

 11. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desmopressin "Newbury", sublinguale resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

32931

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desmopressin "Newbury"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Desmopressin "Newbury" 60 mikrogram

Hver sublinguale resoriblet indeholder 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin "Newbury" 120 mikrogram

Hver sublinguale resoriblet indeholder 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin "Newbury" 240 mikrogram

Hver sublinguale resoriblet indeholder 240 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver sublinguale resoriblet indeholder 62 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Desmopressin "Newbury" 60 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, rund, bikonveks resoriblet mærket med "I" på den ene side og glat på den anden side, med en diameter på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

Desmopressin "Newbury" 120 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, ottekantet, bikonveks resoriblet mærket med "II" på den ene side og glat på den anden side, med en længde/bredde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

Desmopressin "Newbury" 240 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, firkantet, bikonveks resoriblet mærket med "III" på den ene side og glat på den anden side, med en længde/bredde på 6,5 mm og en tykkelse på 2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af central diabetes insipidus.

Behandling af primær enuresis nocturna hos børn fra 5 år med normal evne til at koncentrere urinen.

Symptomatisk behandling af nykturi hos voksne under 65 år, der er forbundet med nocturnal polyuri, dvs. hvor nattens urinproduktion, overstiger blærens kapacitet.

**4.2 Dosering og administration**

Desmopressin forårsager renal vandreabsorption i nyrerne med deraf følgende væskeretention.

Under desmopressin-behandling tilrådes det derfor:

* at starte behandlingen med den laveste anbefalede dosis
* at øge dosis gradvist og forsigtigt (uden at overskride den anbefalede maksimale dosering)
* at respektere begrænsningen for væskeindtag
* at sikre, at administrationen til pædiatriske patienter sker under opsyn af en voksen.

Dosering

*Generelt*

Såfremt der optræder tegn eller symptomer på væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma), bør behandlingen afbrydes, indtil patienten er kommet sig helt.

Når behandlingen genoptages, skal begrænset væskeindtag nøje overholdes, og natriumniveauet i serum skal monitoreres (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at justere dosis. I alle tilfælde bør en justering af dosis udføres gradvist med en tilstrækkelig lang periode mellem hvert doseringsniveau.

Hvis den ønskede klinisk effekt ikke er opnået inden for 4 uger med ugentlige dosistitreringer, skal behandlingen seponeres.

*Central diabetes insipidus*

Voksne og børn: den anbefalede startdosis er 60 mikrogram sublingualt 3 gange dagligt. Doseringen justeres herefter individuelt i henhold til den enkeltes patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den normale daglige dosis varierer mellem 120 mikrogram og 720 mikrogram sublingualt. For de fleste patienter er den daglige vedligeholdelsesdosis på 60‑120 mikrogram sublingualt 3 gange dagligt.

*Primær enuresis nocturna*

Den anbefalede startdosis er 120 mikrogram sublingualt ved sengetid. Hvis denne dosis ikke er tilstrækkelig effektiv, kan dosis øges op til 240 mikrogram sublingualt. Væskerestriktion bør observeres

Lægemidlet er beregnet til en behandlingsperiode på op til 3 måneder. Behovet for yderligere behandling bør verificeres efter behandlingen har været afbrudt i mindst en uge.

*Nykturi hos voksne*

Før diagnosen natlig polyuri kan stilles, bør nykturipatienten for hver vandladning notere tidspunktet og volumen i mindst 2 døgn før behandlingen påbegyndes. Hvis nattens urinproduktion overstiger blærens kapacitet, eller overstiger 1/3 af urinproduktionen på et døgn, er der tale om natlig polyuri.

Den anbefalede startdosis er 60 mikrogram desmopressin sublingualt ved sengetid. Hvis denne dosis ikke er tilstrækkelig effektiv, kan dosis efter en uge øges til 120 mikrogram og efterfølgende til 240 mikrogram sublingualt. Begrænsningen for væskeindtag bør overholdes. Natriumniveauet i plasma bør måles før behandlingsstart samt 3 dage efter behandlingsstart. Det samme gælder i tilfælde af dosisøgning og på andre tidspunkter under behandlingen, hvor den behandlende læge skønner det nødvendigt, se pkt. 4.4.

