

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desmopressin ratiopharm 60 mikrog resoribletti  
Desmopressin ratiopharm 120 mikrog resoribletti  
Desmopressin ratiopharm 240 mikrog resoribletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Desmopressin ratiopharm 60 mikrog resoribletti sisältää 60 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Yksi Desmopressin ratiopharm 120 mikrog resoribletti sisältää 120 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Yksi Desmopressin ratiopharm 240 mikrog resoribletti sisältää 240 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen resoribletti sisältää 62 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

### Desmopressin ratiopharm 60 mikrog resoribletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettuna merkintä "I" toisen puolen ollessa sileä. Resoribletin halkaisija on 6,5 mm ja sen paksuus 2 mm.

### Desmopressin ratiopharm 120 mikrog resoribletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, kahdeksankulmion muotoinen, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettuna merkintä "II" toisen puolen ollessa sileä. Resoribletin pituus/leveys on 6,5 mm ja sen paksuus 2 mm.

### Desmopressin ratiopharm 240 mikrog resoribletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, nelionmallinen, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettuna merkintä "III" toisen puolen ollessa sileä. Resoribletin pituus/leveys on 6 mm ja sen paksuus 2 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Sentraalinen diabetes insipidus.
- Lasten primaarisen yökastelun hoito 5-vuotiaasta lähtien potilailla, joiden virtsaneritys on normaali.
- Nokturian oireenmukainen hoito alle 65-vuotiaille aikuisille, joilla virtsaneritys yöaikaan on runsasta (yöllinen polyuria) eli virtsaa muodostuu yöaikaan rakon tilavuutta suurempi määrä.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Desmopressiini aikaansaa nesteen reabsorptioita munuaisissa, mikä johtaa nesteretentioon. Näin ollen desmopressiinihoidon yhteydessä on suositeltavaa:

- aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annostuksella
- lisätä annosta asteittain ja varovasti (suositeltua enimmäisannosta ylittämättä)
- huomioida nesteen saantiin liittyvät rajoitukset
- varmistaa, että annostelu lapsille tapahtuu aikuisen valvonnassa.

### Annostus

#### *Yleistä*

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset ja kooma) esiintyy, tulee hoito tilapäisesti keskeyttää, kunnes potilas on toipunut täysin.

Kun hoito aloitetaan uudelleen, nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava erittäin tarkasti ja seurattava seerumin natriumpitoisuutta (ks. kohta 4.4). Annosta on mahdollisesti säädettävä. Annosta on joka tapauksessa säädettävä vähitellen, pitäen riittävän pitkät tauot aina jokaisen annosmuutoksen välissä.

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljässä viikossa viikoittaisten annostitrausten kera, on lääkitys lopetettava.

#### *Sentraalinen diabetes insipidus*

Aikuiset ja lapset: Sopiva aloitusannos on 60 mikrogrammaa kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa. Annostus on sen jälkeen sovittava potilaan vasteeseen. Kliininen kokemus on osoittanut, että sopiva vuorokausiannos vaihtelee 120 mikrogramman ja 720 mikrogramman välillä. Ylläpitoannos useimmille potilaille on 60–120 mikrogrammaa kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa.

#### *Primaarinen yökastelu*

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrogrammaa kielen alle yöksi. Annostusta voi nostaa 240 mikrogrammaan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava.

Tämä lääke on tarkoitettu käytettäväksi enintään 3 kuukauden jaksona. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudestaan vähintään viikon kestäneen lääkkeettömän tauon jälkeen.

#### *Nokturian hoito aikuisille*

Yöllinen runsasvirtsaisuus tulee diagnosoida määrittämällä virtsaamistiheys ja virtsan määrä virtsaamispäiväkirjan avulla vähintään 2 päivän ajan ennen hoidon aloittamista. Jos yöaikaan erittyvä virtsan määrä on rakon tilavuutta suurempi tai yli 1/3 vuorokaudessa muodostuvan virtsan määrästä, puhutaan yöllisestä runsasvirtsaisuudesta (yöllinen polyuria).

