

 16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desmopressin "Zentiva", sublinguale resoribletter**

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

32934

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desmopressin "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Desmopressin "Zentiva" 60 mikrogram

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

Desmopressin "Zentiva" 120 mikrogram

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

Desmopressin "Zentiva" 240 mikrogram

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Desmopressin "Zentiva" 60 mikrogram resoriblet, sublingual

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

Desmopressin "Zentiva" 120 mikrogram resoriblet, sublingual

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

Desmopressin "Zentiva" 240 mikrogram resoriblet, sublingual

Hvid eller næsten hvid, firkantet, bikonveks resoriblet præget med 'III' på den ene side og blank på den anden side, med en længde/bredde på 6 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 års alderen) med normal evne til at koncentrere urin.
* Symptomatisk behandling af nykturi hos voksne (under 65 år), forbundet med natlig polyuri, dvs. natlig urinproduktion der overstiger blærens funktionelle kapacitet.

**4.2 Dosering og administration**

Desmopressin forårsager renal vandabsorption i nyrerne med deraf følgende væskeretention.

Derfor anbefales det under desmopressinbehandling:

* at påbegynde behandlingen ved lavest anbefalede dosis
* at øge doseringen gradvist og forsigtigt (uden at overskride den maksimalt anbefalede
* dosering)
* at overholde væskebegrænsningen
* at sikre, at administrationen inden for pædiatri er under opsyn af en voksen.

Dosering

*Generelt*

Hvis der viser sig tegn eller symptomer på væskeretention/hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde konvulsioner og koma) bør behandlingen afbrydes, indtil patienten er kommet sig fuldstændig.

Når behandlingen genoptages, er streng væskeretention nødvendig og serumnatrium bør monitoreres (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at justere dosis. I alle tilfælde bør dosisjustering gradvis foretages i en tilstrækkelig lang periode mellem hvert doseringsniveau.

Hvis passende klinisk virkning ikke opnås inden for 4 uger med ugentlige dosisøgninger, bør behandlingen afbrydes.

*Central diabetes insipidus*

Voksne og børn:En passende startdosis er 60 mikrogram tre gange daglig, administreret sublingualt. Doseringen justeres herefter i henhold til patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den daglige dosis ligger imellem 120 mikrogram og 720 mikrogram sublingualt. For de fleste patienter er den daglige vedligeholdelsesdosis på 60-120 mikrogram tre gange daglig, administreret sublingualt.

*Primær enuresis nocturna*

En passende startdosis er 120 mikrogram ved sengetid, administreret sublingualt. Hvis denne dosis ikke er effektiv, kan dosis øges til 240 mikrogram sublingualt. Væskeindtaget bør observeres.

Dette lægemiddel er beregnet til en behandlingsperiode på op til 3 måneder. Nødvendigheden af yderligere behandling bør verificeres efter afbrydelse af administrationen i mindst en uge.

*Nykturii hos voksne*

For at bestemme natlig polyuri bør nykturi-patienter notere tid og volumen af hver vandladning i en tidsplan i mindst 2 dage før behandlingens start. 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 ved sengetid, administreret sublingualt. Hvis denne dosis ikke er effektiv, kan dosis øges til 120 mikrogram sublingualt og efterfølgende 240 mikrogram sublingualt ved ugentlige dosiseskaleringer. Væskeindtaget bør observeres.

Serumnatrium bør måles inden behandlingen påbegyndes og 3 dage efter behandlingsstart. Det samme gælder ved hver dosisøgning, og når lægen på andre tidspunkter under behandlingen vurderer, at det er nødvendigt, se pkt. 4.4.

Hvis den ønskede kliniske effekt ikke er opnået 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*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Desmopressin "Zentiva" er kontraindiceret hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion (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 patienter med diabetes insipidus og primær enuresis nocturna hos børn. For diabetes insipidus, er dosisanbefalinger hos pædiatriske patienter de samme som hos voksne.

Dette lægemiddel bør ikke bruges til primær enuresis nocturna hos børn under 5 år.

Administration

Desmopressin "Zentiva" er til sublingual brug.

Dette lægemiddel placeres sublingualt, hvor det opløses uden vand.