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig klinisk effekt inden for 4 uger med ugentlig dosistitrering, bør behandlingen seponeres.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Behandling af nykturi bør ikke påbegyndes hos patienter > 65 år (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Desmopressin "Newbury" er kontraindiceret hos patienter med moderat og alvorlig nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddel er indiceret hos børn med central diabetes insipidus og primær natlig enuresis. Den anbefalede børnedosering for diabetes insipidus er den samme som for voksne. Lægemidlet bør ikke anvendes til primær natlig enuresis hos børn under 5 år.

Administration

Desmopressin "Newbury" er til sublingual anvendelse.

Lægemidlet placeres under tungen, hvor det opløses, uden at der er behov for vand.

*Effekt af mad*

Desmopressin Newbury bør altid tages på samme tid i forhold til fødeindtagelse, fordi mad reducerer absorptionen og derfor kan påvirke effekten af ​​desmopressin, se pkt. 4.5.

Ved behandling af primær enuresis nocturna og nykturi bør væskeindtaget begrænses til et minimum i perioden fra 1 time før administrationen til mindst 8 timer efter administration af aftendosis (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for desmopressin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Persisterende eller psykogen polydipsi (resulterende i en urinproduktion på over 40 ml/kg/24 timer).
* Kendt eller mistænkt hjerteinsufficiens eller andre tilstande, der kræver behandling med diuretika.
* Moderat til alvorlig nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 50 ml/min).
* Kendt hyponatriæmi.
* Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH).
* Patienter under 5 år, hvis lægemidlet anvendes til behandling af primær enuresisnocturna.
* Patienter over 65 år, hvis lægemidlet anvendes til behandling af primær enuresis nocturna eller nykturi.
* Patienter, der ikke er i stand til at overholde væske.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før påbegyndelse af behandlingen

Inden desmopressinbehandling initieres ved indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal enhver organisk vesico-sphincter-anormalitet udelukkes.

Desmopressin bør anvendes med forsigtighed og doseringen bør, om nødvendigt, reduceres hos ældre patienter og patienter med kardiovaskulære lidelser (koronarinsufficiens, arteriel hypertension) samt hos patienter med risiko for intrakraniel hypertension.

Desmopressin bør anvendes med forsigtighed og dosis bør, om nødvendigt, reduceres hos patienter med astma, cystisk fibrose, epilepsi, migræne eller tilstande, der kendetegnes ved forstyrrelser i væske- og/eller elektrolytbalancen.

Ved høje doser, især ved behandling af diabetes insipidus, kan desmopressin nogle gange medføre en let forhøjning af blodtrykket, hvilket forsvinder ved dosisreduktion.

I tilfælde af kortikotropisk- eller thyreoidea-insufficiens skal dette korrigeres før påbegyndelse af behandlingen med desmopressin og under hele behandling, for at undgå forekomst af vandforgiftning.

Hos patienter med nykturi bør der udarbejdes en vandladningsdagbog mindst 2 dage før behandlingen påbegyndes, som evaluerer hyppigheden og volumen af vandladninger, til diagnosticering af nocturnal polyuri.

*Pædiatrisk population*

Initialt håndteres enuresis nocturna hos børn med livsstilsforanstaltninger og en natlig vådliggeralarm. Det er vigtigt, at sundhedspersonalet overvejer disse tiltag, inden desmopressinbehandlingen påbegyndes.

Hos børn med isoleret enuresis nocturna bør patienten notere hyppigheden af vandladninger og tidspunkterne for væskeindtag i 48 timer samt antallet af sengevædninger i 7 dage, før behandlingen påbegyndes.

Monitorering af behandlingen

*Hyponatriæmi/vandforgiftning*

Hos patienter med urge-inkontinens, organiske årsager til øget vandladningsfrekvens eller nykturi (f.eks. godartet prostatahyperplasi, urinvejsinfektioner, galdesten/tumorer, polydipsi eller maladaptiv diabetes mellitus) bør den specifikke årsag til problemet primært adresseres.

Ved behandling af primær enuresis nocturna eller nykturi bør væskeindtaget reduceres til et minimum 1 time inden administrationen af aftendosen og frem til 8 timer efter administration (se pkt. 4.2).

Det anbefales at monitorere patientens vægt i dagene efter påbegyndelse af behandlingen eller ved dosisøgning. En hurtig og signifikant vægtøgning kan være tegn på svær væskeretention.

Behandling uden samtidigt begrænset væskeindtag kan føre til væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, hurtig vægtøgning og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma). I tilfælde af, at disse symptomer opstår ved indikationen isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal behandlingen afbrydes, og der skal tages et blod-ionogram for at måle natriumniveauet. Hvis behandlingen genoptages, skal væskebegrænsningen skærpes.

