

3. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desmopressin "Teva B.V.", sublinguale resoribletter**

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

33154

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desmopressin "Teva B.V."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Desmopressin "Teva B.V." 60 mikrogram

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

Desmopressin "Teva B.V." 120 mikrogram

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

Desmopressin "Teva B.V." 240 mikrogram

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Desmopressin "Teva B.V." 60 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, rund bikonveks tablet præget med ”I” på den ene side og uden prægning på den anden side. Størrelse 6,5 mm i diameter, 2 mm i tykkelse.

Desmopressin "Teva B.V." 120 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, ottekantet bikonveks tablet præget med ”II” på den ene side og uden prægning på den anden side. Størrelse 6,5 mm i længde/bredde, 2 mm i tykkelse.

Desmopressin "Teva B.V." 240 mikrogram sublingual resoriblet

Hvid eller næsten hvid, firkantet bikonveks tablet præget med ”III” på den ene side og uden prægning på den anden side. Størrelse 6 mm i længde/bredde, 2 mm i tykkelse.

**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 urin.
* Symptomatisk behandling af nykturi hos voksne yngre end 65 år, der er forbundet med natlig polyuri, dvs. en natdiurese, der overstiger blærens kapacitet.

**4.2 Dosering og administration**

Desmopressin forårsager renal vandreabsorption i nyrerne med væskeophobning som følge.

Derfor anbefales det ved behandling med desmopressin:

* at initiere behandling med den lavest mulige dosis
* at øge dosis gradvist og forsigtigt (uden at overstige den maksimale anbefalede dosis)
* at overholde begrænsningen vedr. væskeindtag
* at sikre, at administration til børn sker under tilsyn af en voksen.

Dosering

*Generelt*

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

Når behandlingen genstartes, er det vigtigt at overholde begrænset væskeindtag, og serumnatrium skal monitoreres (se pkt. 4.4). Dosis skal muligvis justeres.

I alle tilfælde skal dosisjustering udføres progressivt med hensyn til tilstrækkelig tid mellem hvert dosisniveau.

Hvis den ønskede kliniske effekt ikke er opnået efter 4 uger med ugentlig dosistitrering, bør behandlingen seponeres.

*Central diabetes insipidus*

Voksne og børn: Den anbefalede startdosis er 60 mikrogram administreret sublingualt 3 gange daglig. Dosis kan derefter justeres i henhold til patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den daglige dosis varierer mellem 120 mikrogram og 720 mikrogram administreret sublingualt. For de fleste patienter er den daglige vedligeholdelsesdosis 60-120 mikrogram administreret sublingualt 3 gange daglig.

*Primær enuresis nocturna*

Den anbefalede startdosis er 120 mikrogram administreret sublingualt ved sengetid. Hvis denne dosis ikke er tilstrækkelig effektiv, kan dosis øges til 240 mikrogram administreret sublingualt. Begrænsning i væskeindtag bør overholdes.

Lægemidlet kan bruges i en behandlingsperiode på op til 3 måneder. Nødvendigheden af yderligere behandling bør vurderes efter en behandlingsfri periode på mindst 1 uge.

*Nykturi hos voksne*

Før diagnosen natlig polyuri stilles, bør patienten notere vandladningsfrekvens og volumen af urinproduktionen i mindst 2 døgn, inden behandlingen initieres. 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 administreret sublingualt ved sengetid. Hvis denne dosis ikke er tilstrækkelig effektiv, kan dosis efter en uge øges til 120 mikrogram administreret sublingualt og efterfølgende til 240 mikrogram administreret sublingualt. Begrænsning i væskeindtag bør overholdes.

Serumnatrium bør måles, før behandlingen initieres og igen 3 dage efter behandlingsstart. Derudover bør serumnatrium også måles ved dosisforøgelse, samt hvis det i løbet af behandlingen skønnes nødvendigt, se pkt. 4.4.

Hvis den ønskede kliniske effekt ikke er opnået efter 4 uger med ugentlig dosistitrering, bør behandlingen seponeres.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Behandling af nykturi bør ikke initieres hos patienter ældre end 65 år (se pkt. 4.3).

*Nyreinsufficiens*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Desmopressin "Teva B.V." er kontraindiceret til patienter med moderat eller alvorlig nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Leverinsufficiens*

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

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddel er indiceret til central diabetes insipidus og primær enuresis nocturna hos børn. For diabetes insipidus er den anbefalede dosering til børn er den samme som for voksne. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til primær enuresis nocturna hos børn under 5 år.

