

1. LEGEMIDLETS NAVN

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Zentiva 120 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Zentiva 240 mikrogram sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Zentiva 120 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Zentiva 240 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 240 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver sublingvaltablett inneholder 62 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, rund, bikonveks tablett merket med 'I' på den ene siden og blank på den andre siden, med en diameter på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

Desmopressin Zentiva 120 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, åttekantet, bikonveks tablett merket med 'II' på den ene siden og blank på den andre siden, med en lengde/bredde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

Desmopressin Zentiva 240 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, firkantet, bikonveks tablett merket med 'III' på den ene siden og blank på den andre siden, med en lengde/bredde på 6 mm og en tykkelse på 2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Behandling av sentral diabetes insipidus.
- Behandling av primær nattlig enurese fra 5 års alder hos barn med normal evne til å konsentrere urin.
- Symptomatisk behandling av nokturni hos voksne (under 65 år) assosiert med nattlig polyuri, dvs. nattlig urinproduksjon som overskrider funksjonell blærekapasitet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Desmopressin forårsaker renal vannreabsorpsjon i nyrene med påfølgende væskeretensjon.

Under desmopressinbehandling anbefales det derfor:

- å starte behandlingen med den laveste anbefalte dosen
- å øke dosen gradvis og forsiktig (uten å overskride den maksimale anbefalte dosen)
- å respektere væskeinntaksbegrensningen
- å sikre at administrasjonen i pediatri er under oppsyn av en voksen.

Dosering

Generelt

Ved tegn og symptomer på væskeretensjon/hyponatremi (hodepine, kvalme/brekninger, vektøkning og i alvorlige tilfeller konvulsjoner og koma) bør behandlingen avbrytes inntil pasienten er fullstendig restituert.

Når behandlingen startes på nytt, bør streng overholdelse av væskeinntaksbegrensninger opprettholdes og serumnatriumnivåer overvåkes (se pkt. 4.4). Dosen må muligens justeres. I alle tilfeller bør en dosejustering utføres gradvis med hensyn til en tilstrekkelig periode mellom hvert doseringsnivå.

Dersom tilstrekkelig klinisk effekt ikke nås innen fire uker, med ukentlig dosetitrering, bør behandlingen avsluttes.

Sentral diabetes insipidus

Voksne og barn: En passende startdose er 60 mikrogram tre ganger daglig, gitt sublingvalt.

Doseringen justeres deretter i henhold til pasientens respons. Klinisk erfaring har vist at den daglige dosen varierer mellom 120 mikrogram og 720 mikrogram sublingvalt. For de fleste pasienter er vedlikeholdsdosen 60-120 mikrogram sublingvalt tre ganger daglig.

Primær nattlig enurese

En passende startdose er 120 mikrogram ved sengetid, gitt sublingvalt. Dosen kan økes til 240 mikrogram sublingvalt hvis den lavere dosen er utilstrekkelig. Væskerestriksjon skal følges.

Dette legemidlet er beregnet for en behandlingsperiode på opptil 3 måneder. Nødvendigheten av ytterligere behandling bør verifiseres etter administrasjonsavbrudd i minst én uke.

Nokturi hos voksne

For å diagnostisere nattlig polyuri hos nokturipasienter, bør en tid/volum-skjema fylles ut i minst to dager før behandlingen starter. Nattlig urinproduksjon som overstiger funksjonell blærekapasitet eller 1/3 av døgnerurinproduksjonen, anses som nattlig polyuri.

Anbefalt initial dose er 60 mikrogram desmopressin ved sengetid, gitt sublingvalt. Dersom dosen ikke er tilstrekkelig effektiv, kan den økes til 120 mikrogram sublingvalt og deretter til 240 mikrogram sublingvalt ved ukentlige doseøkninger. Væskerestriksjon skal følges. Plasmanatriumnivåer bør måles før behandlingsstart og 3 dager etter behandlingsstart. Det samme gjelder ved doseøkning og på andre tidspunkt under behandlingen når legen mener det er nødvendig, se pkt. 4.4.

