

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Desmopressin Teva B.V. 60 mikrogram sublinguala resoribletter
Desmopressin Teva B.V. 120 mikrogram sublinguala resoribletter
Desmopressin Teva B.V. 240 mikrogram sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desmopressin Teva B.V. 60 mikrogram

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

Desmopressin Teva B.V. 120 mikrogram

Varje sublingual resoriblett innehåller 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Teva B.V. 240 mikrogram

Varje sublingual resoriblett innehåller 240 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 Teva B.V. 60 mikrogram sublingual resoriblett

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

Desmopressin Teva B.V. 120 mikrogram sublingual resoriblett

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

Desmopressin Teva B.V. 240 mikrogram sublingual resoriblett

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

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 nokturi 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 med resulterande vätskeretention.

Under behandling med desmopressin bör man därför:

- påbörja behandlingen vid lägsta rekommenderade dos
- öka dosen försiktigt och gradvis (utan att överskrida högsta rekommenderade dos)
- följa begränsningarna för vätskeintag
- säkerställa att administrering till barn sker under en vuxens uppsyn.

Dosering

Allmänt

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

Strikta vätskerestriktioner ska följas och natriumnivåerna i serum ska övervakas när behandlingen återupptas (se avsnitt 4.4). Dosen kan behöva justeras. Dosjusteringar ska alltid göras gradvis under en tillräcklig period mellan varje doseringsnivå.

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

Central diabetes insipidus hos vuxna och barn

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 hos vuxna och barn från 5 års ålder

En rekommenderad 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 behandlingsperiod på upp till 3 månader. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov ska bekräftas genom minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nokturi hos vuxna

För att fastställa nattlig polyuri bör nokturipatienter 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.

Natriumnivåerna i plasma bör mätas innan behandlingen påbörjas samt 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 nokturi ska inte initieras till patienter > 65 år (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Desmopressin Teva B.V. är kontraindicerat hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Detta läkemedel indiceras för central diabetes insipidus och primär nattlig enures hos barn.

För diabetes insipidus är dosrekommendationerna för pediatrika patienter samma som för vuxna.

Detta läkemedel ska inte användas vid primär nattlig enures till barn under 5 års ålder.

Administreringsätt

Desmopressin Teva B.V. är avsedd för sublingual användning.

Tabletten placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

Desmopressin Teva B.V. bör 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).

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 (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (med urinproduktion överstigande 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 över 65 år, om läkemedlet används för att behandla primär nattlig enures eller nokturi.
- Patienter som inte kan följa vätskerestriktionerna.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandlingsstart

Innan behandling med desmopressin inleds för indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna måste eventuell strukturell avvikelse hos urinblåsans sfinkter uteslutas.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och dosen ska vid behov sänkas hos äldre patienter och patienter med hjärt-kärlsjukdomar (koronarinsufficiens, arteriell hypertoni) samt hos patienter som löper risk för intrakraniell hypertoni.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och dosen vid behov minskas hos patienter med astma, cystisk fibros, epilepsi, migrän eller tillstånd med vätskerubbningar och/eller rubbad elektrolytbalans.

Vid höga doser kan desmopressin ibland orsaka en liten ökning av blodtrycket, som försvinner när dosen sänks.

Vid kortikotrop svikt eller nedsatt sköldkörtelfunktion måste detta korrigeras innan desmopressinbehandling inleds och under hela behandlingen för att undvika vattenförgiftning.

Patienter med nokturi bör diagnostiseras med nattlig polyuri genom att föra dagbok över urinfrekvens och -volym under minst 2 dagar innan behandlingsstart.

Pediatrisk population

Behandling av barn med nattlig enures börjar normalt sett med livsstilsförändringar och sängvätningsslarm. Det är viktigt att hälso- och sjukvårdspersonal överväger dessa åtgärder innan desmopressinbehandling inleds.

Hos barn med monosymtomatisk nattlig enures ska patienten före behandlingsstart notera urin- och dryckesfrekvensen under 48 timmar samt antalet sängvätningar under 7 dygn.

Uppföljning av behandling

Hyponatremi/vattenförgiftning

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nokturi (t.ex. godartad prostataförstoring, urinvägsinfektioner, gallstenar/tumörer, polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus), ska den specifika orsaken till problemet behandlas främst.

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 (se avsnitt 4.2).

