

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin STADA 60 mikrogram sublingual resoriblett
Desmopressin STADA 120 mikrogram sublingual resoriblett
Desmopressin STADA 240 mikrogram sublingual resoriblett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desmopressin Stada 60 mikrogram

Varje sublingual resoriblett innehåller 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Stada 120 mikrogram

Varje sublingual resoriblett innehåller 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Stada 240 mikrogram

Varje sublingual resoriblett innehåller 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje sublingual resoriblett innehåller 62 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett.

Desmopressin Stada 60 mikrogram sublingual resoriblett

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex resoriblett märkt med "I" på ena sidan och slät på andra sidan, med diameter 6,5 mm och tjocklek 2 mm.

Desmopressin Stada 120 mikrogram sublingual resoriblett

Vit eller nästan vit, åttakantig, bikonvex resoriblett märkt med "II" på ena sidan och slät på andra sidan, med längd/bredd 6,5 mm och tjocklek 2 mm.

Desmopressin Stada 240 mikrogram sublingual resoriblett

Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex resoriblett märkt med "III" på ena sidan och slät på andra sidan med längd/bredd 6 mm och tjocklek 2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av central diabetes insipidus.
- Behandling av primär nattlig enures hos barn från 5 års ålder med normal förmåga att koncentrera urin.
- Symtomatisk behandling av nocturi hos vuxna under 65 år med nattlig polyuri, dvs. en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Desmopressin orsakar återupptag av vatten i njurarna, vilket leder till vätskeretention. Därför bör man under behandling med desmopressin

- påbörja behandlingen med lägsta rekommenderade dos
- öka dosen gradvis och försiktigt (utan att överskrida den högsta rekommenderade dosen)
- följa begränsningarna för vätskeintaget
- säkerställa att administrering till barn sker under överinseende av en vuxen.

Dosering

Allmänt

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

Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga och natriumnivåerna i serum ska kontrolleras när behandlingen sedan återupptas (se avsnitt 4.4). Dosen kan behöva justeras.

Dosjusteringar ska alltid göras gradvis med en tillräcklig lång tid mellan varje dosnivå.

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

Central diabetes insipidus – Vuxna, ungdomar och barn i åldern ≥ 5 år

En lämplig initialdos 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 60-120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen.

Primär nattlig enures – Ungdomar och barn i åldern ≥ 5 år

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 iaktas.

Detta läkemedel är avsett för en behandlingstid på upp till 3 månader. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov ska bekräftas genom minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nocturi – Vuxna

För att fastställa nattlig polyuri bör nocturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktions 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 desmopressin 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 ska iaktas. Natrium i plasma bör mätas innan behandlingen påbörjas och även 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 tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dositering, ska behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Äldre

Behandling av nocturi ska inte initieras till patienter >65 år (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosreduktion behövs hos patienter med mild nedsatt njurfunktion.

Desmopressin Stada är kontraindicerat hos patienter med måttlig och svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosreduktion är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Detta läkemedel är indicerat för central diabetes insipidus och primär nattlig enures hos barn. För diabetes insipidus är doseringsrekommendationerna för pediatrika patienter desamma som för vuxna. Detta läkemedel ska inte användas för primär nattlig enures hos barn under 5 år.

Administreringssätt

Desmopressin Stada är avsett för sublingual användning.

Detta läkemedel placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.4).

Effekt av föda

Desmopressin ska alltid intas vid samma tid i förhållande till födointag, eftersom föda ger minskad absorption och därmed skulle kunna påverka effekten av desmopressin, se avsnitt 4.5 och 5.2.

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/24 timmar)
- känd eller misstänkt hjärtinsufficiens och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- känd hyponatremi
- syndrom med störd ADH sekretion (SIADH)
- patienter under 5 år, om läkemedlet används för att behandla primär nattlig enures
- patienter äldre än 65 år, om läkemedlet används för att behandla primär nattlig enures eller nocturi
- patienter som inte kan respektera vätskerestriktioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandlingen påbörjas

Innan behandling med desmopressin påbörjas för indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna, ska organiska avvikelser i urinblåsan eller slutarmuskeln uteslutas.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och doseringen ska vid behov minskas hos äldre och patienter med kardiovaskulära sjukdomar (koronarsjukdom, arteriell hypertension) samt hos patienter med risk för intrakraniell hypertoni.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och doseringen ska vid behov minskas hos patienter med astma, cystisk fibros, epilepsi, migrän eller tillstånd som kännetecknas av rubbningar i vätske- och/eller elektrolytbalansen.