Dersom tilstrekkelig klinisk effekt ikke nås innen fire uker, med ukentlig dosetitrering, bør behandlingen avsluttes.

Spesielle populasjoner

Eldre

Behandling av nokturi bør ikke påbegynnes hos pasienter > 65 år (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon er det ikke nødvendig med dosereduksjon.

Desmopressin Zentiva er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet er indisert ved sentral diabetes insipidus og ved primær nattlig enurese hos barn. For diabetes insipidus er doseringsanbefalingene hos pediatriske pasienter de samme som for voksne. Dette legemidlet bør ikke brukes til primær nattlig enurese hos barn under 5 år.

Administrasjonsmåte

Desmopressin Zentiva er for sublingval bruk.

Dette legemidlet skal plasseres under tungen hvor den løses opp uten behov for vann.

Ved behandling av primær nattlig enurese og nokturni, skal væskeinntaket begrenses til minst mulig i perioden én time før administrering av kveldsdosen til minst åtte timer etter administrering (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor desmopressin eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.
- Vedvarende eller psykogen polydipsi (som resulterer i en urinproduksjon på over 40 ml/kg/24 timer).
- Kjent eller mistenkt hjertesvikt og andre tilstander som krever behandling med diuretika.
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min).
- Kjent hyponatremi.
- Syndrom med forstyrrelser i antidiuretisk hormon (SIADH).
- Pasienter under 5 år hvis legemidlet brukes til å behandle primær nattlig enurese.
- Pasienter over 65 år hvis legemidlet brukes til å behandle primær nattlig enurese eller nokturni.
- Pasienter som ikke kan overholde væskerestriksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstart av behandling

Før oppstart av behandling med desmopressin for indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturni hos voksne, må enhver organisk vesiko-sfinkter-anomali utelukkes.

Desmopressin bør administreres med forsiktighet og dosen bør reduseres om nødvendig hos eldre personer og pasienter med kardiovaskulære lidelser (koronar insuffisiens, arteriell hypertensjon) samt hos pasienter med risiko for intrakraniell hypertensjon.

Desmopressin bør administreres med forsiktighet og dosen reduseres om nødvendig hos pasienter som lider av astma, cystisk fibrose, epilepsi, migrene eller tilstander preget av væskeforstyrrelser og/eller elektrolyttbalanse.

Ved høye doser, spesielt ved diabetes insipidus, kan desmopressin noen ganger forårsake en svak økning av blodtrykket, som forsvinner med dosereduksjon.

Ved kortikotropisk eller thyroidinsuffisiens må dette korrigeres før oppstart av behandling med desmopressin og gjennom hele behandlingen, for å unngå forekomst av vannforgiftning.

Hos pasienter med nokturni bør det utarbeides et vannlatingsskjema som evaluerer frekvensen og volumet av vannlating for diagnostisering av nattlig polyuri i løpet av minst 2 dager før oppstart av behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Terapeutisk behandling av barns nattlige enurese begynner vanligvis med livsstilstiltak og nattlig sengevætings alarm. Det er viktig at helsepersonell vurderer disse tiltakene før oppstart av desmopressin.

Hos barn med isolert nattlig enurese bør pasienten registrere hyppighet av vannlating og tidspunkter for væskeinntak i 48 timer, og antall netter med sengevæting i 7 dager før behandlingsstart.

Behandlingsovervåking

Hyponatremi/Vannforgiftning

Hos pasienter med urgeinkontinens, organiske årsaker til økt miksjonshyppighet og nokturi (f.eks. benign prostatahyperplasi (BPH), urinveisinfeksjon, blæresteiner/svulster, polydipsi og inadekvat regulert diabetes mellitus), bør den spesifikke årsaken til problemet behandles.

Ved behandling av primær nattlig enurese og nokturi, skal væskeinntaket begrenses til minst mulig i perioden én time før administrering av kveldsdosen til minst åtte timer etter administrering (se pkt. 4.2).

