

 15. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Veluna, oral opløsning**

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

34284

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Veluna

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml oral opløsning indeholder 360 mikrogram vandfri og eddikesyrefri desmopressin svarende til 400 mikrogram desmopressinacetat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Natriummethylparahydroxybenzoat (E 219): 2,1 mg/ml.

Natriumpropylparahydroxybenzoat (E 217): 0,22 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning er en klar oral opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning er indiceret til behandling af central diabetes insipidus og til behandling af primær enuresis nocturna hos patienter (over 5 år) med normal evne til at koncentrere urinen.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis af desmopressin skal justeres individuelt.

Diabetes insipidus:

Voksne og børn

En passende startdosis til voksne og børn er 90 mikrogram (0,25 ml) tre gange dagligt. Dosisregimet bør herefter justeres i henhold til patientens respons. Klinisk erfaring har vist, at den daglige dosis varierer mellem 180 mikrogram (0,5 ml) og 1.080 mikrogram (3 ml) desmopressin. Vedligeholdelsesdosis for de fleste patienter er 90‑180 mikrogram (0,25‑0,5 ml) tre gange dagligt.

I tilfælde af tegn på væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme, opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald) bør behandlingen midlertidigt seponeres og dosis justeres.

Primær enuresis nocturna:

Børn over 5 år

En passende startdosis er 180 mikrogram (0,5 ml) ved sengetid. Dosis kan øges op til 360 mikrogram (1 ml), hvis den lavere dosis ikke giver tilstrækkelig effekt.

Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning anbefales til behandlingsperioder på tre måneder. I forbindelse med langvarig behandling bør der indføres en behandlingsfri periode på mindst én uge hver tredje måned for at vurdere, om spontan helbredelse er indtruffet.

Væskeindtaget skal begrænses og overvåges.

I tilfælde af symptomer eller tegn på væskeretention og/eller hyponatriæmi (hovedpine, kvalme, opkastning, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald, koma) bør behandlingen seponeres, indtil patienten er kommet sig helt. Når behandlingen genoptages, skal begrænsningen for væskeindtag overholdes (se pkt. 4.4).

Hvis den ønskede kliniske effekt ikke opnås efter 4 ugers dosistitrering, bør behandlingen seponeres.

Særlige populationer

*Ældre:*

Behandling af ældre patienter (≥ 65 år) frarådes. Hvis lægen alligevel vælger at ordinere desmopressin, skal patienten følges tæt på grund af den øgede risiko for hyponatriæmi. Serumnatrium bør måles ved behandlingsstart, tre dage efter påbegyndelse af behandlingen eller ved hver dosisøgning samt regelmæssigt ved langvarig behandling.

*Nedsat nyrefunktion,* se pkt. 4.3.

*Nedsat leverfunktion,* se pkt. 4.5.

Administration

Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning er til oral anvendelse.

Desmopressin bør ikke indtages i forbindelse med måltider.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Psykogen eller habituel polydipsi (der resulterer i en urinproduktion på mere end 40 ml/kg/24 timer).
* Hjerteinsufficiens i anamnesen, kendt hjerteinsufficiens eller andre tilstande, der kræver behandling med diuretika.
* Hyponatriæmi eller prædisposition for hyponatriæmi.
* Moderat eller svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min).
* Syndrom med utilstrækkelig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) – en lidelse, der involverer uhensigtsmæssig høj produktion af antidiuretisk hormon.
* Manglende evne hos patienten til at begrænse væskeindtag, f.eks. ved kognitive forstyrrelser, neurologiske sygdomme eller demens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Ved behandling af primær enuresis nocturna og nykturi skal væskeindtaget begrænses fra 1 time før administration til næste morgen (mindst 8 timer).

Behandling uden samtidig væskereduktion kan resultere i væskeretention og/eller hyponatriæmi med eller uden advarselstegn eller ‑symptomer (hovedpine, kvalme/opkastning, ødem, vægtøgning og i alvorlige tilfælde cerebralt ødem, krampeanfald og koma). Se pkt. 4.8.

Ældre personer og patienter med lavt serumnatrium kan have en øget risiko for hyponatriæmi.

Ved sygdomme kendetegnet ved væske‑ og/eller elektrolytforstyrrelser bør behandlingen med desmopressin seponeres (f.eks. i tilfælde af systemiske infektioner, feber eller gastroenteritis).

Alvorlig blæredysfunktion og udløbsobstruktion bør tages i betragtning, før behandlingen påbegyndes.

Cerebralt ødem er gentagne gange blevet rapporteret hos børn og unge voksne, der er blevet behandlet med desmopressin mod enuresis nocturna.

