

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin Orion 60 mikrogram sublinguala resoribletter
Desmopressin Orion 120 mikrogram sublinguala resoribletter
Desmopressin Orion 240 mikrogram sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

60 mikrogram: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 60 mikrogram desmopressin.

120 mikrogram: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 120 mikrogram desmopressin.

240 mikrogram: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 240 mikrogram desmopressin.

Hjälpämne med känd effekt

En sublingual resoriblett innehåller 62 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Resoriblett, sublingual

60 mikrogram: Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett med graving ”I” på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettens diameter är ca 6,5 mm.

120 mikrogram: Vit eller nästan vit, åttkantig, bikonvex tablett med graving ”II” på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettens diameter är ca 6,5 mm.

240 mikrogram: Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex tablett med graving ”III” på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettens storlek är ca 6 x 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Primär nattlig enures (fr.o.m. 6 års ålder) när enureslarm inte givit önskad effekt hos patienter med normal förmåga att koncentrera urin.

Symtomatisk behandling av nocturi hos vuxna, förenad med nattlig polyuri, dvs. en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Allmänt

Dosen av Desmopressin Orion anpassas individuellt.

Desmopressin bör alltid intas vid samma tid i förhållande till födointag, eftersom föda ger minskad absorption och därmed också skulle kunna påverka effekten av desmopressin, se avsnitt 4.5.

Om tecken på vattenretention/hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer bör behandlingen tillfälligt avbrytas tills patienten återhämtat sig helt.

Central diabetes insipidus

En lämplig initialdos för barn och vuxna är 60 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. Klinisk erfarenhet har visat, att dygnsdosen varierar mellan 120 mikrogram och 720 mikrogram sublinguallt. För flertalet patienter är underhållsdosen 60 mikrogram–120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Om tecken på vattenretention/hyponatremi uppkommer, bör behandlingen tillfälligt avbrytas och dosen justeras.

Primär nattlig enures

En lämplig initialdos är 120 mikrogram sublinguallt till natten. Dosen kan ökas upp till 240 mikrogram sublinguallt om den lägre dosen inte är tillräckligt effektiv. Vätskerestriktion ska iakttas. Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov bör göras efter tre månader och efter minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nokturi

För att fastställa nattlig polyuri bör nokturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktation i ett schema. En nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet eller överstiger 1/3 av dygnsurinvolymen betraktas som nattlig polyuri.

Rekommenderad initialdos är 60 mikrogram sublinguallt till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv kan dosen efter en vecka ökas till 120 mikrogram sublinguallt och därefter till 240 mikrogram sublinguallt genom dosökning veckovis. Vätskerestriktion bör iakttas.

Behandling bör inte initieras till äldre patienter (65 år och uppåt). Skulle behandling av dessa patienter övervägas, bör natrium i plasma mätas innan behandlingen påbörjas och dessutom efter 3 dagars behandling. Detsamma gäller vid eventuell ökning av dosen och vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt, se avsnitt 4.4. Om tecken eller symtom på vattenretention och/eller hyponatremi uppkommer bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga när behandlingen sedan återupptas, se avsnitt 4.4.

Om tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dositering, ska behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Desmopressin Orion är indicerat för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och indikationsspecifik information ovan). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna.

Äldre

Behandling av nokturi bör inte initieras till patienter >65 år (se doseringsavsnittet ovan).

Nedsatt njurfunktion

Se avsnitt 4.3.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.5.

Administreringssätt

Sublingual användning. Desmopressin Orion placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- Känd eller misstänkt hjärtinkompensation och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), känd hyponatremi.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nokturi (t.ex. benign prostatahyperplasi, urinvägsinfektioner, blåsten/tumör), polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus ska den specifika orsaken till besvären primärt åtgärdas.

Vid behandling av primär nattlig enures och nokturi, ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper). Alla patienter eller deras vårdgivare ska instrueras noggrant beträffande vätskerestriktion.

I kliniska prövningar fann man högre förekomst av hyponatremi hos patienter över 65 år. Behandling bör därför inte sättas in hos äldre patienter, speciellt inte hos patienter som lider av andra tillstånd som kan öka deras risk för vätske- eller elektrolytrubbningar. En ökad risk för hyponatremi föreligger, hos äldre och hos patienter med lågt natrium i plasma och patienter med en hög dygnsurinvolym (över 2,8 till 3 liter).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid följande tillstånd:

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), t.ex. tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin.
- samtidig behandling med NSAID-preparat.

Försiktighet måste iakttas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck.

Behandling med desmopressin bör avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans som vid systeminfektioner, feber och gastroenterit.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per sublingual resoriblett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera störd ADH-sekretion, t.ex. tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vattenretention/hyponatremi, se avsnitt 4.4.

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, vilket kan leda till en ökad risk för vattenretention och/eller hyponatremi. Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt. Detta har dock inte undersökts.

Samtidig behandling med dimetikon kan resultera i en minskad absorption av desmopressin.

Det är osannolikt att desmopressin skulle interagera med läkemedel som påverkar metabolismen i levern, eftersom desmopressin inte uppvisar signifikant levermetabolism i *in vitro*-studier med mikrosomer från människa. Formella interaktionsstudier *in vivo* har dock inte utförts.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med sublinguala resoribletter innehållande desmopressin. En standardiserad måltid med 27 % fett intagen samtidigt med eller 1,5 timme före desmopressintabletter minskade absorptionsgrad och absorptionshastighet av desmopressin med 40 %. Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamik (urinproduktion eller osmolalitet). Det kan inte uteslutas att vissa patienter får minskad antidiuretisk effekt vid samtidigt födointag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=54) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Desmopressin Orion bör ges med försiktighet vid graviditet.

Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), visar att desmopressin passerar över i modersmjölk men mängden desmopressin som kan överföras till barnet är låg, och sannolikt lägre än de mängder som krävs för att påverka diuresen. Huruvida desmopressin ackumuleras i modersmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin Orion har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Hos vuxna var huvudvärk (12 %) den mest rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6 %), yrsel (3 %), hypertension (2 %) och gastrointestinala besvär (<1 %). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Hos barn var huvudvärk (1 %) den mest rapporterade biverkningen. Mindre vanliga var psykiska besvär (<1 %) vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (<1 %). Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Lista över biverkningar

Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nokturi (N=1 557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus) anges i följande tabell. Reaktioner endast rapporterade efter marknadsföringen av desmopressinprodukter har lagts till i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi			Uttorkning**, hypernatremi**
Psykiska störningar			Insomni	Förvirringstillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens, parestesier		Kramper*, asteni**, koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Svindel*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående*, buksmärta*, diarré, förstoppning, kräkningar*	Dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
Hud och subkutan vävnad			Svettning, pruritus, utslag, urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer, myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem, trötthet	Sjukdomskänslor*, bröstsmärta, influensaliknande symtom		

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Undersökningar			Viktökning*, ökning av leverenzymmer, hypokalemi		

* Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma

** Endast observerats vid central diabetes insipidus.

Pediatrisk population

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1 923) anges i följande tabell. Reaktionen endast rapporterade efter marknadsföringen av desmopressinprodukter har lagts till i kolumnen "ingen känd frekvens".

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremi*****
Psykiska störningar		Affektlabilitet**, aggression***	Ångestsymtom, mardrömmar****, humörsvängningar****	Onormalt beteende, emotionella störningar, depression, hallucination, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper*
Blodkärll			Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Näsblod
Magtarmkanalen		Buksmärta*, illamående*, kräkningar*, diarré*		
Hud och subkutan vävnad				Utslag, allergisk dermatit, svettning, urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom		

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifert ödem, trötthet	Irritation	

* Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar och i allvarliga fall kramper

** Rapporterat efter marknadsföring, samma frekvens hos barn och ungdomar (< 18 år)

*** Rapporterat efter marknadsföring, nästan uteslutande hos barn och ungdomar (< 18 år)

**** Rapporterat efter marknadsföring, huvudsakligen hos barn (< 12 år).

Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med låga natriumnivåer kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi, se avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nokturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i serum efter 3 dagars dosering eller efter dosökning. Särskild försiktighet ska iakttas hos både barn och vuxna, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Överdoser leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vattenretention och hyponatremi. Redan normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 mikrogram/kg i.v. och 2,4 mikrogram/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 mikrogram intranasalt till 5 månader gammalt barn och 80 mikrogram intranasalt till 5-åring inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom

Symtom som vid vattenintoxikation: huvudvärk, illamående, vätskeretention, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.2.

Behandling

Behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, men följande generella rekommendationer kan ges. Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion. Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges. När vätskeretentionen är allvarlig (kramper och medvetlöshet) behandlas patienten med furosemid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02.

Desmopressin Orion innehåller desmopressin, en strukturanalog till det naturliga baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och L-arginin ersatts med D-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nocturi visade följande:

- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder minskade med minst 50 % hos 39 % av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder per natt minskade med 44 % i desmopressingruppen jämfört med 15 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Medianlängden på den första ostörda sömnperioden ökade med 64 % i desmopressingruppen jämfört med 20 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Den genomsnittliga längden på den första ostörda sömnepisoden ökade med 2 timmar i desmopressingruppen jämfört med 31 minuter i placebogruppen ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Plasmakoncentrationen av desmopressin ökar proportionellt mot given dos och efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var $C_{\max}$ 14, 30 respektive 65 pg/ml. $T_{\max}$ uppnåddes efter 0,5–2 timmar.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med sublinguala resoribletter med desmopressin, men födointag tillsammans med desmopressintabletter minskar absorptionshastigheten och absorptionsgraden med 40 %.

Distribution

Distributionsvolymen av desmopressin efter intravenös administrering är 33 liter (0,41 l/kg). Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären.

Metabolism

In vitro-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern hos människa.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är uppskattad till 2,8 timmar. 52 % av den mängd desmopressin som administrerats utsöndras oförändrat i urinen.

Pediatrik population

Farmakokinetiken hos barn (6–12 år) med primär nattlig enures är jämförbar med den hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts på grund av att desmopressin är nära besläktat med det naturligt förekommande peptidhormonet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Citronsyra
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdos- eller endosblister av Al-OPA/Al/PVC/PE.
HDPE-burk och PP-lock med integrerat torkmedel.

Förpackningsstorlekar

Blister: 10, 30, 60, 90 och 100 sublinguala resoribletter.

Endosblister: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 sublinguala resoribletter.

Burk: 30 eller 100 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram: 63572
120 mikrogram: 63573
240 mikrogram: 63574

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-10-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-06