Ved behandling af primær enuresis nocturna og nykturi skal væskeindtaget begrænses til mindst muligt i perioden fra 1 time før til næste morgen (mindst 8 timer) efter administration (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for desmopressin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Habituel og psykogenetisk 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 og alvorlig renal insufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min).
* Kendt hyponatriæmi.
* SIADH - en tilstand med uhensigtsmæssig høj ADH produktion.
* Patienter under 5 år, hvis dette lægemiddel bruges til at behandle primær enuresis nocturna.
* Patienter ældre end 65 år, hvis lægemidlet bruges til at behandle primær enuresis nocturna eller nykturi.
* Patienter, der ikke er i stand til at overholde væskebegrænsning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Før påbegyndelse af behandling**

Før behandling med desmopressin påbegyndes for indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal enhver organisk vesico-sphincter anomali udelukkes.

Desmopressin bør administreres med forsigtighed, og dets dosis bør reduceres om nødvendigt hos ældre personer og patienter med hjerte-kar-sygdomme (koronar insufficiens, arteriel hypertension) såvel som hos patienter med risiko for intrakraniel hypertension.

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

Ved høje doser, især i tilfælde af diabetes insipidus, kan desmopressin undertiden forårsage en lille stigning i blodtrykket, som forsvinder ved dosisreduktion.

I tilfælde af kortikotrop- eller thyreoideainsufficiens skal dette korrigeres, før behandling med desmopressin og i hele dens varighed for at undgå forekomst af vandforgiftning.

Hos patienter med nykturi bør en tømningsdagbog, som evaluerer hyppigheden og volume af vandladninger indføres til diagnosticering af natlig polyuri i mindst 2 dage før start af behandlingen.

***Pædiatrisk population***

Terapeutisk håndtering af børns natlige enuresis begynder generelt med livsstilsforanstaltninger og natlig vådliggeralarm. Det er vigtigt, at sundhedspersonale overvejer disse foranstaltninger inden initiering af desmopressin.

Hos børn med isoleret enuresis nocturna skal patienten registrere hyppighed af vandladning og drikketid i 48 timer og antallet af våde nætter i 7 dage.

**Behandlingsovervågning**

***Hyponatriæmi/vandforgiftning***

Hos patienter med urgeinkontinens, organiske årsager til øget vandladningsfrekvens eller nykturi (fx godartet prostatahyperplasi, urinvejsinfektioner, galdesten/tumorer, polydipsi eller maladaptisk diabetes mellitus), bør den specifikke årsag til problemet primært behandles.

I behandlingen af primær enuresis nocturna og nykturi bør væskeindtagelsen reduceres til et minimum fra 1 time før administration om aftenen til mindst 8 timer efter administration (se pkt. 4.2).

Det anbefales at monitorere patientens vægt i dagene efter initiering af behandlingen eller ved dosisforøgelse. En hurtig og signifikant stigning i vægt kan være tegn på overdreven væskeretention.

Uden samtidig reduktion af væskeindtag kan behandling føre til væskeophobning og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme/opkastning, hurtig vægtøgning og i alvorlige tilfælde konvulsioner og koma). I tilfælde af tilstedeværelse af disse symptomer, i indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal behandlingen afbrydes, og der skal udføres et blodionogram for at måle natriumniveauet. Hvis behandlingen genoptages, bør væskebegrænsningen være strengere.

Alle patienter eller deres omsorgspersoner skal instrueres omhyggeligt om væskebegrænsning.

Der er en øget risiko for hyponatriæmi hos ældre og hos patienter med lave serumnatrium-niveauer og patienter med et stort volumen daglig urin (over 2,8 til 3 liter).

For at undgå hyponatriæmi skal der udvises særlig forsigtighed med væskeretention og hyppig overvågning af serumnatrium-niveauer under følgende betingelser:

* samtidig behandling med lægemidler, der vides at fremkalde forstyrrelser i ADH-sekretion (SIADH), såsom tricykliske antidepressiva, SSRI'er, chlorpromazin og carbamazepin
* samtidig behandling med NSAID.

***Derudover***

Ved indikationerne isoleret enuresis nocturna hos børn og nykturi hos voksne, skal behandling med desmopressin seponeres under samtidige forhold karakteriseret ved forstyrrelser i væske - og/eller elektrolytbalance såsom: infektiøs episode, feber, gastroenteritis.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Desmopressin "Zentiva" indeholder lactose. Bør ikke anvendes af patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

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

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

Lægemidler som vides at inducere SIADH, fx tricykliske antidepressiva, 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/hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

NSAID’er kan medføre 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 usandsynligt, at desmopressin vil interagere med lægemidler, som påvirker levermetabolismen, da *in vitro* studier med humane mikrosomer ikke tyder på signifikant metabolisme i leveren. Dog er der ikke udført *in vivo* interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der er ikke udført nogen fertilitetsundersøgelser. *In vitro* analyser af humane 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*

De tilgængelige data fra begrænset antal (n = 53) gravide kvinder med diabetes insipidus samt fra begrænset antal (n = 54) 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.