Vid höga doser, särskilt vid diabetes insipidus, kan desmopressin ibland orsaka en lätt ökning av blodtrycket, som försvinner vid dosminskning.

Brist på kortikotropin och hypotyreo ska behandlas innan behandling med desmopressin påbörjas och behandlingen ska fortsätta under hela behandlingen med desmopressin för att undvika vattenförgiftning.

För patienter med nocturi bör en miktionsdagbok som utvärderar frekvens och volym av urineringar för att diagnostisera nattlig polyuri föras i minst 2 dygn innan behandlingen påbörjas.

Pediatrik population

Den terapeutiska behandlingen av nattlig enures hos barn börjar vanligtvis med livsstilsförändringar och sängvätningslarm. Det är viktigt att vårdpersonalen överväger dessa åtgärder innan behandling med desmopressin påbörjas.

För barn med monosymtomatisk nattlig enures ska frekvensen av urinering och vätskeintag under 48 timmar och antalet våta nätter under 7 dagar antecknas innan behandlingen påbörjas.

Uppföljning av behandlingen

Hyponatremi/vattenförgiftning

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

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi, ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.2).

Patientens vikt bör övervakas i några dagar efter att behandlingen påbörjats eller dosen ökats. En snabb och betydande viktökning kan vara ett tecken på överflödigt vätskeretention.

Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, snabb viktökning och i allvarliga fall kramper och koma). Om sådana symtom uppstår vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna, ska behandlingen avbrytas och jonogram i blodet utföras för att mäta natriumnivåerna. Om behandlingen återupptas ska vätskeintaget vara striktare.

Alla patienter eller deras vårdgivare ska instrueras noggrant beträffande vätskerestriktion.

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.

Dessutom

Vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna ska behandlingen med desmopressin avslutas vid samtida tillstånd som förknippas med störningar i vätske- och/eller elektrolytbalansen, såsom infektionepisod, feber, gastroenterit.

Hjälpämnen med känd effekt

Desmopressin Stada innehåller laktos. 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, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanter 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 diuretika är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

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 desmopressin sublinguala resoribletter. En standardiserad måltid med 27 % fett intagen samtidigt med eller 1,5 timme före desmopressin tablett minskade absorptionshastigheten 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

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.

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. Detta läkemedel bör ges med försiktighet vid graviditet.

Amning

Resultat från analyser av bröstmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 µg intranasalt), visar att desmopressin passerar över i bröstmjölk 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 bröstmjölk vid upprepad dosering har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin Stada 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”.

Vuxna

Huvudvärk (12%) var den mest rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6%), yrsel (3%), hypertension (2%) och gastrointestinala besvär (illamående (4%), kräkningar (1%), buksmärtor (3%), diarré (2%) och förstoppning (1%)). Mindre vanliga biverkningar var störningar i sömn och medvetande som förekommer som t.ex. insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Anafylaktiska reaktioner har inte observerats i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits.

Pediatrisk population

Huvudvärk (1 %) var den mest rapporterade biverkningen under behandlingen. Mindre vanliga var psykiska besvär (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), ångestsymtom (0,05 %), humörsvängningar (0,05 %) och mardrömmar (0,05 %)) vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (büksmärtor (0,65 %), illamående (0,35 %), kräkningar (0,2 %) och diarré (0,15 %)). Anafylaktiska reaktioner har inte observerats i kliniska studier men spontana rapporter har erhållits

Nocturi

I kliniska studier har biverkningar av desmopressin beskrivits hos patienter, inklusive patienter i åldern 65 år eller äldre, som behandlats för nocturi. Totalt hade ungefär 35 % av patienterna biverkningar under titreringsfasen. Majoriteten av fallen av kliniskt signifikant hyponatremi (natrium i serum <130 mmol/l) förekom hos patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 4.3). Hyponatremi förekom antingen genast i början av behandlingen eller under en dosökning. Andra biverkningar än hyponatremi var oftast lindriga. Under den långvariga behandlingsperioden hade 24 % av patienterna biverkningar.