Overvåking av pasientens vekt anbefales i dagene etter oppstart av behandling eller doseøkning. En rask og betydelig vektøkning kan være et tegn på overdreven væskeretensjon.

Uten samtidig reduksjon av væskeinntaket kan behandlingen føre til vannretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/oppkast, rask vektøkning og, i alvorlige tilfeller, konvulsjoner og koma). Ved forekomst av disse symptomene, ved indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturi hos voksne, må behandlingen avbrytes og blodionogram utføres for å måle natriumnivået. Hvis behandlingen gjenopptas, bør væskerestriksjonen være strengere.

Alle pasienter, og eventuelt deres foresatte, skal instrueres til å følge væskerestriksjonene nøye.

Eldre pasienter, pasienter med serumnatrium i nedre normalområde og pasienter med høyt døgnavvolum (over 2,8-3 liter), kan ha økt risiko for hyponatremi.

Forholdsregler for å unngå hyponatremi, inkludert væskerestriksjon og hyppig monitorering av serumnatrium, må tas ved:

- samtidig behandling med legemidler som er kjent for å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin;
- samtidig behandling med NSAIDs.

I tillegg

Ved indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturi hos voksne; behandling med desmopressin bør avbrytes under interkurrent tilstander karakterisert ved væske- og/eller elektrolyttubalanse (f.eks. infeksjonsepisode, feber, gastroenteritt).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Desmopressin Zentiva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Substanser som er kjent for å indusere syndrom med forstyrret ADH-sekresjon (SIADH), f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere, klorpromazin og karbamazepin, samt antidiabetika av sulfonylureagruppen, spesielt klorpropamid, kan forårsake en additiv antidiuretisk effekt med økt risiko for væskeretensjon, se pkt. 4.4.

NSAIDs kan indusere væskeretensjon/hyponatremi, se pkt. 4.4.

Samtidig behandling med vanddrivende midler er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med loperamid kan føre til en trippel økning i desmopressinkonsentrasjonen i serum, hvilket kan føre til økt risiko for væskeretensjon og/eller hyponatremi. Samtidig behandling med legemidler som forsinker intestinal transittid kan ha samme effekt, selv om dette ikke er undersøkt.

Samtidig behandling med dimetikon kan resultere i redusert absorpsjon av desmopressin.

Det er usannsynlig at desmopressin vil interagere med legemidler som påvirker levermetabolismen ettersom desmopressin ikke er vist å gjennomgå signifikant levermetabolisme i *in vitro*-studier med humane mikrosomer. Det er imidlertid ikke utført formelle interaksjonsstudier *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier. *In vitro*-analyser av humane kotyledonmodeller antyder at desmopressin ikke passerer placenta ved terapeutiske konsentrasjoner tilsvarende anbefalte doser.

Graviditet

Data fra bruk på et begrenset antall (n=53) gravide kvinner med diabetes insipidus samt fra et begrenset antall (n=54) gravide kvinner med von Willebrands sykdom indikerer ingen skadelige effekter av desmopressin på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. I dag finnes ikke andre relevante epidemiologiske studier tilgjengelig.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Resultater fra analyser av morsmelk fra mødre som mottok høye doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), indikerte at de mengder desmopressin som potensielt kan overføres til barnet, er betydelig mindre enn de mengder som må til for å påvirke diuresen. Hvorvidt desmopressin akkumuleres i morsmelk ved gjentatt dosering har det ikke blitt studert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Desmopressin Zentiva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den mest alvorlige bivirkningen med desmopressin er hyponatremi, se nedenfor under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

Voksne

Den vanligst rapporterte bivirkningen under behandling er hodepine (12%). Andre vanlige bivirkninger er hyponatremi (6%), svimmelhet (3%), hypertensjon (2%) og gastrointestinale lidelser (kvalme (4%), oppkast (1%), abdominalsmerter (3%), diaré (2%) og forstoppelse (1%)). Mindre vanlig er påvirkning på søvnmonster/bevissthetsnivå, hvilket kan framstå som f.eks. insomni (0,96%), somnolens (0,4%) eller asteni (0,06%).