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

Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

*Amning*

Resultater fra analyser udført på mælk fra ammende mødre behandlet med høj dosis desmopressin (300 µg intranasal) viser, at mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er væsentligt mindre end den mængde, der skal til for at påvirke diuresen.

Hvorvidt desmopressin akkumuleres i modermælk ved gentagen dosering er ikke undersøgt.

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

Ikke mærkning.

Desmopressin "Zentiva" har ingen kendt påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

*Voksne*

Den hyppigst rapporterede bivirkning i forbindelse med behandling er hovedpine (12 %). 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, så som søvnløshed (0,96 %), døsighed (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

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

*Pædiatrisk population*

Den mest almindelige bivirkning i forbindelse med behandling er hovedpine (1 %), mindre almindeligt var psykiske forstyrrelser (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), angst (0,05 %), humørsvingninger (0,05 %), mareridt (0,05 %)) som generelt ophørte efter behandlingsseponering og gastrointestinelle forstyrrelser (mavesmerter (0,65 %), kvalme (0,35 %), opkastninger (0,2 %) og diarré (0,15 %)).

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

*Nykturi*

Bivirkninger af desmopressin er blevet beskrevet hos patienter, herunder populationen i alderen 65 år og derover, behandlet for nykturi i kliniske studier. I alt ca. 35 % af patienterne oplevede bivirkninger i titreringsfasen. De fleste tilfælde af klinisk significant hyponatriæmi (serumnatrium <130 mmol/l) forekom hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 4.3). Hyponatriæmien forekom enten tidligt efter initiering af behandlingen eller under en dosisforøgelse. Andre bivirkninger end hyponatriæmi er for det meste af mindre betydning. Under en langsigtet behandlingsperiode, oplevede 24 % af patienterne bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

*Voksne*

Baseret på forekomsten af bivirkninger i kliniske undersøgelser med oral desmopressin for nykturi hos voksne (n=1557) kombineret med erfaring efter markedsføring med alle indikationer til voksne (central diabetes insipidus inkluderet), 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****(≥ 1/1000 til < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10000 til < 1/1000)** | **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 |  | Konvulsioner\*, 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,ForstoppelseOpkastninger\* | Dyspepsi,Flatulens, Oppustethed ogUdspilning |   |   |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Svedtendens,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 konvulsion og koma.

\*\* Kun set i central diabetes insipidus indikationen.

*Pædiatrisk population*

Baseret på forekomsten af bivirkninger i kliniske undersøgelser med oral desmopressin til behandling af primær enuresis nocturna hos børn og unge (n=1923), er vist i Tabel 2. Bivirkninger der kun er rapporteret efter markedsføring findes i kolonnen "ikke kendt".

**Tabel 2: Tabel over bivirkninger hos pædiatrisk population.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA** **System-organklasser** | **Almindelig****(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥ 1/1000 til < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10000 til < 1/1000)** | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Hyponatriæmi\*\*\*\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Affektlabilitet\*\*Aggressivitet\*\*\* | AngstsymptomerMareridt\*\*\*\*Humørsvingninger\*\*\*\* | Abnormal adfærdEmotionelle forstyrrelserDepressionHallucinationerSøvnløshed |
| **Nervesystemet** | Hovedpine\* |  | Døsighed | *Attention deficit disorder* (ADD)Psykomotoriskhyperaktivitet, Konvulsioner\* |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypertension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Næseblod |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Mavesmerter\*,Kvalme\*,Opkastning\*Diarré Opkastninger\* |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | UdslætAllergisk dermatitisSvedtendensUrticaria |
| **Nyrer og urinveje**  |  | Symptomer fra blære og urinveje |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Perifert ødemTræthed | Irritation |  |

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

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

\*\*\* Rapporteret efter markedsføring, hovedsageligt hos børn og unge (under 18 år)

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

Særlige populationer

Ældre patienter og patienter med serumnatrium i den lave ende af normalområdet 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 konvulsioner 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 væskeindtaget og/eller svedtendens. Hos voksne behandlet for nykturi, udviklede størstedelen hyponatriæmi, som fik lavt serumnatrium efter 3 dages dosering eller efter en dosisforøgelse.

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 en større overdosis med stor risiko for vandforgiftning påkræves der særlige foranstaltninger i et hospitalsmiljø med streng klinisk og biologisk overvågning.

