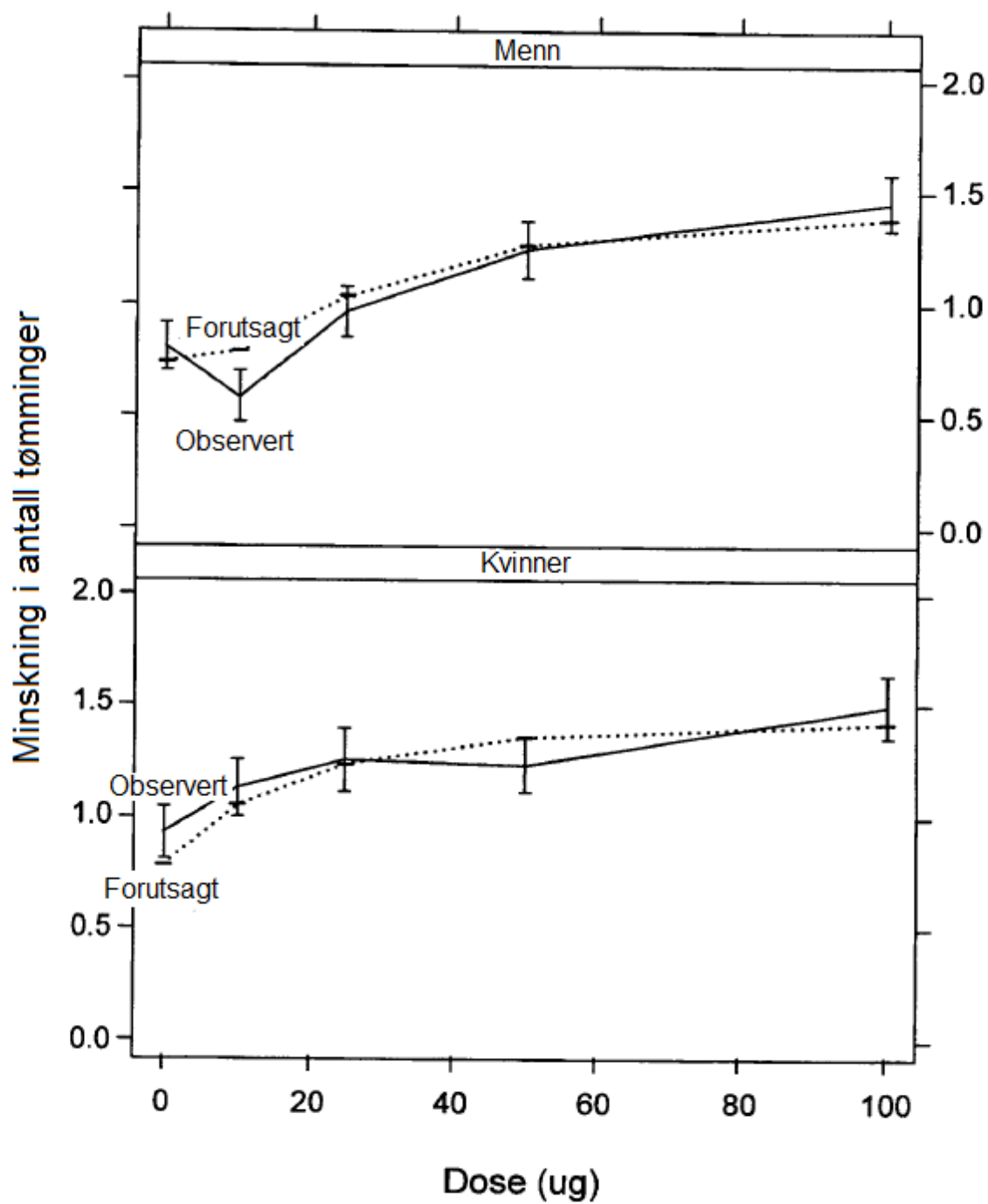
1. Sammensetning omfattende desmopressin for anvendelse ved behandling av en kvinnelig pasient som har nokturia eller nokturnal polyuria, ved å redusere det nattlige urinvolum i den kvinnelige pasient som har behov for dette, hvor sammen-
5 setningen omfatter en orodispersibel dose av desmopressin på 25 µg for administrasjon før leggetid, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin.
2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, for reduksjon av det nattlige urinvolum hos en kvinnelig pasient over 50 års alder.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, for reduksjon av det nattlige
10 urinvolum hos en kvinnelig pasient over 65 års alder, hvor sammensetningen omfatter en orodispersibel dose av desmopressin i 25 µg sammensetning, hvor dosen er målt som den frie base av desmopressin.
4. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, 2, eller 3, hvor dosen av desmopressin fri base er til stede i form av acetatsaltet av desmopressin.
- 15 5. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor den orodispersible dose av desmopressin er en doseringsform omfattende desmopressinacetat, gelatin, mannitol og sitronsyre.
6. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor behandlingsperioden er 28 dager.
- 20 7. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor reduksjonen er i området fra 143 ml til 358 ml.
8. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvor reduksjonen er i området fra 238 ml til 358 ml, f.eks. hvor reduksjonen er 298 ml, for 25 µg-dosen av desmopressin.
- 25 9. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 2, hvor reduksjonen er i området fra 120 ml til 460 ml.
10. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor reduksjonen er i området fra 306 ml til 460 ml, for eksempel hvor reduksjonen er 383 ml, for dosen på 25 µg desmopressin.
- 30 11. Sammensetning ifølge krav 3, hvor reduksjonen er i området fra 306 ml til 460 ml, f.eks. hvor reduksjonen er fra 345 til 421 ml, f.eks. hvor reduksjonen er 383 ml.
12. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 3, hvor pasienten har en urinproduksjonshastighet under søvn som er større enn pasientens totale daglige urinpro-
35 duksjonshastighet.