Patientens vikt bör övervakas i några dagar efter behandlingsstart eller dosökning. En snabb och kraftig viktökning kan vara tecken på alltför kraftig 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 dessa symtom uppstår vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna måste behandlingen avbrytas och mätning av elektrolyter i blod göras för att mäta natriumnivån. Om behandlingen återupptas ska vätskerestriktionen vara striktare.

Alla patienter eller deras vårdnadshavare ska få noggranna instruktioner om vätskerestriktion.

Det föreligger en ökad risk för hyponatremi hos äldre, patienter med låga natriumnivåer i plasma och patienter med en hög dygnsurin (över 2,8 till 3 liter).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och 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

Ytterligare information

Vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna måste behandling med desmopressin avbrytas vid samtidig förekomst av tillstånd med rubbningar av vätske- och/eller elektrolytbalansen, såsom infektioner, feber eller gastroenterit.

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

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 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, utan med desmopressintabletter. En standardiserad måltid med 27 % fett intagen samtidigt med eller 1,5 timme före desmopressintabletter minskade absorptions (hastighet och grad) 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 av kotyledonmodellen visade att desmopressin inte passerar över till placentan när det administrerades 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/det nyfödda barnets hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga.

Djurstudier tyder varken på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Detta läkemedel bör ges med försiktighet vid graviditet.

Amning

Resultat från analyser av bröstmjölks från mödrar som fått höga doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), visar att desmopressin utsöndras i bröstmjölks 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 bröstmjölks vid upprepad dosering har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin Teva B.V. har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen av 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 %), hypertoni (2 %) och gastrointestinala besvär (illamående (4 %), kräkningar (1 %), buksmärtor (3 %), diarré (2 %) och förstoppning (1 %)). Mindre vanliga biverkningar var påverkan på sömnmönster/medvetandenivå i form av t.ex. insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska prövningar men spontana rapporter har erhållits.

Pediatrisk population

Huvudvärk (1 %) var den mest rapporterade biverkningen. 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 att behandlingen avslutats, samt gastrointestinala besvär (bulsma (0,65 %), illamående (0,35 %), kräkningar (0,2 %) och diarré (0,15 %)).

Anafylaktiska reaktioner har inte setts i kliniska prövningar men spontana rapporter har erhållits.

Nokturi

Biverkningar av desmopressin har rapporterats hos patienter som behandlas för nokturi under kliniska prövningar, inklusive populationen på 65 år och äldre. Totalt hade cirka 35 % av patienterna biverkningar under titreringsfasen. De flesta fall av kliniskt signifikant hyponatremi (serumnatrium < 130 mmol/l) förekom hos patienter som var 65 år eller äldre (se avsnitt 4.3). Hyponatremi uppstod antingen snart efter behandlingsstart eller i samband med en dosökning. Andra biverkningar än hyponatremi är till största delen milda. Under långtidsbehandlingen fick 24 % av patienterna biverkningar.

Tabell över biverkningar

Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med oralt desmopressin utförda på vuxna vid behandling av nokturi (n = 1557), kombinerat med rapporter efter godkännandet för försäljning avseende samtliga indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus) presenteras i tabell 1. Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning presenteras i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1 Tabell över biverkningar hos vuxna

MedDRA 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)
Immunsystem					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi			Uttorkning** Hyper- natremi**
Psykiatriska tillstånd			Insomni	Förvirrings- tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvud- värk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Vertigo*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertoni	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående* Buksmärt* Diarré Förstoppning Kräkningar*	Dyspepsi Flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
Hud och subkutan vävnad			Svettning Pruritus Utslag Urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskel- spasmer Myalgi		
Njurar och urinvägar		Obehag i urinblåsan och urinröret			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl- let		Ödem Trötthet	Sjukdoms- känsla* Bröstmärta Influensalikna- nde symtom		
Undersökningar och provtagningar			Viktökning* Förhöjd halt av leverenzymmer Hypokalemi		

*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärt, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, vertigo och i allvarliga fall kramper och koma.