Suosittelava aloitusannos on 60 mikrogrammaa desmopressiiniä kielen alle yöksi. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, sen voi nostaa 120 mikrogrammaan kielen alle ja sen jälkeen vielä 240 mikrogrammaan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava. Natriumpitoisuus plasmassa on mitattava ennen hoidon aloittamista ja 3 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Sama koskee tilanteita, joissa annosta suurennetaan tai hoitava lääkäri katsoo tämän määrityksen muutoin olevan tarpeen hoidon aikana, ks. kohta 4.4.

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljässä viikossa viikoittaisten annostitrausten kera, on lääkitys lopetettava.

#### *Erityisryhmät*

##### Iäkkäät

Nokturian hoidon aloittamista ei suositella yli 65-vuotiaille (ks. kohta 4.3).

##### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Desmopressin ratiopharm on vasta-aiheinen potilaille, jolla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Desmopressin ratiopharm on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon lapsille. Annossuositukset diabetes insipiduksen hoidossa ovat samat kuin aikuisille. Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää alle 5-vuotiaiden lasten primaarisen yökastelun hoitoon.

#### Antotapa

Desmopressin ratiopharm on tarkoitettu annosteltavaksi kielen alle. Lääkevalmiste asetetaan kielen alle, jossa se liukenee ilman vettä.

Primaarisen yökastelun ja nokturian hoidossa nesteen saantia on rajoitettava minimiin vähintään 1 tunti ennen ilta-annoksen ottoa ja 8 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys desmopressiinille tai jollekin toiselle lääkevalmisteen sisältämälle aineelle.
- Pitkäaikainen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk).
- Aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muu diureettihoitoa vaativa sairaus.
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).
- Tunnettu hyponatremia.
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).
- Alle 5 vuoden ikä, jos lääkettä on tarkoitus käyttää primaarisen yökastelun hoitoon.
- Yli 65 vuoden ikä, jos lääkettä on tarkoitus käyttää primaarisen yökastelun tai nokturian hoitoon.
- Potilaat, jotka eivät kykene noudattamaan nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Ennen hoidon aloittamista**

Virtsarakon sulkijalihaksen rakenteelliset poikkeavuudet on suljettava pois ennen lasten yökastelun ja aikuisten nokturian desmopressiinihoidon aloittamista.

Desmopressiinin annossa on syytä varovaisuuteen ja annosta on tarvittaessa pienennettävä hoidettaessa iäkkäitä potilaita sekä potilaita, joilla on jokin kardiovaskulaarinen sairaus (sepelvaltimotauti, korkea verenpaine) tai riski kallonsisäisen paineen nousuun.

Desmopressiiniä on annettava varoen ja annosta on tarvittaessa pienennettävä, jos potilaalla on astma, kystinen fibroosi, epilepsia, migreeni tai jokin tila, johon kuuluu nestetasapainon ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Isoilla annoksilla desmopressiini voi joskus (etenkin diabetes insipiduksen hoidossa) aiheuttaa lievän verenpaineen nousun, mikä korjaantuu, kun annosta pienennetään.

Jos potilaalla on kortikotropiiniivaje tai kilpirauhasen vajaatoimintaa, on vesimyrkytyksen välttämiseksi huolehdittava näiden tilojen korjaamisesta ennen desmopressiinihoidon aloittamista ja koko hoidon ajan.

Yöllinen runsasvirtsaisuus tulee diagnosoida määrittämällä virtsaamistiheys ja virtsan määrä virtsaamispäiväkirjan avulla vähintään 2 päivän ajan ennen hoidon aloittamista.

#### ***Pediatriset potilaat***

Lasten yökastelun hoito aloitetaan yleensä elämäntapamuutoksilla sekä yökasteluhälyttimen käyttöönotolla. On tärkeää, että terveydenhuollon ammattilaiset harkitsevat näitä toimenpiteitä ennen desmopressiinihoidon aloittamista.