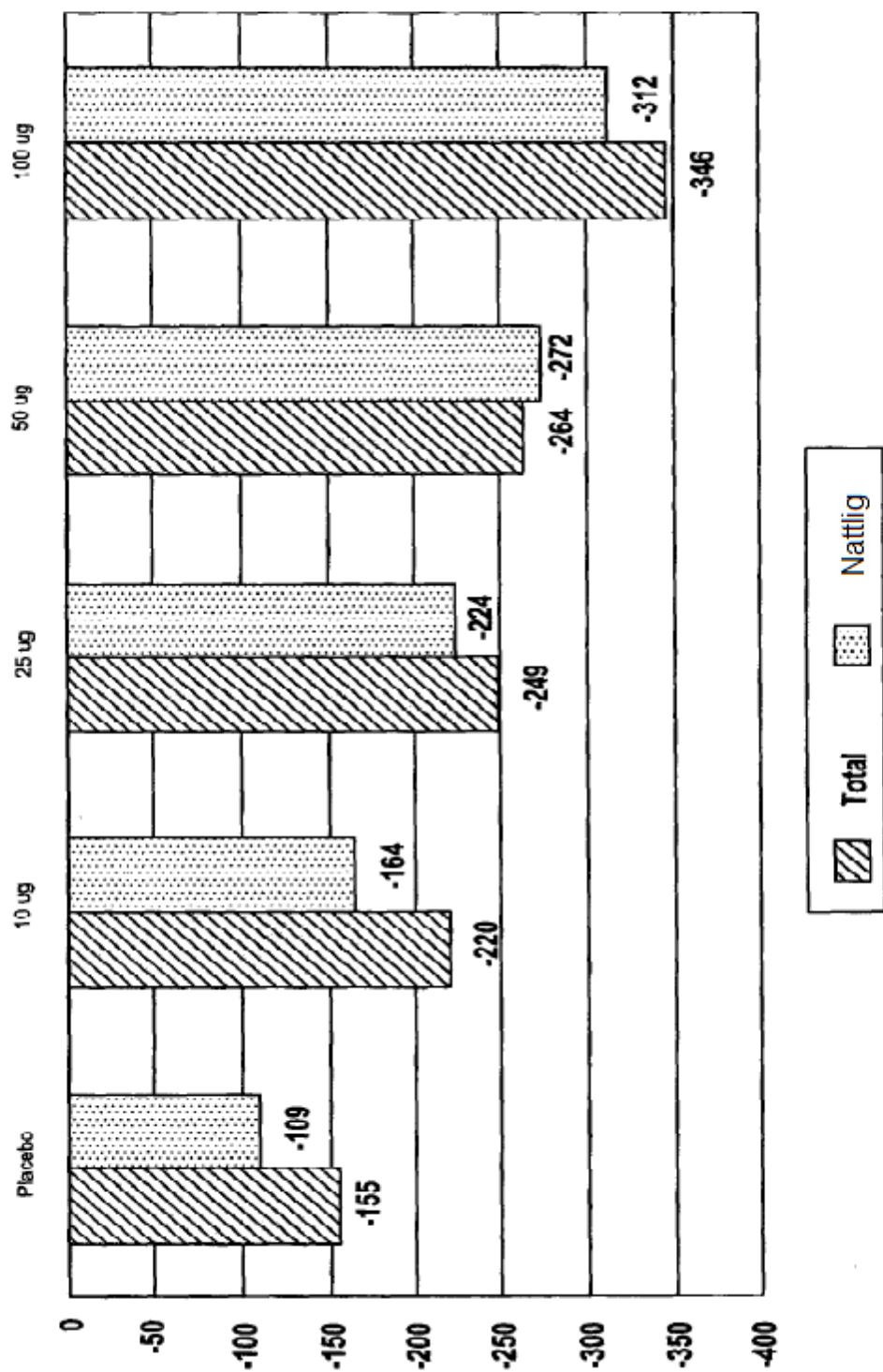


Figur 1

Figur 2

Modell tilpasset etter kjønn





Figur 3

Figur 4

Modell tilpasset etter kjønn