Administration

Desmopressin "Teva B.V." er til sublingual anvendelse.

Lægemidlet placeres sublingualt, hvor det opløses uden vand.

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for desmopressin eller et eller flere af indholdsstofferne dette lægemiddel.
* Habituel eller psykogen polydipsi (som resulterer i en urinproduktion, der overstiger 40 mg/kg/24 timer).
* Kendt eller formodet hjerteinsufficiens eller andre tilstande, der kræver behandling med diuretika.
* Moderat til alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min).
* Kendt hyponatriæmi.
* SIADH - en tilstand med uhensigtsmæssig høj ADH-produktion.
* Patienter under 5 år, hvis dette lægemiddel bruges til behandling af primær enuresis nocturna.
* Patienter ældre end 65 år, hvis dette lægemiddel anvendes til behandling af primær enuresis nocturna eller nykturi.
* Patienter, der ikke er i stand til at overholde begrænsning i væskeindtag.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden initiering 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 administreres med forsigtighed, og hvis nødvendigt skal dosis skal reduceres hos ældre patienter og patienter med kardiovaskulære lidelser (hjerteinsufficiens, ateriel hypertension) samt hos patienter i risiko for interkraniel hypertension.

Desmopressin bør administreres med forsigtighed, og hvis nødvendigt skal dosis reduceres hos patienter, der lider af astma, cystisk fibrose, epilepsi, migræne eller lidelser, der karakteriseres ved væske- og/eller elektrolytubalance.

Ved høje doser, især ved diabetes insipidus, kan desmopressin til tider forårsage en let øget stigning i blodtrykket, hvilket forsvinder ved at reducere dosis.

I tilfælde af kortikotrop- eller thyroidea-insufficiens må dette behandles, inden desmopressinbehandlingen initieres samt under hele forløbet for at undgå tilfælde af vandintoksikation.

Hos patienter med nykturi bør der føres en tømningsdagbog i mindst 2 dage med angivelse af hyppighed og volumen af vandladninger for at diagnosticere natlig polyuri, inden behandlingen initieres.

*Pædiatrisk population*

Terapeutisk behandling af enuresis nocturna hos børn starter sædvanligvis med tiltag i levestil og brug af vådliggeralarm om natten. Det er vigtigt, at behandleren overvejer disse tiltag, inden behandling med desmopressin initieres.

Hos børn med isoleret enuresis nocturna skal patienten, inden behandlingen initieres, notere hyppigheden af vandladning og timer for væskeindtag i 48 timer samt antallet af våde nætter i 7 dage.

Monitorering af behandlingen

*Hyponatriæmi/vandintoksikation*

Hos patienter med urge-inkontinens, organiske årsager til hyppigere øget vandladningstrang eller nykturi (fx benign prostatahyperplasi, infektioner i urinrøret, galdesten/tumorer, polydipsi eller dårligt reguleret diabetes mellitus) skal årsagen til dette problem håndteres først.

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

Der anbefales monitorering af patientens vægt i dagene umiddelbart efter initiering af behandling eller efter dosisøgning. Hurtig og signifikant stigning i vægt kan være et tegn på voldsom væskeophobning.

Uden samtidig begrænsning af væskeindtag kan behandling føre til væskeophobning og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, hurtig vægtstigning og, i alvorlige tilfælde, kramper og koma). Hvis disse symptomer opstår i forbindelse med indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal behandlingen afbrydes, og blodionogram bør foretages for at måle serumnatrium. Hvis behandlingen genoptages, skal begrænsningen af væskeindtag være mere restriktiv.

Alle patienter og deres omsorgspersoner skal instrueres omhyggeligt mht. begrænsning af væskeindtag.

Der er øget risiko for hyponatriæmi hos ældre og hos patienter med lavt serumnatrium og hos patienter med et højt volumen af diurnal urin (mere end 2,8-3 liter).

For at undgå hyponatriæmi skal man ved følgende lidelser være ekstra opmærksom på væskeophobning og hyppig monitorering af serumnatrium:

* samtidig behandling med lægemidler, som vides at inducere SIADH, såsom tricykliske antidepressiva, SSRI’er, chlorpromazin og carbamazepin
* samtidig behandling med NSAID’er.

Yderligere

Ved indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne skal behandling med desmopressin seponeres ved interkurrente lidelser karakteriseret ved væske- og/eller elektrolytubalance, såsom: episoder med infektioner, feber, gastroenteritis.