Der bør udvises særlig forsigtighed med væskeindtag hos patienter med væske- og/eller elektrolytforstyrrelser (f.eks. ved systemisk infektion, feber eller SIADH) samt hos patienter med risiko for forhøjet intrakranielt tryk. Væskeretention kan let overvåges ved vejning af patienten eller ved måling af plasmanatrium og plasmaosmolalitet.

Under behandling med desmopressin kan overvågning af kropsvægt, serumnatrium og/eller blodtryk være nødvendig.

For at undgå hyponatriæmi skal der udvises særlig forsigtighed, herunder væskerestriktion og hyppig kontrol af serumnatrium, i følgende tilfælde:

* tilstande kendetegnet ved væske‑ og/eller elektrolytforstyrrelser, såsom systemiske infektioner, feber, gastroenteritis og SIADH (syndrom med utilstrækkelig produktion af antidiuretisk hormon)
* tilstande, hvor samtidig behandling med diuretika er påkrævet
* samtidig behandling med lægemidler, der kan inducere SIADH, såsom tricykliske antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er), chlorpromazin og carbamazepin)
* samtidig behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID’er).

Advarsler vedrørende hjælpestoffer:

Dette lægemiddel indeholder natriummethylparahydroxybenzoat (E 219) og natriumpropylparahydroxybenzoat (E 217), som kan medføre allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

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

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

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

Lægemidler, der er kendt for at påvirke frigivelsen af antidiuretisk hormon (såsom tricykliske antidepressiva, SSRI’er, chlorpromazin og carbamazepin) samt visse antidiabetika i sulfonylurin-gruppen (især chlorpropamid), kan forårsage en additiv antidiuretisk effekt, der kan føre til en øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

NSAID’er kan inducere væskeretention og/eller hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan resultere i en tredobling af plasmakoncentrationen af desmopressin, hvilket kan føre til en øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi. Det antages, at andre lægemidler, der nedsætter den gastrointestinale transittid, kan have samme effekt, selvom dette endnu ikke er blevet undersøgt.

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

Samtidig behandling med dimeticon kan reducere absorptionen af desmopressin.

Et standardiseret fedtholdigt måltid (27 % fedtindhold) reducerede absorptionen af desmopressin i signifikant grad (både absorptionshastighed og absorptionsgrad). Der er ikke observeret signifikant effekt på farmakodynamikken (urinproduktion og osmolalitet). Hvis der bemærkes nedsat effekt, bør fødeindtagelsens betydning overvejes, inden dosis øges.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Forsigtighed tilrådes ved ordination til gravide kvinder. Det anbefales at overvåge blodtrykket på grund af den øgede risiko for præeklampsi.

Tilgængelige data fra et begrænset antal (n = 53) gravide kvinder med diabetes insipidus og fra et begrænset antal (n = 54) kvinder med von Willebrand-Jürgens sygdom viser ingen skadelig effekt af desmopressin på graviditeten eller på fosterets eller det nyfødte barns helbred. Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen yderligere relevante epidemiologiske data.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Lægen skal i hvert enkelt tilfælde afveje de potentielle terapeutiske fordele mod den mulige risiko.

Amning

Desmopressin udskilles i meget små mængder i modermælk.

Resultater fra analyser af modermælk fra ammende mødre, som fik høje doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), viser, at mængden af desmopressin, der kan overføres til barnet, er væsentligt lavere end de mængder, der er påkrævet for at påvirke diuresen.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier er utilstrækkelige med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Behandling uden samtidig væskerestriktion kan resultere i væskeretention/hyponatriæmi med eller uden forudgående advarselstegn eller ‑symptomer. Symptomerne omfatter hovedpine, kvalme/opkastning, nedsat serumnatrium-koncentration, vægtøgning og i alvorlige tilfælde krampeanfald, som i nogle tilfælde kan ledsages af døsighed spændende til mere vedvarende bevidstløshed, koma (se pkt. 4.4).

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor er klassificeret efter følgende konvention: 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), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningsdata er baseret på kliniske studier med oral administration af desmopressin til pædiatriske patienter med primær enuresis nocturna (n = 1.923). Bivirkninger, som forekom efter markedsføring, er angivet som ”ikke kendt” i tabellen.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktiskereaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  | Hyponatriæmi\*, dehydrering⁺, hypernatriæmi⁺ |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Affektlabilitet\*\*, aggression\*\*\* | (HLT1) angstsymptomer, mareridt\*, humørsvingninger\* | Emotionelle forstyrrelser, anormal adfærd, depression, hallucinationer, søvnløshed |
| **Nervesystemet** | Hovedpine |  | Døsighed | Opmærksomheds-forstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, krampeanfald\*, asteni⁺, koma\* |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypertension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Næseblod |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Hududslæt, allergisk dermatitis, svedtendens, urticaria |
| **Nyrer og urinveje** |  | (HLT1) blære‑ og urinrørsgener |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Perifert ødem, træthed | Irritabilitet |  |

\* Hyponatriæmi kan resultere i hovedpine, mavesmerter, kvalme, opkastning, vægtøgning, svimmelhed, forvirring, utilpashed, hukommelsesforstyrrelser, vertigo, fald, krampeanfald og koma.