Anafylaktiske reaksjoner er ikke sett i kliniske studier, men spontanrapporter er mottatt.

Pediatrisk populasjon

Den vanligst rapporterte bivirkningen under behandling er hodepine (1%). Mindre vanlige bivirkninger er psykiatriske lidelser (affektlabilitet (0,1%), aggresjon (0,1%), angst (0,05%), humørsvingninger (0,05%), mareritt (0,05%)), som vanligvis avtok etter avsluttet behandling samt

gastrointestinale lidelser (abdominalsmerter (0,65%), kvalme (0,35%), oppkast (0,2%) og diaré (0,15%)).

Anafylaktiske reaksjoner er ikke sett i kliniske studier, men spontanrapporter er mottatt.

Nokturi

Bivirkninger av desmopressin er beskrevet hos pasienter, inkludert befolkningen i alderen 65 år og over, behandlet for nokturi under kliniske studier. Totalt opplevde ca. 35% av pasientene bivirkninger under titreringsfasen. De fleste tilfellene av klinisk signifikante hyponatremi (serumnatrium <130 mmol/L) forekom hos pasienter 65 år eller eldre (se avsnitt 4.3). Hyponatremien dukket opp enten tidlig etter oppstart av behandlingen, eller under en doseøkning. Andre bivirkninger enn hyponatremi er for det meste små. I løpet av langtidsbehandlingsperioden opplevde 24 % av pasientene bivirkninger.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Voksne

Dataene er basert på hyppigheten av de rapporterte bivirkningene fra kliniske studier med oral administrering av desmopressin til voksne for behandling av nokturi (n=1557) kombinert med erfaringer gjort etter markedsføring for alle indikasjoner til voksne (inkl. sentral diabetes insipidus), er presentert i Tabell 1. Reaksjoner som kun er sett etter markedsføring, er lagt til i kolonnen med bivirkninger av «ikke kjent».

Tabell 1. Tabellarisk sammendrag av bivirkninger hos voksne

MedDRA organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi			Dehydrering** Hypernatremi**
Psykiatriske lidelser			Insomni	Forvirret tilstand*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine *	Svimmelhet*	Somnolens Parestesi		Konvulsjoner* Asteni** Koma*
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo*		
Hjertesykdommer			Palpasjoner		
Karsykdommer		Hypertensjon	Ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer , thorax og mediastinum			Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme* Abdominalsmerter* Diaré Forstoppelse Oppkast*	Dyspepsi Flatulens, oppblåsthet og distensjon		
Hud- og underhudssykdom mer			Svette Pruritus Utslett Urtikaria	Allergisk dermatitt	

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelspasmer Myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier		Blære- og urinrørsymptomer			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem Fatigue	Malaise* Smerter i brystet Influensalignende sykdom		
Undersøkelser			Vektøkning* Økning i leverenzymmer Hypokalemi		

* Hyponatremi kan gi hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, vertigo, og i alvorlige tilfeller konvulsjon og koma.

** Kun sett ved indikasjonen sentral diabetes insipidus.

Pediatrisk populasjon

Dataene er basert på hyppigheten av de rapporterte bivirkningene fra kliniske studier med oral administrering av desmopressin til barn og ungdom for behandling av primær nattlig enurese (n=1923), er presentert i Tabell 2. Reaksjoner som kun er sett etter markedsføring, er lagt til i kolonnen med bivirkninger av «ikke kjent».

Tabell 2. Tabellarisk sammendrag av bivirkninger hos voksne

MedDRA organklasser	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyponatremi****
Psykiatriske lidelser		Affekttilabilitet** Aggresjon***	Angst- symptomer Mareritt**** Humør- svingninger*****	Unormal oppførsel Emosjonelle forstyrrelser Depresjon Hallusinasjoner Insomni
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*		Somnolens	Oppmerksomhets- forstyrrelser Psykomotorisk hyperaktivitet Konvulsjoner*
Karsykdommer			Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerter* Kvalme* Oppkast* Diaré		

Hud- og underhudssykdommer				Allergisk dermatitt Utslett Svette Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Blære- og urinrørsymptomer		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem Fatigue	Irritabilitet	

* Hyponatremi kan gi hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast og i alvorlige tilfeller konvulsjoner og koma.