Hjælpestoffer

Desmopressin "Teva B.V." indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige sygdomme med galaktoseintolerance, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorption bør derfor ikke anvende dette lægemiddel.

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

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

Stoffer, som vides at inducere SIADH, fx tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er), chlorpromazin og carbamazepin, samt visse former for diabetesmedicin i sulfonyluringruppen, især chlorpropamid, kan give en additiv antidiuretisk effekt og derved øge risikoen for væskeretention, se pkt. 4.4.

NSAID’er kan forårsage 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 af plasmakoncentrationen af desmopressin, hvilket kan føre til en øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi. Andre lægemidler, der forsinker tarmpassagen, kan have samme effekt. Dette er dog ikke undersøgt.

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

Det er ikke sandsynligt, at desmopressin interagerer med lægemidler, der påvirker metabolismen i leveren, da desmopressin ikke viser signifikant metabolisme i leveren i *in vitro*-studier med humane mikrosomer. Dog er formelle *in vivo*-interaktionsstudier ikke blevet udført (se pkt. 4.5).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført nogen fertilitetsstudier. In vitro-analyser af cotyledon-modeller har vist, at der ikke sker transplacental transport af desmopressin, når det gives i den terapeutiske koncentration, der svarer til den normale rekommanderede dosis.

Graviditet

Data fra begrænset antal (n = 53 eksponerede graviditeter) gravide kvinder med diabetes insipidus samt fra begrænset antal (n = 54 eksponerede graviditeter) gravide kvinder med von Willebrands sygdom viser ingen bivirkninger fra desmopressin på graviditeten eller fostrets/det nyfødte barns helbred. Til dato er ingen yderligere relevante epidemiologiske data tilgængelige.

Dyrestudier viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, fosterdannelse og -udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af dette lægemiddel til gravide kvinder.

Amning

Resultater fra analyser udført med mælk fra ammende mødre behandlet med høj dosis af desmopressin (300 µg intranasal) viser, at desmopressin passerer over i mælk, men at mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er lav og sandsynligvis lavere end den mængde, der skal til for at påvirke diuresen.

Det er ikke undersøgt, om desmopressin akkumuleres i mælk ved gentagne doser.

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

Ikke mærkning.

Desmopressin har ingen eller kun ubetydelig virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Desmopressins mest alvorlige bivirkning er hyponatriæmi, se nedenfor under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

*Voksne*

Hovedpine (12 %) er den hyppigst rapporterede bivirkning. Andre almindelige bivirkninger er hyponatriæmi (6 %), svimmelhed (3 %), hypertension (2 %), og gastrointestinelle lidelser (kvalme (4 %), opkastninger (1 %), mavesmerter (3 %), diarré (2 %) og forstoppelse (1 %)). Mindre almindeligt er søvnforstyrrelser/bevidstheds­forstyrrelser, såsom søvnløshed (0,96 %), døsighed (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Der er ikke set anafylaktiske reaktioner i kliniske studier, dog er enkelte rapporter modtaget.

*Pædiatrisk population*

Hovedpine (1 %) er 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 generelt ophørte efter seponering af behandling og gastrointestinelle forstyrrelser (mavesmerter (0,65 %), kvalme (0,35 %), opkastninger (0,2 %) og diarré (0,15 %)).

Der er ikke set anafylaktiske reaktioner i kliniske studier, dog er enkelte rapporter modtaget.

*Nykturi*

Bivirkninger ved desmopressin er blevet beskrevet hos patienter, herunder populationen i alderen 65 år og derover, der blev behandlet for nykturi i kliniske studier. I alt oplevede ca. 35 % af patienterne bivirkninger i titreringsfasen. Størstedelen af tilfældene af klinisk signifikant hyponatriæmi (serumnatrium <130 mmol/l) forekom hos patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 4.3). Hyponatriæmi forekom enten tidligt efter initiering af behandlingen eller i forbindelse med dosistitrering. Andre bivirkninger end hyponatriæmi var overvejende mindre. Ved længevarende behandling fik 24 % af patienterne bivirkninger.