Alle patienter eller deres omsorgspersoner/pårørende skal nøje informeres om væskebegrænsning.

Der er en øget risiko for hyponatriæmi hos ældre og hos patienter med lavt natriumniveau i plasma og hos patienter med et stort døgnurinvolumen (over 2,8 til 3 liter).

For at undgå hyponatriæmi skal der udvises særlig forsigtighed med væskeretention og hyppig monitorering af natriumniveauet i plasma ved følgende tilstande:

* samtidig behandling med lægemidler, der kan inducere forstyrrelser i ADH-sekretion (SIADH), såsom tricykliske antidepressiva, SSRI’er, chlorpromazin og carbazepin
* samtidig behandling med NSAID’er.

*Yderligere*

Ved indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne skal behandlingen med desmopressin seponeres ved samtidige tilstande karakteriseret ved en væske- og/eller elektrolytforstyrrelse såsom: infektioner, feber, gastroenteritis.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Desmopressin "Newbury" indeholder lactose. Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sublingual resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der vides at inducere forstyrrelser i ADH-sekretionen, f.eks. tricykliske antidepressiva, SSRI’er, chlorpromazin og carbamazepin, samt antidiabetika i sulfonylurin-gruppen, især chlorpropamid, kan forstærke den antidiuretiske effekt og derved øge risikoen for væskeretention, se pkt. 4.4.

NSAID’er kan inducere væskeretention/hyponatriæmi, se pkt. 4.4.

Samtidig behandling med diuretika er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med loperamid kan føre til en tredobling i plasmakoncentrationen af desmopressin, hvilket kan føre til en øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi. Andre lægemidler, der forsinker tarmpassagen, kan have samme virkning. Dette er dog ikke blevet undersøgt.

Samtidig behandling med dimeticon kan resultere i nedsat absorption af desmopressin.

Det er usandsynligt, at desmopressin vil interagere med lægemidler, som påvirker levermetabolismen, da *in vitro*-studier med humane mikrosomer ikke har vist signifikant metabolisme i leveren. Der er dog ikke udført formelle *in vivo*-interaktionsstudier.

Samtidig fødeindtagelse er ikke blevet undersøgt med desmopressin sublinguale tabletter. Et standardiseret måltid indeholdende 27 % fedt, taget samtidig med eller 1,5 timer før desmopressintablet, reducerede absorptionshastigheden af ​​desmopressin med 40 %. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt med hensyn til farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Det kan ikke udelukkes, at nogle patienter kan opleve en nedsat antidiuretisk effekt ved samtidig fødeindtagelse.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der er ikke udført fertilitetsstudier. *In vitro-*analyser af cotyledon-modellen viste, at desmopressin ikke krydsede placenta, når det blev givet i den terapeutiske koncentration, der svarer til den anbefalede dosis.

*Graviditet*

Tilgængelige data fra et begrænset antal (n=53) kvinder behandlet for diabetes insipidus under graviditeten, samt data fra et begrænset antal (n=54) gravide kvinder med von Willebrands sygdom, viser ingen bivirkninger af desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfødte barns helbred. Der er ingen andre relevante epidemiologiske data tilgængelige.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Dette lægemiddel bør gives med forsigtighed under graviditet.

*Amning*

Resultater fra analyser udført på modermælk fra mødre, der fik høje doser desmopressin (300 µg intranasalt) viser, at desmopressin passerer over i modermælken, men mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er lav, og er sandsynligvis lavere end den mængde, der skal til for at påvirke diuresen.

Det er ikke blevet undersøgt, hvorvidt desmopressin akkumuleres i modermælk ved gentagen dosering.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Desmopressin "Newbury" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den mest alvorlige bivirkning med desmopressin er hyponatriæmi, se nedenfor under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

*Voksne*

Hovedpine (12 %) var den hyppigst rapporterede bivirkning. Andre almindelige bivirkninger var hyponatriæmi (6 %), svimmelhed (3 %), hypertension (2 %) og forstyrrelser i mave-tarm-kanalen (kvalme (4 %), opkastning (1 %), mavesmerter (3 %), diarré (2 %), og forstoppelse (1 %)). Mindre almindeligt var påvirkning af søvnmønsteret/bevidsthedsniveauet, der kom til udtryk som f.eks. søvnløshed (0,96 %), døsighed (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Der er ikke blevet observeret anafylaktiske reaktioner i kliniske studier, men der er modtaget spontane rapporter.