Ennen primaarisen yökastelun hoidon aloittamista on lapsipotilaan osalta kirjattava virtsaamistiheys ja juominen 48 tunnin ajalta sekä yökastelutapahtumien lukumäärä 7 vuorokauden ajalta.

### **Hoidon seuranta**

#### ***Hyponatremia / Vesimyrkytys***

Jos potilaalla on virtsaamispakko / pakkoinkontinenssi, jokin elimellinen syy tihtyneeseen virtsaamistarpeeseen tai nokturiaan (esim. hyvänlaatuinen prostatahyperplasia, virtsatietulehdus, sappikivet tai sappikasvain, polydipsia tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes), on ensisijaisesti hoidettava näiden ongelmien perimmäiset syyt.

Primaarisen yökastelun ja nokturian hoidossa nesteen saantia on rajoitettava minimiin vähintään 1 tunti ennen ilta-annoksen ottoa ja 8 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaan painon seuranta suositellaan hoidon aloittamista tai annoksen suurentamista seuraavina päivinä. Nopea ja merkittävä painon nousu voi viitata liialliseen nesteretentioon.

Mikäli nesteen saantia ei rajoiteta, voi hoito johtaa nesteretentioon ja/tai hyponatremiaan (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, nopea painon nousu ja vaikeissa tapauksissa kouristuskohtaukset ja kooma). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee hoidettaessa primaarista yökastelua lapsella tai nokturiaa aikuisella, on hoito keskeytettävä ja potilaan veren elektrolyytit tutkittava natriumpitoisuuden selvittämiseksi. Jos hoito päätetään aloittaa uudestaan, on nesteen saantia rajoitettava entistä tiukemmin.

Potilaille tai heidän huoltajilleen on annettava huolelliset ohjeet nesteen saannin rajoittamiseksi.

Hyponatremian riski on tavallista suurempi iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joiden natriumpitoisuus veressä on alhainen tai päiväaikainen virtsan määrä on suuri (yli 2,8–3 litraa).

Hyponatremian välttämiseksi on seuraavissa tiloissa huolehdittava erityisen tarkasti nesteen saannin rajoittamisesta ja tiheistä plasman natriumpitoisuuden tarkastuksista:

- samanaikainen hoito lääkkeillä, joiden tiedetään voivan aiheuttaa ADH-erityksen häiriöitä (SIADH), kuten trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini
- samanaikainen hoito ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID).

### ***Lisäksi***

desmopressiinihoidon aloitus on keskeytettävä lasten primaarisen yökastelun ja aikuisten nokturian hoidossa, jos samanaikaisesti ilmenee jokin neste- ja/tai elektrolyytitasapainohäiriöitä aiheuttava sairaus, kuten systeeminen infektio, kuume tai gastroenteriitti.

### **Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan**

Desmopressin ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per resoribletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Aineet, joiden tiedetään häiritsevän ADH-eritystä, esim. trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini sekä sulfonyyliureoiden ryhmään

kuuluvat diabeteslääkkeet (erityisesti klooripropamidi), saattavat voimistaa antidiureettista vaikutusta ja lisätä nesteretention riskiä, ks. kohta 4.4.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-valmisteet) saattavat indusoida nesteretentiota/hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen diureettihoito on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen loperamidihoito saattaa lisätä desmopressiinipitoisuutta plasmassa kolminkertaiseksi, mikä puolestaan voi lisätä nesteretention ja/tai hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Samanaikainen dimetikonihoido saattaa vähentää desmopressiinin imeytymistä.

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinilla olisi yhteisvaikutuksia maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, sillä *in vitro* -kokeissa ihmisen mikrosomeilla desmopressiini ei ole osoittanut merkittävää maksametabolismia. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Hedelmällisyys*

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole suoritettu. *In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositusten mukaisina, terapeuttisina annoksina.

##### *Raskaus*

Tiedot rajallisesta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta hoidettiin desmopressiinilla raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajallisesta määrästä (n = 54) von Willebrandin tautia sairastavista raskaana olevista naisista, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiinilla olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavilla.

Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

##### *Imetys*

Tulokset suurista desmopressiiniannoksista (300 mikrogrammaa intranasaalisesti) saaneiden äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että desmopressiini erittyy rintamaitoon. Lapseen mahdollisesti siirtyvät desmopressiini määrät ovat kuitenkin pienet, ja todennäköisesti liian pienet vaikuttaakseen diureesiin. Ei oletuttu, kertyykö desmopressiini rintamaitoon toistuvassa annostelussa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Desmopressin ratiopharm -lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin kaikista vakavista haittavaikutuksista on hyponatremia (ks. alla, kohdasta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaukset”)

##### *Aikuiset*

Yleisimmän raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (12 %). Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat hyponatremia (6 %), huimaus (3 %), hypertensio (2 %) ja maha-suolikanavan häiriöt [pahoinvointi (4 %), oksentelu (1 %), vatsakipu (3 %), ripuli (2 %) ja ummetus (1 %)]. Vähemmän yleisiä haittavaikutuksia

olivat uneen tai tajunnantasoon liittyvät häiriöt, jotka ilmenivät esim. unettomuutena (0,96 %), uneliaisuutena (0,4 %) tai asteniana (0,06 %).  
Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

#### *Pediatriset potilaat*

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (1 %). Vähemmän yleisiä olivat psykiatriset häiriöt [affektilabiilius (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisunet (0,05 %)], jotka yleensä korjaantuivat hoidon keskeyttämisen jälkeen; sekä maha-suolikanavan häiriöt [vatsakipu (0,65 %), pahoinvointi (0,35 %), oksentelu (0,2 %) ja ripuli (0,15 %)]. Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

#### Nokturia

Desmopressiinin aiheuttamia haittavaikutuksia on kuvattu; myös vähintään 65 vuotta täyttäneillä, desmopressiiniä nokturian hoitoon kliinisten tutkimusten yhteydessä saaneilla potilailla. Yhteensä noin 35 % potilaista koki haittavaikutuksia titrausvaiheen aikana. Pääosa kliinisesti merkittävistä hyponatremiatapauksista (natriumpitoisuus seerumissa < 130 mmol/l) ilmeni vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.3). Muut haittavaikutukset olivat vähäisiä. Pitkäaikaishoidossa 24 % potilaista koki haittavaikutuksia.

#### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

##### *Aikuiset*

Taulukossa 1 esitetään kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetulla desmopressiinillä raportoitujen haittavaikutusten yleisyydet aikuisilla, joita hoidettiin nokturian (n = 1557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen aikana raportoitujen haittavaikutusten yleisyydet kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus). Haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on esitetty sarakkeessa ”Yleisyys tuntematon”.

**Taulukko 1 Taulukkomuotoinen yhteenveto aikuisilla ilmenneistä haittavaikutuksista**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>					Anafylaktiset reaktiot
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>		Hyponatremia			Dehydraatio**, hypernatremia**
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Unettomuus	Sekavuustila	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*	Huimaus*	Uneliaisuus, parestasiat		Kouristukset*, astenia**, kooma*
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Pyörrytys*		
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys		
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio	Ortostaattinen hypotonia		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus		

<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Pahoinvointi*, vatsakipu*, ripuli, ummetus, oksentelu	Dyspepsia, ilmavaivat, turvotus ja pingotus		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Hikoilu, kutina, ihottuma, urtikaria	Allerginen dermatiitti	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihasspasmit, myalgia		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Turvotus, uupumus	Huonovointisuus*, rintakipu, influenssan kaltaiset oireet		
<b>Tutkimukset</b>			Painon nousu*, maksaentsyymi- arvojen nousu, hypokalemia		

\*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, pyöräytystä ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

\*\*Havaittu vain sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa

### *Pediatriset potilaat*

Taulukossa 2 esitetään kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetulla desmopressiinillä raportoitujen haittavaikutusten yleisyydet lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (n = 1923) vuoksi. Haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on esitetty sarakkeessa ”Yleisyys tuntematon”.