Opsummering af bivirkninger

*Voksne*

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

**Tabel 1. Tabel over bivirkninger hos voksne**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA System-organklasser** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
|  |  |  |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyponatriæmi |  |  | Dehydrering\*\*,  Hypernatriæmi\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Søvnløshed | Konfusion\* |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine\* | Svimmelhed\* | Døsighed  Paræsthesi |  | Kramper\*,  Asteni\*\*,  Koma \* |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo\* |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme\*,  Mavesmerter\*,  Diarré,  Forstoppelse,  Opkastninger\* | Dyspepsi,  Flatulens,  Oppustethed |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Svedetendens,  Kløe,  Udslæt,  Nældefeber | Allergisk dermatitis |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Muskelspasmer,  Myalgi |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Symptomer fra blære og urinveje |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Ødem,  Træthed | Utilpashed\*  Brystsmerter  Influenzalignende symptomer |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Vægtøgning\*,  Stigning i leverenzymer,  Hypokaliæmi |  |  |

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

\*\* Kun set ved central diabetes insipidus.

*Pædiatrisk population*

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

**Tabel 2. Tabel over bivirkninger i den pædiatriske population**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA System-organklasser** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
|  |  |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Hyponatriæmi\*\*\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Affektlabilitet\*\*,  Aggressivitet\*\*\* | Angstsymptomer,  Mareridt\*\*\*\*,  Humørsvingninger\*\*\*\* | Abnormal adfærd,  Emotionelle forstyrrelser,  Depression,  Hallucinationer,  Søvnløshed |
| **Nervesystemet** | Hovedpine\* |  | Døsighed | Koncentrationsforstyrrelser,  Psykomotorisk  hyperaktivitet,  Kramper\* |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypertension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Næseblod |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Mavesmerter\*,  Kvalme\*,  Opkastninger\*,  Diarré |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Udslæt,  Allergisk dermatitis,  Svedetendens,  Nældefeber |
| **Nyrer og urinveje** |  | Symptomer fra blære og urinveje |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations‑stedet** |  | Perifert ødem,  Træthed | Irritation |  |

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

\*\* Rapporteret efter markedsføring lige ofte hos børn og unge (under 18 år).

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

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

*Særlige populationer*

Ældre patienter og patienter med lavt serumnatrium kan have en øget risiko for at udvikle hyponatriæmi, se pkt. 4.2 og 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Den alvorligste bivirkning i forbindelse med desmopressin er hyponatriæmi, hvilket kan give hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastninger, vægtøgning, svimmelhed, forvirring, utilpashed, vertigo og i alvorlige tilfælde kramper og koma. Årsagen til den potentielle hyponatriæmi er den forventede antidiuretiske effekt. Hyponatriæmi er reversibel, og hos børn ses det ofte, at den forekommer i relation til ændringer i daglige rutiner, som påvirker væskeindtag og/eller svedtendens. Hos voksne forsøgspersoner behandlet for nykturi udviklede størstedelen af de patienter, som fik lavt serumnatrium, dette efter 3 dages behandling eller i forbindelse med en dosisøgning. Hos både børn og voksne bør der udvises særlig forsigtighed, 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 alvorlig overdosering med en stor risiko for vandintoksikation er særlige tiltag nødvendige med nøje klinisk og biologisk overvågning på hospitalet.

*Toksicitet*

Overdosering af desmopressin fører til forlænget virkning med øget risiko for væskeophobning og hyponatriæmi.

Selv sædvanlige doser kan medføre vandintoksikation hvis kombineret med et stort væskeindtag. Doser fra 0,3 mikrogram/kg intravenøst og 2,4 mikrogram/kg intranasalt kan, sammen med væskeindtag, resultere i hyponatriæmi og krampeanfald hos børn og voksne. Derimod forårsagede 40 mikrogram intranasalt hos en 5 måneder gammel baby og 80 mikrogram intranasalt til et 5 år gammelt barn ingen symptomer. 4 mikrogram administreret parenteralt til et nyfødt barn forårsagede oliguri og vægtstigning.

*Symptomer*

En overdosis af desmopressin kan medføre øget risiko for væskeophobning med symptomer såsom hovedpine, kvalme, hyponatriæmi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, krampeanfald, pulmonært ødem. Se også pkt. 4.8.

*Behandling*

Selv om behandling af hyponatriæmi bør individualiseres, kan følgende generelle anbefalinger gives:

* Hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressinbehandlingen og begrænse væskeindtaget.
* Hvis patienten har symptomer, kan der gives infusion med isotonisk eller hypertonisk natriumchlorid.
* Alvorlig væskeophobning (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 "Teva B.V." indeholder desmopressin, som er en strukturel analog til det naturlige antidiuretiske hormon vasopressin.

Det afviger herfra ved, at aminogruppen i cystin er fjernet, og L-arginin er erstattet af D-arginin. Dette resulterer i signifikant forlænget virkning og en komplet mangel på pressoreffekt ved klinisk dosering.