\*\* Rapporteret efter markedsføring med samme hyppighed hos den pædiatriske population (< 18 år)

\*\*\* Rapporteret efter markedsføring næsten udelukkende hos den pædiatriske population (< 18 år)

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

1 HLT: *High Level Term*

⁺ Kun observeret med indikation diabetes insipidus

Ældre patienter:

Ældre patienter (> 65 år) og patienter med lavt serumnatriumniveau kan have en øget risiko for hyponatriæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når et lægemiddel er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Dette 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.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning fører til forlænget virkningsvarighed og øget risiko for væskeretention og/eller hyponatriæmi.

Behandling:

Selvom behandling af hyponatriæmi bør tilpasses individuelt, kan følgende generelle anbefalinger følges: hyponatriæmi behandles ved at seponere desmopressin-behandlingen, væskerestriktion og symptomatisk behandling, om nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vasopressin og analoger, ATC-kode: H01BA02.

Desmopressin er en strukturel analog af det naturlige hypofysære hormon argininvasopressin. Det adskiller sig ved deaminering af cystein og substitution af L‑arginin med D‑arginin. Disse ændringer fører til en betydelig forlænget antidiuretisk effekt og en eliminering af vasopressorisk effekt ved terapeutiske doser. Med hensyn til antidiuretisk effekt er desmopressin et potent molekyle med en EC50-værdi på 1,6 pg/ml. Efter oral administration forventes den farmakologiske effekt at vare 6‑14 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Desmopressin kan detekteres i plasma 15‑30 minutter efter oral administration.

Den maksimale plasmakoncentration opnås efter gennemsnitligt 0,76 timer.

Den absolutte biotilgængelighed af desmopressin ved oral administration varierer fra 0,08 % til 0,16 %. Cmax var 29,22 pg/ml efter administration af 1 ml (360 mikrogram) Veluna 360 mikrogram/ml oral opløsning.

Samtidig fødeindtagelse reducerer absorptionshastigheden og ‑graden med 40 %.

Fordeling

Desmopressins fordelingsvolumen er 0,3 l/kg. Desmopressin krydser ikke blod-hjerne-barrieren, men udskilles i meget små mængder i modermælk.

Biotransformation

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at der ikke metaboliseres en signifikant mængde desmopressin, og derfor er human *in vivo*-metabolisering i leveren ikke sandsynlig.

Elimination

65 % af det oralt absorberede desmopressin kan genfindes i urinen inden for 24 timer. Den geometriske gennemsnitlige terminale halveringstid er 2,5 ± 0,8 timer.

Linearitet/non-linearitet

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Nedsat nyrefunktion, med en stigning i serumkreatinin samt hyalindegeneration af tubulusepitel, er blevet påvist hos rotter ved eksponeringsniveauer betragteligt over den maksimale humane eksponering. Ændringerne var reversible efter ophør af behandlingen med desmopressin.

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

Hos voksne hanrotter behandlet med desmopressin blev der observeret reduceret serumtestosteron og nedsat antal sædceller. I et andet studie blev der dog ikke observeret nogen negativ indvirkning af desmopressin på fertiliteten hos han‑ eller hunrotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriummethylparahydroxy-benzoat (E 219)

Natriumpropylparahydroxy-benzoat (E 217)

Saltsyre (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: 8 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter første åbning skal lægemidlet opbevares ved temperaturer under 25 ºC i op til 8 uger.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvede glasflasker med en overførselsindsats af lavdensitetspolyethylen (LDPE), forsynet med et skruelåg af højdensitetspolyethylen (HDPE). Flasken indeholder 15 ml opløsning. Der medfølger en CE-mærket plasticsprøjte til brug ved administration af den orale opløsning. Sprøjten er gradueret fra 0 til 1,5 ml med intervaller på 0,1 ml. Gradueringerne svarende til doserne 0,25 ml, 0,5 ml og 1,0 ml er særligt fremhævede.

Pakningsstørrelse: 1 flaske og én administrationsanordning (plasticsprøjte).

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Pill AB

Åkerivägen 17

241 38 Eslöv

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72751

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN1**

-