*Toksicitet*

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

Selv normale doser sammen med et stort væskeindtag kan forårsage vandforgiftning. Doser fra 0,3 mikrogram/kg IV og 2,4 mikrogram/kg intranasalt sammen med væskeindtag har resulteret i hyponatriæmi og anfald hos børn og voksne. Imidlertid forårsagede 40 mikrogram intranasalt til et 5 måneder gammelt barn og 80 mikrogram intranasalt til en 5-årig ingen symptomer. Hos nyfødte, der modtog 4 mikrogram parenteralt, medførte dette oliguri og vægtøgning.

*Symptomer*

En overdosis af desmopressin fører til øget risiko for væskeophobning med symptomer som hovedpine, kvalme, hyponatriæmi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, anfald, pulmonalt ødem. Se også pkt. 4.8.

*Behandling*

Selvom behandlingen af hyponatriæmi bør individualiseres, kan følgende generelle anbefalinger gives:

* Hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressinbehandlingen og væskebegrænsningen.
* Hvis patienten har symptomer, kan infusion af isotonisk eller hypertonisk natriumchlorid gives.
* Alvorlige væskeretentioner (anfald 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 "Zentiva" indeholder desmopressin, der er en strukturanalog til det naturligt anti-diuretiske hormon vasopressin.

Det adskiller sig herfra, idet aminogruppen i cystein fjernes, og L-arginin erstattes af D-arginin. Denne ændring resulterer i en væsentlig forlænget virkningsvarighed af den antidiuretiske effekt og en næsten elimineret pressoreffekt ved terapeutiske doser.

Sammenlignet med det naturlige hormon er desmopressin karakteriseret ved en øget og langvarig antidiuretisk aktivitet, mens dens vasopressoraktivitet er meget reduceret. Desmopressin virker som en selektiv agonist ved vasopressin V2-receptorer, der primært er placeret på nyrernes opsamlingskanalceller. Oral administration af en dosis på 0,1 til 0,2 mg desmopressin tablet (svarende til 60 mikrogram og 120 mikrogram oral lyofilisat) forårsager en antidiuretisk virkning, som varer ca. 8 timer med betydelige interindividuelle variationer.

Kliniske studier med desmopressin tabletter mod nykturi viste følgende:

* 39 % af patienterne opnåede en 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 med desmopressin sammenlignet med 31 minutter ved placebo (p< 0,0001).

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Samtidig fødeindtagelse er ikke undersøgt med desmopressin frysetørret tablet, men ved fødeindtagelse sammen med desmopressin tablet reduceres absorptionshastigheden og absorptionsgraden med 40 %. Desmopressin udviser en moderat til høj variabilitet i biotilgængeligheden, både inden for og mellem forsøgspersoner. Plasmakoncentrationerne af desmopressin steg i forhold til den givne dosis, og efter administration af doser på 200, 400 og 800 mikrogram var Cmax henholdsvis 14, 30 og 65 pg/ml. Tmax blev observeret til 0,5 – 2,0 timer efter administration.

Den absolutte biotilgængelighed af desmopressin via den sublinguale rute er i gennemsnit 0,25 % (0.21 %-0.31 %). Tabellen nedenfor viser en ækvivalens mellem tabletterne og de orale lyofilisater af desmopressin:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Desmopressinacetattablet | Desmopressin, baseoral frysetørret tablet | Desmopressin, base tablet | Desmopressinacetatoral frysetørret tablet |
| 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

*Fordeling*

Desmopressins fordeling beskrives bedst med en to-kompartment model, hvor fordelingsvolumen under elimineringsfasen er 0.3-0.5 l/kg.

Desmopressin krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

*Metabolisme*

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

*Elimination*

Desmopressins totalclearance er beregnet til 7,6 l/time. Desmopressins estimerede terminelle halveringstid er 2,8 timer. Hos raske forsøgspersoner er uændret udskilt desmopressin 52 % (44-60 %) i urinen.

Linearitet/non-linearitet

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

*Pædiatrisk population*

Desmopressintabletternes populationsfarmakokinetik er blevet undersøgt hos børn med primær natlig enuresis og der blev ikke påvist nogen signifikant forskel fra voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

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

*In vitro* analyse af humane cotyledonmodeller viste ingen placentaoverførsel af desmopressin, når det administreres i terapeutiske koncentrationer, der er i overensstemmelse med 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. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.

*HDPE-beholdere:*

Opbevares i den originale pakning. 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 tørremiddellag med 10 resoribletter i hver.

Pakningsstørrelser:

10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 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 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60 mikrogram: 67582

120 mikrogram: 67583

240 mikrogram: 67584

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. oktober 2024