**Taulukko 2 Taulukkomuotoinen yhteenveto pediatrisilla potilailla ilmeneistä haittavaikutuksista**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
<b>Immuuni- järjestelmä</b>				Anafylaktiset reaktiot
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>				Hyponatremia****
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Affektilabiilius**, aggressiivisuus***	Ahdistuneisuus- oireet, painajaisuudet****, mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, masennus, hallusinaatiot, unettomuus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*		Uneliaisuus	ADD; psyykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristukset*
<b>Verisuonisto</b>			Hypertensio	

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				Nenäverenvuodot
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Vatsakipu*, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				Ihottuma, allerginen dermatiitti, hikoilu, urtikaria
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Perifeerinen turvotus, uupumus	Ärtyneisyys	

\*Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

\*\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu saman verran lapsilla ja nuorilla (< 18 v.)

\*\*\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu lähes yksinomaan lapsilla ja nuorilla (< 18 v.)

\*\*\*\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu pääasiassa lapsilla (< 12 v.)

#### *Erityisryhmät*

Iäkkäillä henkilöillä ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on normaalin alarajalla, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, pyöräytystä ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva anti-diureettinen vaikutus. Hyponatremia on ohimenevä ja lapsilla sen usein nähdään liittyvän päivittäisten rutiinien muutoksiin, jotka vaikuttavat nesteen saantiin ja/tai hieneritykseen. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista potilaista, joilla ilmeni hyponatremiaa, todettiin alhaiset natriumtasot kolme päivää hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisen jälkeen. Sekä aikuisilla että lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Merkittävän, olennaisen vesimyrkytysriskin aiheuttavan yliannoksen yhteydessä erityiset hoitotoimet sairaalassa, huolellisessa kliinisessä ja biologisessa seurannassa ovat tarpeen.

#### *Toksisuus*

Desmopressiinin yliannos pidentää vaikutuksen kestoja ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä. Runsaan nesteensaannin yhteydessä jopa normaalit hoitoannokset voivat aiheuttaa vesimyrkytyksen.

Annoksilla 0,3 mikrog/kg i.v. ja 2,4 mikrog/kg intranasaalisesti yhdessä nesteen saannin kanssa on ilmennyt hyponatremiaa ja kouristuksia sekä lapsilla että aikuisilla. 40 mikrogramman intranasaalinen annos viiden kuukauden ikäiselle lapselle ja 80 mikrogramman intranasaalinen annos viiden vuoden ikäiselle lapselle eivät kuitenkaan aiheuttaneet oireita. 4 mikrogramman parenteraalinen annos vastasyntyneelle johti oliguriaan ja painon nousuun.

### *Oireet*

Desmopressiinin yliannos lisää nesteretention ja siihen liittyvien oireiden, kuten päänsäryn, pahoinvoinnin, hyponatremia, hypo-osmolaliteetin, oligurian, keskushermostolaman, kouristuskohtausten ja keuhkoedeeman, riskiä. Ks. myös kohta 4.8.

### *Hoito*

Vaikkakin hyponatremian hoidon tulee olla yksilöllistä, voidaan antaa seuraavat yleiset suositukset:

- hyponatremia hoidetaan lopettamalla desmopressiinihoito ja rajoittamalla potilaan nesteen saantia
- jos potilaalla on oireita, hänelle voi antaa isotonista tai hypertonista natriumkloridiliuosta infuusiona
- vaikeaa nesteretenttiota (kouristukset ja tajuttomuus) hoidetaan furosemidilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: H01BA02

Desmopressin ratiopharm sisältää desmopressiiniä, joka on luonnollisen antidiureettisen hormonin, vasopressiinin, rakenteellinen analogi.

Desmopressiini eroaa luonnollisesta antidiureettisesta hormonista siten, että desmopressiinimolekyylissä kysteiniin aminoryhmä on poistettu ja *L*-arginiini on korvattu *D*-arginiinilla. Näin on saatu huomattavasti pidempi vaikutusaika, ja kliinisillä annoksilla pressorivaikutus puuttuu kokonaan.