** Rapportert i samme grad hos barn og ungdom (<18 år) etter markedsføring.

*** Rapportert så godt som kun hos barn og ungdom (<18 år) etter markedsføring.

**** Rapportert primært hos barn (<12 år) etter markedsføring.

Andre spesielle populasjoner

Eldre pasienter og pasienter med serumnatrium i nedre normalområde, kan ha økt risiko for hyponatremi, se pkt. 4.2 og 4.4.

Beskrivelse av selekterte bivirkninger

De mest alvorligste bivirkningene med desmopressin er hyponatremi som kan forårsake hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, vertigo og i alvorlige tilfeller konvulsjoner og koma. Årsaken til potensiell hyponatremi er den forventede antidiuretiske effekten.

Hyponatremi er reversibel og hos barn oppstår den ofte i forbindelse med endringer i daglige rutiner som påvirker væskeinntaket og/eller svette. Flertallet av voksne behandlet for nokturni som utviklet hyponatremi viste lave plasmanivåer av natrium etter 3 dagers dosering eller etter økning av dosen. Spesiell forsiktighet bør utvises hos både barn og voksne, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved større overdose med stor fare for vannforgiftning er spesifikke tiltak nødvendig, i et sykehusmiljø, med streng klinisk og biologisk overvåking.

Toksisitet

Overdosering med desmopressin fører til forlenget virketid med økt fare for væskeretensjon og hyponatremi.

Selv normale doser kan i kombinasjon med kraftig væskeinntak føre til intoksikasjon. Doser fra 0,3 mikrogram/kg intravenøst og 24 mikrogram/kg intranasalt i kombinasjon med væskeinntak har ført til hyponatremi og anfall hos barn og voksne. På den annen side ga verken 40 mikrogram intranasalt administrert til en fem måneder gammel baby eller 80 mikrogram intranasalt administrert til en 5-åring noen symptomer. Fire mikrogram administrert parenteralt til en nyfødt medførte oliguri og vektøkning.

Symptomer

En overdose av desmopressin fører til økt risiko for vannretensjon med symptomer som f.eks hodepine, kvalme, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depresjon, anfall og lungeødem. Se også pkt. 4.8.

Behandling

Behandling av hyponatremi må individualiseres, men følgende generelle anbefaling kan gis:

- Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen og væskerestriksjon.
- Dersom pasienten har symptomer, kan en isoton eller hyperton natriumkloridinfusjon gis.
- Alvorlig væskeretensjon (anfall og tap av bevissthet) behandles med furosemid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse- og hypothalamushormoner og analoger, vasopressin og analoger, ATC kode: H01B A02.

Desmopressin Zentiva inneholder desmopressin, en strukturanalog til det naturlige antidiuretiske hormonet vasopressin.

Desmopressin skiller seg fra det naturlige hormonet ved at aminogruppen i cystein er fjernet og L-arginin er erstattet med D-arginin. Dette resulterer i en betydelig forlenget virketid samt komplett mangel på presseffekt ved klinisk dosering.

Sammenlignet med det naturlige hormonet, er desmopressin karakterisert av en økt og langvarig antidiuretisk aktivitet, mens dens vasopressoraktivitet er svært redusert. Desmopressin fungerer som en selektiv agonist ved vasopressin V2-reseptorer, lokalisert primært på samlingskanalens celler i nyren. Oral administrering av en dose på 0,1 til 0,2 mg desmopressintablett (tilsvarende 60 mikrogram og 120 mikrogram smeltetablett) forårsaker en antidiuretisk effekt som varer ca. 8 timer med betydelige interindividuelle variasjoner.