*Pædiatrisk population*

Hovedpine (1 %) var den hyppigst rapporterede bivirkning. Mindre almindeligt var psykiske forstyrrelser (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), angst (0,05 %), humørsvingninger (0,05 %), mareridt (0,05 %)), som sædvanligvis ophørte efter seponering af behandlingen, og forstyrrelser i mave-tarm-kanalen (mavesmerter (0,65 %), kvalme (0,35 %), opkastning (0,2 %) og diarré (0,15 %)). Der er ikke blevet observeret anafylaktiske reaktioner i kliniske studier, men der er modtaget spontane rapporter.

*Nykturi*

Bivirkninger af desmopressin er blevet beskrevet hos patienter, herunder populationen i alderen 65 år og derover, som er blevet behandlet for nykturi i kliniske studier. I alt oplevede ca. 35 % af patienterne bivirkninger under titreringsfasen. Størstedelen af tilfældene med klinisk signifikant hyponatriæmi (serumnatrium < 130 mmol/l) forekom hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 4.3). Hyponatriæmien optrådte enten kort efter påbegyndelse af behandlingen eller under en dosisøgning. Andre bivirkninger end hyponatriæmi er for det meste milde. Under langtidsbehandling oplevede 24 % af patienterne bivirkninger.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

*Voksne*

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret med oral desmopressin i kliniske studier hos voksne ved behandling af nykturi (n=1.557) kombineret med erfaring efter markedsføring hos voksne ved alle indikationer (herunder central diabetes insipidus) er vist i tabel 1. Bivirkninger, der er observeret efter markedsføring, er vist i kolonnen "Ikke kendt".

**Tabel 1. Oversigt over bivirkninger hos voksne i tabelform**

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig****(≥ 1/10)** | **Almindelig****(≥ 1/100, < 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥ 1/1.000, < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10.000, < 1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lidelser i immunsystemet** |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser** |  | Hyponatriæmi |  |  | Dehydrering\*\*Hypernatriæmi\*\* |
| **Psykiatriske lidelser** |  |  | Søvnløshed | Konfusion\* |  |
| **Lidelser i det centrale og perifere nervesystem** | Hovedpine\* | Svimmelhed\* | DøsighedParæstesier |  | Kramper\*Asteni\*\*Koma\* |
| **Lidelser i øjne** |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Lidelser i øre** |  |  | Vertigo\* |  |  |
| **Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper** |  |  | Palpitationer |  |  |
| **Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser** |  | Hypertension | Ortostatisk hypotension |  |  |
| **Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø |  |  |
| **Gastrointestinale lidelser** |  | Kvalme\*Mavesmerter\*DiarréForstoppelseOpkastning\* | DyspepsiFlatulens, oppustethed og udspilning |  |  |
| **Dermatologiske lidelser** |  |  | SvedtendensPruritusUdslætUrticaria | Allergisk dermatitis |  |
| **Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser** |  |  | MuskelspasmerMyalgi |  |  |
| **Lidelser i nyrer og urinveje** |  | Symptomer fra blære og urinveje |  |  |  |
| **Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted** |  | ØdemTræthed | Utilpashed\*BrystsmerterInfluenza-lignende symptomer |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Vægtøgning\*Forhøjede leverenzymerHypokaliæmi |  |  |

\* Hyponatriæmi kan forårsage hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastning, vægtøgning, svimmelhed, konfusion, utilpashed, vertigo, fald og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma

\*\* Kun observeret ved central diabetes insipidus

*Pædiatrisk population*

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret med oral desmopressin i kliniske studier udført hos børn og unge ved behandling af primær enuresis nocturna (n=1.923) er vist i tabel 2. Bivirkninger, der er observeret efter markedsføring, er vist i kolonnen "Ikke kendt".

**Tabel 2. Oversigt over bivirkninger hos den pædiatriske population i tabelform**

| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig****(≥ 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥ 1/1.000, < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10.000, < 1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lidelser i immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser** |  |  |  | Hyponatriæmi\*\*\*\* |
| **Psykiatriske lidelser** |  | Affektlabilitet\*\*Aggression\*\*\* | AngstsymptomerMareridt\*\*\*\*Humørsvingninger\*\*\*\* | Unormal adfærdEmotionelle forstyrrelserDepressionHallucinationerSøvnløshed |
| **Lidelser i det centrale og perifere nervesystem** | Hovedpine\* |  | Døsighed | *Attention deficit disorder* (ADD)Psykomotorisk hyperaktivitetKramper\* |
| **Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser** |  |  | Hypertension |  |
| **Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum** |  |  |  | Næseblod |
| **Gastrointestinale lidelser** |  | Mavesmerter\*Kvalme\*Opkastning\*Diarré |  |  |
| **Dermatologiske lidelser** |  |  |  | UdslætAllergisk dermatitisSvedtendensUrticaria |
| **Lidelser i nyrer og urinveje** |  | Symptomer fra blære og urinveje |  |  |
| **Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted** |  | Perifert ødemTræthed | Irritation |  |