Desmopressiinillä on tehokkaampi ja pitkäkestoisempi antidiureettinen vaikutus ja hyvin paljon pienempi vasopressorivaikutus kuin luonnollisella hormonilla. Desmopressiini on pääosin munuaisten kokoojaputkissa sijaitsevien vasopressiinin V2-reseptorien selektiivinen agonisti.

Suun kautta tabletteina annetut 0,1–0,2 mg:n desmopressiiniannokset (vastaa 60–120 mikrogrammaa kylmäkuivattujen tablettien muodossa) aikaansaavat noin 8 tuntia kestävästä antidiureettisesta, yksilöllisesti huomattavasti vaihtelevan vaikutuksen.

Kliiniset tutkimukset desmopressiinitableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet, että:

- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin ainakin puoleen (50 %) 39 %:lla potilaista, jotka saivat desmopressiinihoitoa, verrattuna 5 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä ( $p < 0,0001$ )
- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin 44 % desmopressiiniryhmässä verrattuna 15 %:iin lumelääkeryhmässä ( $p < 0,0001$ )
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson pituuden mediaani lisääntyi 64 % desmopressiiniryhmässä verrattuna 20 %:iin lumelääkeryhmässä ( $p < 0,0001$ )
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto piteni 2 tunnilla desmopressiiniryhmässä verrattuna 31 minuuttiin lumelääkeryhmässä ( $p < 0,0001$ ).

8 % niistä 448 potilaasta, jotka saivat desmopressiiniä, keskeytti lääketoimensa titrausvaiheessa ilmenneiden haittavaikutusten vuoksi ja 2 % yhteensä 295 potilaasta keskeytti hoitonsa kaksoissokkoutetun vaiheen aikana (0,063 % desmopressiiniä saaneista potilaista ja 1,45 % lumelääkettä saaneista).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu desmopressiiniä sisältävillä kylmäkuivatulla tablettilla, mutta ruoan nauttiminen tavallisten desmopressiinitablettien oton yhteydessä vähensi imeytymisnopeutta ja imeytyntä lääkaineen määrää 40 %. Desmopressiinin hyötyosuus vaihtelee kohtalaisesti tai suuresti, sekä yksilötasolla että yksilöiden välillä. Desmopressiininpitoisuus plasmassa nousee suhteessa annokseen ja  $C_{\text{max}}$  oli 14 pg/ml 200 mikrogramman annoksella, 30 pg/ml 400 mikrogramman annoksella ja 65 pg/ml 800 mikrogramman annoksella.  $T_{\text{max}}$  saavutettiin 0,5–2 tunnissa.

Kielen alle annostellun desmopressiinin hyötyosuus on keskimäärin 0,25 % (0,21–0,31 %). Alla olevassa taulukossa esitetään tavallisten desmopressiinitablettien ja kylmäkuivattujen tablettien vertailu:

Desmopressiinasetaattia sisältävä tabletti	Desmopressiiniemästä sisältävä kylmäkuivattu tabletti	Desmopressiiniemästä sisältävä tabletti	Desmopressiinasetaattia sisältävä kylmäkuivattu tabletti
0,1 mg	60 µg	89 µg	Noin 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Noin 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Noin 270 µg*

\* laskettu vertailua varten

### Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voi parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3–0,5 l/kg. Desmopressiini ei läpäise veri-aivoestettä.

### Metabolia

Desmopressiinillä suoritettujen *in vitro* -kokeiden ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkittävä määrää desmopressiiniä. Näin ollen desmopressiini ei todennäköisesti metaboloidu ihmisen maksassa.

### Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisaajan arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä 52 % (44 %–60 %) annetusta desmopressiiniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole todettu viitteitä ei-lineaarisuudesta.

### Pediatriset potilaat

Desmopressiinitablettien populaatiofarmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla, joita on hoidettu primaarisen yökastelun vuoksi, eikä mitään merkittävä eroa aikuisiin nähden ole havaittu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu, sillä desmopressiini on läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille (vasopressiini).