Kliniske studier med desmopressintabletter i behandling av nokturni viste følgende:

- Minst 50% reduksjon i gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner ble oppnådd hos 39% av pasientene som fikk desmopressin, sammenlignet med hos 5% av pasientene som fikk placebo ($p < 0,0001$).
- Gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner ble redusert med 44% ved bruk av desmopressin sammenlignet med 15% ved bruk av placebo ($p < 0,0001$).
- Median varighet av første uforstyrrede søvnperiode økte med 64% ved bruk av desmopressin sammenlignet med 20% ved bruk av placebo ($p < 0,0001$).
- Gjennomsnittlig varighet av første uforstyrrede søvnperiode økte med to timer ved bruk av desmopressin sammenlignet med 31 minutter ved bruk av placebo ($p < 0,0001$).

På grunn av bivirkninger avbrøt 8 % av de 448 pasientene på desmopressin behandlingen i titreringsfasen, og 2 % av de 295 pasientene i den dobbeltblinde perioden (0,63 % på desmopressin og 1,45 % under placebo).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Samtidig matinntak er ikke studert med desmopressin frysetørket tablett, men matinntak med desmopressin tablett reduserer absorpsjonshastigheten og absorpsjonsgraden med 40%.

Desmopressin viser en moderat til høy variasjon i biotilgjengelighet, både innenfor og mellom enkeltpersoner. Plasmakonsentrasjoner av desmopressin øker proporsjonalt med gitt dose og etter administrering av doser på 200, 400 og 800 mikrogram var C_{max} henholdsvis 14, 30 og 65 pg/ml. T_{max} ble nådd etter 0,5-2 timer.

Den absolutte biotilgjengeligheten av desmopressin via sublingval rute er i gjennomsnitt 0,25 % (0,21 %-0,31 %). Tabellen nedenfor viser en ekvivalens mellom tablettene og smeltetablettene av desmopressin:

Desmopressin acetat tablett	Desmopressin, base smeltetablett	Desmopressin, base tablett	Desmopressin acetat smeltetablett
0,1 mg	60 mikrogram	89 mikrogram	Ca. 67 mikrogram*

0,2 mg	120 mikrogram	178 mikrogram	Ca. 135 mikrogram*
0,4 mg	240 mikrogram	356 mikrogram	Ca. 270 mikrogram*

*beregnet for å sammenligne

Distribusjon

Fordelingen av desmopressin beskrives best ved en tokompartiment distribusjonsmodell med et distribusjonsvolum under eliminasjonsfasen à 0,3-0,5 l/kg.

Desmopressin krysser ikke blodhjernebarrieren.

Biotransformasjon

In vitro-metabolismestudier med desmopressin i humane levermikrosomer har vist at ingen signifikant mengde metaboliseres i lever. Det er derfor usannsynlig at desmopressin metaboliseres i lever hos menneske.

Eliminasjon

Total clearance av desmopressin er kalkulert til 7,6 l/t. Estimert terminal halveringstid av desmopressin er 2,8 timer. Hos friske personer er utskilt fraksjon uendret desmopressin 52% (44-60%) i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Det er ingen indikasjoner på ikke-linearitet for noen av desmopressins farmakokinetiske parametre.

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetikken til desmopressintabletter er studert hos barn med primær nattlig enurese, og det ble ikke påvist noen signifikant forskjell fra voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med desmopressin ettersom desmopressin er svært nært beslektet med det naturlig forekommende peptidhormonet, vasopressin.

In vitro-analyse av humane cotyledon-modeller viste ingen placentaoverføring av desmopressin når administrert i terapeutiske konsentrasjoner i samsvar med anbefalte doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Sitronsyre (E 330)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For blisterpakninger

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

For HDPE boks

Oppbevares i originalpakning. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske som inneholder OPA/Al/PVC/PE-Al standardblister eller enhetsdoseblister med integrert tørkemiddellag med 10 tabletter hver.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger med 10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 sublingvaltabletter.

Endoseblisterpakninger (perforerte) med 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sublingvaltabletter.

HDPE-boks med PP skrukork med integrert tørkemiddel som inneholder 30 eller 100 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60 mikrogram: 22-14668
120 mikrogram: 22-14669
240 mikrogram: 22-14670

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 september 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2023