\* Hyponatriæmi kan forårsage hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastning og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma

\*\* Rapporteret efter markedsføring, samme hyppighed hos børn og unge (< 18 år)

\*\*\* Rapporteret efter markedsføring, næsten udelukkende hos børn og unge (< 18 år)

\*\*\*\* Rapporteret efter markedsføring, hovedsageligt hos børn (< 12 år)

*Særlig population*

Ældre patienter og patienter med lavt natriumniveau i plasma kan have øget risiko for at udvikle hyponatriæmi, se pkt. 4.2 og 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Den mest alvorlige bivirkning af desmopressin er hyponatriæmi, der kan forårsage hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastning, vægtøgning, svimmelhed, konfusion, utilpashed, vertigo og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma. Årsagen til potentiel hyponatriæmi er den forventede antidiuretiske effekt. Hyponatriæmi er reversibel, og hos børn ses det ofte i forbindelse med ændringer i de daglige rutiner, som påvirker væskeindtag og/eller svedtendens. Størstedelen af voksne behandlet for nykturi, som udviklede hyponatriæmi, udviste lavt natriumniveau i plasma efter 3 dages dosering eller efter dosisøgning. Der bør udvises særlig forsigtighed hos både børn og voksne, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af en større overdosering med stor risiko for vandforgiftning kræves specifikke foranstaltninger i et hospitalsmiljø med nøje klinisk og biologisk overvågning.

*Toksicitet*

Overdosering af desmopressin fører til forlænget virkningsvarighed med øget risiko for væskeretention og hyponatriæmi.

Selv normale doser kan, sammen med et stort væskeindtag, forårsage vandforgiftning. Doser fra 0,3 mikrogram/kg i.v. og 2,4 mikrogram/kg intranasalt har, sammen med væskeindtag, resulteret i hyponatriæmi og kramper hos børn og voksne. 40 mikrogram intranasalt til et barn på 5 måneder og 80 mikrogram intranasalt til en 5-årig gav dog ingen symptomer. 4 mikrogram parenteralt til en nyfødt gav oliguri og vægtøgning.

*Symptomer*

En overdosering med desmopressin fører til øget risiko for væskeretention med symptomer såsom hovedpine, kvalme, hyponatriæmi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, krampeanfald, lungeødem. Se også pkt. 4.8.

*Behandling*

Selvom behandling af hyponatriæmi bør individualiseres, kan følgende generelle retningslinjer gives:

* Hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressin-behandlingen og ved at begrænse væskeindtaget.
* Hvis patienten har symptomer, kan der gives infusion af isotonisk eller hypertonisk natriumchlorid.
* Alvorlig væskeretention (krampeanfald og bevidstløshed) behandles med furosemid.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofysebaglap-hormoner og analoger, vasopressin og analoger, ATC-kode: H01BA02.

Desmopressin "Newbury" indeholder desmopressin, som er en strukturel analog af det naturlige antidiuretiske hormon vasopressin.

Det adskiller sig fra dette ved, at aminogruppen i cystein er fjernet og L-arginin er erstattet af D-arginin. Dette resulterer i en væsentligt forlænget virkningsvarighed og en fuldstændigt elimineret pressoreffekt ved klinisk terapeutisk dosering.

Sammenlignet med det naturlige hormon kendetegnes desmopressin ved en øget og forlænget antidiuretisk aktivitet, mens dets vasopressor-aktivitet er væsentlig reduceret. Desmopressin virker som en selektiv agonist for vasopressin V2-receptorer, der primært er placeret i cellerne i nyrernes samlerør.

Oral administration af en dosis på 0,1 til 0,2 mg desmopressin-tablet (svarende til 60 mikrogram og 120 mikrogram orale frysetørrede tabletter) medfører en antidiuretisk effekt, som varer ca. 8 timer med betydelige inter-individuelle variationer.