*In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaliuskalla ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositusten mukaisina, terapeuttisina annoksina.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti,  
maissitärkkelys,  
sitruunahappo (E 330),  
kroskarmelloosinatrium (E 468),  
magnesiumstearaatti (E 470b).

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

## 6.4 Säilytys

*Läpipainopakkaukset:*

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

*HDPE-purkit:*

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa OPA/Al/PVC/PE-Al:sta valmistetut läpipainolevyt tai kerta-annoksittain perforoidut läpipainolevyt, joissa on integroidut kuivatusainekerrokset. Jokainen läpipainolevy sisältää 10 resoriblettiä.

Pakkauskoot:

10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 resoriblettiä (läpipainolevyissä)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 resoriblettiä (kerta-annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä)

HDPE-purkit, joissa PP:stä valmistetut, kuivatusainetta sisältävät kannet. 30 tai 100 resoriblettiä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

60 mikrog: 41635  
120 mikrog: 41636  
240 mikrog: 41637

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.8.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Desmopressin ratiopharm 60 mikrogram resoribletter  
Desmopressin ratiopharm 120 mikrogram resoribletter  
Desmopressin ratiopharm 240 mikrogram resoribletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Desmopressin ratiopharm 60 mikrogram

Varje resoriblett innehåller 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

#### Desmopressin ratiopharm 120 mikrogram

Varje resoriblett innehåller 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

#### Desmopressin ratiopharm 240 mikrogram

Varje resoriblett innehåller 240 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje resoriblett innehåller 62 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett

#### Desmopressin ratiopharm 60 mikrogram resoriblett

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett präglad med "I" på ena sidan och omärkt på andra sidan, 6,5 mm i diameter och 2 mm i tjocklek.

#### Desmopressin ratiopharm 120 mikrogram resoriblett

Vit eller nästan vit, åttakantig, bikonvex tablett präglad med "II" på ena sidan och omärkt på andra sidan, 6,5 mm i diameter och 2 mm i tjocklek.

#### Desmopressin ratiopharm 240 mikrogram resoriblett

Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex tablett präglad med "III" på ena sidan och omärkt på andra sidan, 6 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, förenad med nattlig polyuri, dvs. en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Desmopressin orsakar vattenreabsorption i njurarna med resulterande vätskeretention.

Under behandling med desmopressin är det därför tillrådligt att:

- påbörja behandlingen vid lägsta rekommenderade dos
- öka dosen försiktigt och gradvis (utan att överskrida högsta rekommenderade dos)
- upprätthålla vätskerestriktionerna
- 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 bör 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. I samtliga fall ska dosjustering ske stegvis med tillräckligt lång tid mellan varje ändring av dosen.

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

#### *Central diabetes insipidus*

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*

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.

Detta läkemedel är avsett för en behandlingsperiod på upp till 3 månader. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov bör göras efter 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 miktion 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 iakttas.

Natriumnivåerna i plasma bör 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 tillräcklig klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dositering, ska behandlingen avbrytas.

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre*

Behandling av nokturi bör inte initieras till patienter > 65 år (se avsnitt 4.3).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Pediatrik 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.

### Administreringssätt

Desmopressin ratiopharm är avsedd för sublingual användning. Detta läkemedel placeras under tungan där det löses upp utan vatten.

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 desmopressin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel.
- 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).
- 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 minskas 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 lätt blodtryckshöjning, som försvinner när dosen sänks. Detta gäller särskilt vid diabetes insipidus.

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

Hos patienter med nokturi bör en blåstömningsdagbok med miktionsfrekvens och -volym sättas in i minst 2 dagar innan behandlingsstarten för att ställa diagnos på nattlig polyuri.

### **Pediatrik population**

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

Hos barn med monosymtomatisk nattlig enures bör patienten anteckna hur ofta de urinerar och dricker under 48 timmar samt antalet sängvätningar under 7 dygn innan behandlingsstarten.