**Endast observerat vid central diabetes insipidus.

Pediatrisk population

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med oralt desmopressin utförda på barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (n = 1923) presenteras i tabell 2. Biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning presenteras i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Tabell 2 Tabell över biverkningar hos den pediatrika populationen

MedDRA 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)
Immunsystem				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremi****
Psykiatriska tillstånd		Affektlabilitet* * Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsvängningar** **	Onormalt beteende Känslomässiga störningar Depression Hallucinationer Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvud- värk*		Somnolens	Uppmärksamhets- störning Psykomotorisk hyperaktivitet Kramper*
Blodkärll			Hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Näsblod
Magtarmkanalen		Buksmäta* Illamående* Kräkningar* Diarré		
Hud och subkutan vävnad				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörs- symtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

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

**Rapporterat efter godkännandet för försäljning, samma frekvens hos barn och ungdomar (< 18 år).

***Rapporterat efter godkännandet för försäljning, nästan uteslutande hos barn och ungdomar (< 18 år).

****Rapporterat efter godkännandet för försäljning, huvudsakligen hos barn (< 12 år).

Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med låga natriumnivåer i plasma kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen av desmopressin är hyponatremi, som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, 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 nokturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i plasma efter 3 dagars administrering 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

I fall av allvarlig överdos med stor risk för vattenförgiftning krävs specifika åtgärder i sjukhusmiljö med strikt klinisk och biologisk övervakning.

Toxicitet

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

Redan normaldoserna kan tillsammans med stort vätskeintag orsaka vattenförgiftning. Doser från 0,3 mikrogram/kg intravenöst och 2,4 mikrogram/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag resulterat i hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid orsakade 40 mikrogram intranasalt till ett 5 månader gammalt barn och 80 mikrogram intranasalt till en 5-åring inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till ett nyfött barn resulterade i oliguri och viktuppgång.

Symtom

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

Behandling

Behandlingen av hyponatremi ska vara individuellt anpassad, men följande generella rekommendationer kan ges:

- Hyponatremi behandlas med utsättning av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion.
- Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges.
- Svår 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 Teva B.V. innehåller desmopressin, 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 betydligt förlängd verkningsduration och total avsaknad av kärlsammandragande effekt i kliniskt aktuell dosering.

Jämfört med det naturliga hormonet karaktäriseras desmopressin av en ökad och förlängd antidiuretisk effekt, medan dess vasopressoraktivitet är kraftigt reducerad. Desmopressin fungerar som en selektiv vasopressinreceptor 2-agonist, som främst finns på cellerna i njurarnas samlingsrör.

Oral administrering av 0,1 till 0,2 mg desmopressin i tablettform (motsvarande 60 mikrogram respektive 120 mikrogram frystorkad tablett) har en antidiuretisk effekt som varar i cirka 8 timmar, med betydande interindividuell variation.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nokturi visade följande:

- Det genomsnittliga antalet nokturieepisoder minskade med minst 50 % hos 39 % av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Det genomsnittliga antalet nokturieepisoder 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 som fick desmopressin behandlingen under titreringsfasen, och 2 % av de 295 patienterna under den dubbelblindade perioden (0,63 % av de som fick desmopressin och 1,45 % av de som fick placebo).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Plasmakoncentrationen av desmopressin ökar proportionellt mot given dos. 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.

Absolut biotillgänglighet för desmopressin via den sublinguala administreringsvägen är i genomsnitt 0,25 % (0,21–0,31 %). Nedanstående tabell visar en jämförelse mellan tabletter och frystorkade tabletter av desmopressin:

Desmopressinacetat tablett	Desmopressin (fri bas) frystorkad tablett	Desmopressin (fri bas) tablett	Desmopressinacetat frystorkad tablett
0,1 mg	60 mikrogram	89 mikrogram	Cirka 67 mikrogram*
0,2 mg	120 mikrogram	178 mikrogram	Cirka 135 mikrogram*

0,4 mg	240 mikrogram	356 mikrogram	Cirka 270 mikrogram*
--------	---------------	---------------	----------------------

*Beräknat för jämförelse.

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst med en tvåkompartimentmodell där distributionsvolymen under elimineringsfasen är 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

Total clearance av desmopressin beräknades till 7,6 l/tim. Terminal halveringstid beräknas vara 2,8 timmar. Hos friska försökspersoner utsöndras 52 % (44–60 %) av administrerat desmopressin oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns inga tecken på icke-linjäritet för någon av de farmakokinetiska parametrarna för desmopressin.

Pediatrisk population

Populationsfarmakokinetiken för desmopressintabletter har studerats hos barn med primär nattlig enures, och ingen signifikant skillnad jämfört med vuxna har påvisats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, 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 av humana kotyledonmodeller visade att transplacental 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 vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande OPA/Al/PVC/PE-AL-blisters med integrerat torkmedel, standardblisters eller perforerade endosblisters med 10 resoribletter vardera.

Förpackningsstorlekar:

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

10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 (i perforerade endosblisters).

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mikrogram: 63836

120 mikrogram: 63837

240 mikrogram: 63838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-08-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-01