Kliniske studier med desmopressin-tabletter ved behandling af nykturi viste følgende:

* Det gennemsnitlige antal natlige toiletbesøg blev reduceret med mindst 50 % hos 39 % af patienterne i desmopressin-gruppen, sammenlignet med 5 % af patienterne i placebo-gruppen (p < 0,0001).
* Det gennemsnitlige antal natlige toiletbesøg blev reduceret med 44 % i desmopressin-gruppen sammenlignet med 15 % i placebo-gruppen (p < 0,0001).
* Gennemsnitsvarigheden af den første uforstyrrede søvnperiode blev øget med 64 % i desmopressin-gruppen sammenlignet med 20 % i placebo-gruppen (p < 0,0001).
* Gennemsnitsvarigheden af den første uforstyrrede søvnperiode blev øget med 2 timer i desmopressin-gruppen sammenlignet med 31 minutter i placebo-gruppen (p < 0,0001).

8 % af de 448 patienter, der fik desmopressin, seponerede behandlingen på grund af bivirkninger under titreringsfasen, og 0,2 % af de 295 patienter under den dobbeltblinde periode (0,63 % med desmopressin og 1,45 % med placebo).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Samtidig fødeindtagelse er ikke undersøgt med desmopressin frysetørrede tabletter, men fødeindtagelse med desmopressin-tablet reducerede absorptionshastigheden og -graden med 40 %. Desmopressin udviser en moderat til høj variation i biotilgængelighed, både iblandt og mellem individer. Plasmakoncentrationen af desmopressin øges proportionelt med den administrerede dosis, og efter administration af doser på 200, 400 og 800 mikrogram var Cmax henholdsvis 14, 30 og 65 pg/ml. Tmax blev nået efter 0,5-2 timer.

De absolutte biotilgængelighed af desmopressin givet via den sublinguale administrationsvej er i gennemsnit 0,25 % (0,21 %-0,31 %). Tabellen nedenfor viser ækvivalensen mellem tabletterne og de orale frysetørrede tabletter med desmopressin:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Desmopressinacetattablet | Desmopressin baseoral frysetørret tablet | Desmopressin basetablet | Desmopressinacetatoral frysetørret tablet |
| 0,1 mg | 60 μg | 89 μg | Cirka 67 μg\* |
| 0,2 mg | 120 μg | 178 μg | Cirka 135 μg\* |
| 0,4 mg | 240 μg | 356 μg | Cirka 270 μg\* |

\* beregnet til sammenligning

*Fordeling*

Desmopressins fordeling beskrives bedst med en to-kompartment model, hvor fordelingsvolumenet under elimineringsfasen er 0,3-0,5 l/kg.

Desmopressin krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

*Biotransformation*

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at desmopressin ikke metaboliseres i leveren i signifikant grad. Det er derfor usandsynligt, at desmopressin metaboliseres i leveren hos mennesker.

*Elimination*

Desmopressins total-clearance blev beregnet til 7,6 l/time. Desmopressins terminale halveringstid er estimeret til 2,8 timer. Hos raske forsøgspersoner udskilles 52 % (44 %-60 %) af administreret desmopressin uændret i urinen.

*Linearitet/non-linearitet*

Der er ingen tegn på non-linearitet blandt nogen af desmopressins farmakokinetiske parametre.

*Pædiatrisk population*

Populationsfarmakokinetikken for desmopressin-tabletter er blevet undersøgt hos børn med primær enuresis nocturna, og der blev ikke fundet signifikante forskelle fra voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Aktuelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet viser ingen speciel risiko for mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier, da desmopressin er nært beslægtet med det naturligt forekommende peptidhormon, vasopressin.

*In vitro*-analyser af humane cotyledon-modeller viste, at desmopressin ikke krydser placenta, når det gives i de terapeutiske koncentrationer, der svarer til de anbefalede doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Citronsyre (E 330)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

*Blister*

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

*HDPE-beholder*

Opbevares i den originale yderpakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kartonæske indeholdende OPA/Al/PVC/PE-AL standardblister eller enkeltdosisblister med integreret tørremiddel med 10 resoribletter i hver.

Pakningsstørrelser:

10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 sublinguale resoribletter (i blister)

10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 100 × 1 (i perforeret enkeltdosisblister)

HDPE-beholder med PP-låg med integreret tørremiddel indeholdende 30 eller 100 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60 mikrogram: 67572

120 mikrogram: 67573

240 mikrogram: 67574

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. november 2024