### **Behandlingsövervakning**

#### ***Hyponatremi/vattenförgiftningssyndrom***

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nokturi (t.ex. godartad prostataförstoring, urinvägsinfektioner, gallstenar/tumörer, polydipsi eller maladaptiv 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).

Övervakning av patientens vikt rekommenderas under de närmaste dagarna 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 bör vätskerestriktionen vara strängare.

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

Det föreligger en ökad risk för hyponatremi hos äldre, patienter med låga natriumnivåer 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 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 med känd effekt**

Desmopressin ratiopharm 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 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.

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin ratiopharm 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 %), buksmärta (3 %), diarré (2 %) och förstoppning (1 %)). Påverkan på sömnmönster/medvetandenivå i form av t.ex. insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %) är mindre vanligt.

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 störningar (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), oro (0,05 %), humörsvängningar (0,05 %) och mardrömmar

(0,05 %)), vilka vanligtvis avtog efter att behandlingen avslutats, samt gastrointestinala besvär (buksmärta (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.

### Lista över biverkningar i tabellform

#### *Vuxna*

Frekvensen av biverkningar rapporterades 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 Lista över biverkningar hos vuxna i tabellform**

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)
<b>Immunsystemsjukdomar</b>					Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi			Uttorkning** Hypernatremi**
<b>Psykiska sjukdomar</b>			Insomni	Förvirringstillstånd*	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
<b>Ögon</b>			Synstörningar		
<b>Sjukdomar i öron och balansorgan</b>			Vertigo*		
<b>Hjärtsjukdomar</b>			Palpitationer		
<b>Vaskulära sjukdomar</b>		Hypertoni	Ortostatisk hypotension		
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>			Dyspné		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående* Buksmärta* Diarré Förstoppning Kräkningar*	Dyspepsi Flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>			Svettning Pruritus	Allergisk dermatit	

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)
			Utslag Urtikaria		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskel-spasmer Myalgi		
Njur- och urinvägssjukdomar		Blås- och urinrörs-symtom			
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Ödem Trötthet	Sjukdoms-känsla* Bröstsmärta Influensaliknan de symtom		
Utredningar			Viktökning* Förhöjd halt av leverenzym Hypokalemi		

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

\*\*Endast observerat vid central diabetes insipidus.

#### Pediatrik 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 Lista över biverkningar hos pediatrik population i tabellform**

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)
Immunsystemsjukdomar				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremi****
Psykiatriska sjukdomar		Affektlabilitet** Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsvängningar*** *	Onormalt beteende Känslomässiga störningar Depression Hallucinationer Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning Psykomotorisk hyperaktivitet Kramper*
Vaskulära sjukdomar			Hypertoni	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				Näsblod

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)
<b>Magtarmkanalen</b>		Buksmärtor* Illamående* Kräkningar* Diarré		
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
<b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>		Blås- och urinrörs-symtom		
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

\*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärtor, 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, buksmärtor, 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

I fall av allvarlig överdos med stor risk för vattenförgiftningssyndrom 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 normaldoser kan tillsammans med stort vätskeintag orsaka vattenförgiftningssyndrom. 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 vätskeretentionen (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 ratiopharm 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 nokturiepisoder minskade med minst 50 % hos 39 % av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5 % i placebogruppen ( $p < 0,0001$ ).
- Det genomsnittliga antalet nokturiepisoder 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 frystorkade tabletter av desmopressin, men födointag tillsammans med desmopressin i tablettform 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 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 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**

#### *Blistor*

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

#### *HDPE-burk*

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong innehållande OPA/A/PVC/PE-AL-blistor med integrerat torkmedel, standardblistor eller endosblistor med 10 resoribletter vardera.

Förpackningsstorlekar:

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

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (i perforerade endosblistor).

HDPE-burkar med PP-lock (med integrerat torkmedel) innehållande 30 eller 100 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 mikrog: 41635

120 mikrog: 41636

240 mikrog: 41637

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.8.2023