Sammenlignet med det naturlige hormon karakteriseres desmopressin ved en øget og forlænget antidiuretisk aktivitet, mens dets vasopressoriske aktivitet er meget reduceret. Desmopressin virker som en selektiv agonist ved vasopressin V2-receptorer, som er lokaliseret primært i samlerørene i nyren. Oral administration af en dosis på 0,1-0,2 mg desmopressin som tablet (svarende til 60 mikrogram og 120 mikrogram oralt lyofilisat) forårsager en antidiuretisk effekt, som varer i ca. 8 timer med signifikante interindividuelle variationer.

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

* 39 % af patienterne i desmopressingruppen opnåede en gennemsnitlig reduktion af natlige toiletbesøg på mindst 50 %. Tilsvarende reduktion for patienterne i placebobehandling var 5 % (p< 0,0001).
* Det gennemsnitlige antal natlige toiletbesøg blev reduceret med 44 % i desmopressin­­gruppen sammenlignet med 15 % i placebogruppen (p< 0,0001).
* Middelvarigheden af den første uforstyrrede søvnperiode øgedes med 64 % i desmopressingruppen sammenlignet med 20 % i placebogruppen (p< 0,0001).
* Den gennemsnitlige varighed af den første uforstyrrede søvnperiode steg med to timer i desmopressingruppen sammenlignet med 31 minutter i placebogruppen (p< 0,0001).

8 % af de 448 patienter ophørte med behandling pga. bivirkninger i dosistitreringsfasen og 2 % af de 295 patienter i den efterfølgende dobbeltblinde periode (0,63 % i desmopressingruppen og 1,45 % i placebogruppen).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Samtidigt indtag af mad er ikke undersøgt med desmopressin frysetørrede tabletter, men indtag af mad med desmopressin-tabletter reducerer absorptionshastigheden og -graden med 40 %. Desmopressin viser en moderat til høj variation i biotilgængelighed, både i og mellem individer. Desmopressins plasmakoncentration øges proportionelt med den administrerede dosis, og efter administration af doser på 200, 400 og 800 mikrogram, var Cmax hhv. 14, 30 og 65 pg/ml. Tmax blev opnået efter 0,5-2 timer.

Den absolutte biotilgængelighed med desmopressin administreret sublingualt er gennemsnitligt 0,25 % (0,21 %-0,31 %). Tabellen nedenfor viser ækvivalens mellem tabletten og orale frysetørrede desmopressin-tabletter:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Desmopressinacetat**  **Tablet** | **Desmopressin, base**  **Orale frysetørrede tabletter** | **Desmopressin, base**  **Tablet** | **Desmopressinacetat**  **Orale frysetørrede tabletter** |
| 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\* |

\* udregnet til sammenligning.

*Distribution*

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

Desmopressin passerer ikke blod-hjerne-barrieren.

*Metabolisme*

*In vitro*-metabolismestudier i humane levermikrosomer har vist, at der ikke metaboliseres nogen signifikant mængde i leveren. Det er derfor ikke sandsynligt, at desmopressin metaboliseres i leveren hos mennesker.

*Elimination*

Desmopressins total clearance er kalkuleret til 7,6 l/time. Den estimerede terminelle halveringstid er estimeret til at være 2,8 timer. Hos raske forsøgspersoner er mængden af uændret udskilt desmopressin i urinen 52 % (44-60 %).

Linearitet/non-linearitet

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

Pædiatrisk population

Desmopressins populationsfarmakokinetiske egenskaber er blevet undersøgt hos børn med primær enuresis nocturna, og der blev ikke fundet signifikant forskel på børn og voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Nuværende studier vedrørende farmakologisk sikkerhed, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet viste ingen særlig risiko for mennesker.

Karcinogenicitetsstudier er ikke foretaget med desmopressin, da dets egenskaber ligger meget tæt på det naturligt forekommende peptidhormon vasopressin.

*In vitro*-analyser af cotyledon-modeller har vist, at der ikke sker transplacental transport af desmopressin, når det gives i den terapeutiske koncentration, der svarer til den normale rekommanderede dosis.

**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**

Blisterpakninger

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

HDPE-beholdere

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kartonæske med OPA/Al/PVC/PE-AL standardblister eller enkeltdosisblister med integreret lag med tørremiddel, hver med 10 tabletter.

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

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

HDPE-beholder med PP-låg med integreret tørremiddel. Beholderen indeholder 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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60 mikrogram: 68420

120 mikrogram: 68421

240 mikrogram: 68422

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. februar 2025