Tabell över biverkningar

Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nocturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus) presenteras i tabell 1. Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1 **Tabell över biverkningar hos vuxna**

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**
Psykiatriska tillstånd			Insomni	Förvirrings-tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Vertigo*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående*	Dyspepsi		

		Buksmärtä* Diarré Förstoppning Kräkningar*	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 administrerings- stället		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla* Bröstmärta Influensaliknande symtom		
Undersökningar och provtagningar			Viktökning* Förhöjda leverenzymmer Hypokalemi		

* Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärtor, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, vertigo 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=1923) presenteras i tabell 2. Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med i kolumnen "ingen känd frekvens".

Tabell 2 Tabell över biverkningar hos den pediatrika populationen

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****
Psykiatriska tillstånd		Affektlabilitet** Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsväng- ningar****	Onormalt beteende Emotionella störningar Depression Hallucination Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhets- störning Psykomotorisk hyperaktivitet Kramper*
Blodkärll			Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Näsblod

Magtarmkanalen		Buksmärt* Illamående* Kräkningar* Diarré*		
Hud och subkutan vävnad				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinvägsymtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

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

**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 4.2 och 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärt, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, vertigo 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 nocturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i plasma 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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Betydande överdosering med hög risk för vattenförgiftning kräver särskilda åtgärder på sjukhus och noggrann klinisk och biologisk övervakning.

Toxicitet

Överdoser av desmopressin leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vattenretention och hyponatremi.

Redan normaldos 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 ett 5 år gammalt barn inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom

Överdoserings av desmopressin leder till ökad risk för vätskeretention med symtom som huvudvärk, illamående, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depression, kramper, lungödem. Se även avsnitt 4.8.

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.
- Allvarlig vätskeretention (kramper och medvetslöshet) behandlas med furosemid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Desmopressin Stada innehåller desmopressin, som är en strukturell analog till det naturliga antidiuretiska hormonet vasopressin.

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.

Jämfört med naturligt hormon karakteriseras desmopressin av ökad och förlängd antidiuretisk aktivitet, medan dess vasopressiva effekt är klart minskad. Desmopressin är en selektiv agonist av vasopressins V2-receptor. Dessa receptorer finns främst i cellerna i njurarnas samlingsrör. Oral administrering av 0,1 till 0,2 mg desmopressin tabletter (motsvarar 60 mikrogram och 120 mikrogram frystorkade tabletter) orsakar en antidiuretisk effekt som varar i ungefär 8 timmar med signifikanta individuella variationer.

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 ($p < 0,0001$).

På grund av biverkningar avbröt 8 % av de 448 patienterna på desmopressin behandlingen under titreringsfasen och 2 % av de 295 patienterna under den påföljande dubbelblindfasen (0,63 % på desmopressin och 1,45 % på placebo).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Samtidigt födointag har inte studerats med desmopressin frystorkad tablett, men födointag med desmopressin tablett minskar absorptionshastigheten och absorptionsgraden med 40 %. Desmopressin visar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer.

Plasmakoncentrationerna av desmopressin ökar i proportion till den givna dosen och efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var C_{max} 14, 30 respektive 65 pg/ml. T_{max} nåddes efter 0,5 - 2 timmar.

Den absoluta biotillgängligheten av desmopressin vid sublingual administrering är i genomsnitt 0,25 % (0,21 %–0,31 %). Tabellen nedan beskriver en likvärdighet mellan desmopressin tabletter och desmopressin frystorkade tabletter:

Desmopressinacetat Tablett	Desmopressin bas Frystorkad tablett	Desmopressin bas Tablett	Desmopressinacetat Frystorkad tablett
0,1 mg	60 µg	89 µg	Cirka 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Cirka 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Cirka 270 µg*

*beräknat för jämförelse

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartments distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,3-0,5 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

Totalt clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Terminal halveringstid av desmopressin beräknas till 2,8 timmar. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad 52% (44% - 60%).

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inget som tyder på icke-linjäritet i någon av de farmakokinetiska parametrarna för desmopressin.

Pediatrisk population

Populationsfarmakokinetiken för desmopressin tabletter har studerats hos barn med primär nattlig enures och ingen signifikant skillnad från vuxna upptäcktes.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

In vitro-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacent transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Citronsyra (E 330)

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

HDPE-burk

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande OPA/Al/PVC/PE-Al standardblister eller endosblister med integrerat torkmedel med 10 resoribletter vardera.

Förpackningsstorlekar:

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

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sublinguala resoribletter (i perforerade endosblister)

HDPE-burkar med PP-lock med integrerat torkmedel innehållande 30 eller 100 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram MTnr. 63204
120 mikrogram MTnr. 63205
240 mikrogram MTnr. 63206

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-08-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-18