

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desmopressin Zentiva 60 mikrog resoribletit
Desmopressin Zentiva 120 mikrog resoribletit
Desmopressin Zentiva 240 mikrog resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Desmopressin Zentiva 60 mikrog

Yksi resoribletti sisältää 60 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Desmopressin Zentiva 120 mikrog

Yksi resoribletti sisältää 120 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Desmopressin Zentiva 240 mikrog

Yksi resoribletti sisältää 240 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi resoribletti sisältää 62 mg laktoosi (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

Desmopressin Zentiva 60 mikrog resoribletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on merkintä "I" ja toinen puoli on sileä. Halkaisija on 6,5 mm ja paksuus 2 mm.

Desmopressin Zentiva 120 mikrog resoribletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, kahdeksankulmainen, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on merkintä "II" ja toinen puoli on sileä. Pituus/ leveys on 6,5 mm ja paksuus on 2 mm.

Desmopressin Zentiva 240 mikrog resoribletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, neliön muotoinen, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella on merkintä "III" ja toinen puoli sileä. Pituus/ leveys on 6 mm ja paksuus on 2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sentraalisen diabetes insipiduksen hoito.
- Primaarisen yökastelun hoito lapsilla (5-vuoden iästä alkaen), joiden virtsaneritys on normaali.
- Nokturian oireenmukainen hoito aikuisilla (alle 65-vuotiailla), joilla virtsaneritys yöaikaan on runsasta (yöllinen polyuria) eli virtsaa muodostuu yöaikaan rakon tilavuutta suurempi määrä.

4.2 Annostus ja antotapa

Desmopressiini aiheuttaa veden reabsorptiota munuaisissa, mikä johtaa nesteretentioon.

Näin ollen desmopressiinihoidon aikana on suositeltavaa:

- aloittaa hoito pienimmällä suositellulla annoksella
- lisätä annostusta vähitellen ja varovaisesti (ylittämättä suositeltua enimmäisannostusta)
- rajoittaa nesteen saantia

- varmistaa, että lapsia hoidettaessa hoito tapahtuu aikuisen valvonnassa.

Annostus

Yleisesti

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristuksia ja kooman) esiintyy, tulee hoito keskeyttää niin pitkäksi aikaa, että potilas toipuu täysin.

Kun hoito aloitetaan uudelleen, nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia on noudatettava erittäin tarkasti (ks. kohta 4.4). Annostusta on mahdollisesti muutettava. Kaikissa tapauksissa annosta on muutettava asteittain, ottaen huomioon riittävä aika kunkin annostustason välillä.

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljän viikon hoidon aikana asianmukaisen annostitrauksen jälkeen, lääkitys tulee lopettaa.

Sentraalinen diabetes insipidus

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

Primaarinen yökastelu

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrog kielen alle yöksi. Annostus voidaan nostaa 240 mikrog:aan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu enintään 3 kuukauden hoitojaksoon. Välttämättömyys lisähoitoon on tarkistettava, kun hoito keskeytetään vähintään viikon ajaksi.

Nokturia aikuisilla

Yöllinen runsasvirtsaisuus tulee diagnosoida vähintään 2 päivää ennen hoidon aloittamista määrittämällä virtsaamistiheys ja virtsan määrä virtsaamispäiväkirjan avulla. 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 mikrog kielen alle yöksi. Jos tämä annos ei ole riittävän tehokas, annos voidaan nostaa 120 mikrogrammaan kielen alle ja sitten 240 mikrogrammaan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa. Plasman natriumpitoisuus tulee määrittää ennen hoidon aloittamista sekä 3 päivää aloituksen jälkeen. Sama pätee annoksen suurentamisen jälkeen ja muulloinkin hoidon aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 4.4).

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljän viikon hoidon aikana asianmukaisen annostitrauksen jälkeen, lääkitys tulee lopettaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Hoidon aloittamista nokturiaan ei suositella yli 65-vuotiaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Desmopressin Zentiva on vasta-aiheinen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon lapsilla. Diabetes insipiduksen, annossuositukset ovat samat kuin aikuisilla. Tätä lääkevalmistetta ei tule käyttää primaarisen yökastelun hoitoon alle 5-vuotiailla lapsilla.

Antotapa

Desmopressin Zentiva-valmiste asetetaan kielen alle.

Lääkevalmiste asetetaan kielen alle, jonne se sulaa sellaisenaan ilman vettä.

Primaarisen yökastelun ja nokturian hoidossa nesteen saantia on rajoitettava vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys desmopressiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Habituaalinen tai psykogeeninen polydipsia (virtsanmuodostus on tällöin yli 40 ml/kg/vrk).
- Aiemmin todettu tai epäilty sydämen vajaatoiminta tai muu diureettihoitoa vaativa sairaus.
- Keskeiväikeä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).
- Tunnettu hyponatremia.
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).
- Alle 5-vuotiaat potilaat, jos lääkevalmistetta käytetään primaarisen yökastelun hoitoon.
- Yli 65-vuotiaat potilaat, jos lääkevalmistetta käytetään primaarisen yökastelun tai nokturian hoitoon.
- Potilaat, jotka eivät pysty säätämään virtsan eritystä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen hoidon aloittamista

Ennen desmopressiinihoidon aloittamista lapsilla esiintyvään yökasteluun ja aikuisten nokturiaan, on suljettava pois kaikki vesiko-sulkijalihaksen poikkeavuudet.

Varovaisuutta pitää noudattaa desmopressiinin annostelussa potilaille ja annostusta on tarvittaessa pienennettävä iäkkäillä henkilöillä ja potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (sepelvaltimotauti, verenpainetauti) sekä potilailla, joilla on kallonsisäisen paineen kohoamisen riski.

Varovaisuutta pitää noudattaa desmopressiinin annostelussa potilaille, joilla on astma, kystinen fibroosi, epilepsia, migreeni tai muu tila, johon liittyy häiriöitä neste ja/tai elektrolyytitasapainossa.

Suurilla annoksilla, erityisesti diabetes insipiduksen kohdalla, desmopressiini voi toisinaan aiheuttaa lievää verenpaineen nousua, joka katoaa annoksen pienentämisen myötä.

Kortikotrooppinen tai kilpirauhasen vajaatoiminta on korjattava ennen desmopressiinihoidon aloittamista ja koko sen keston ajan, jotta vältetään vesimyrkytys.

Potilailla, joilla on nokturia, yöllisen polyurian diagnosoimiseksi on määritettävä virtsaamispäiväkirja, jolla arvioidaan virtsaamistarpeen tiheys ja määrä vähintään 2 päivää ennen hoidon aloittamista.

Pediatriset potilaat

Lasten yökastelun hoito alkaa yleensä elämäntapatoimenpiteillä ja yökasteluhälytin. On tärkeää, että terveydenhuollon ammattilaiset harkitsevat näitä toimenpiteitä ennen desmopressiinihoidon aloittamista.

Lapsilla, joilla on yökastelu, potilaan on ennen hoidon aloittamista kirjattava virtsaamistiheys ja juominen 48 tunnin ajalta, ja märkien öiden määrä 7 päivän ajalta.

Hoidon seuranta

Hyponatremia/Vesimyrkytys

Potilailla, joilla on ylivuotoinkontinenssi, rakenteellisia syitä lisääntyneeseen virtsaamistiheyteen tai nokturiaan (esim. eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, virtsatieinfektiot, sappikivet/kasvaimet), polydipsia tai maladaptinen diabetes mellitus), ongelman syy on käsiteltävä ensisijaisesti.

Primaarisen yökastelun ja nokturian hoidossa nesteen saantia on rajoitettava vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaan painon seuranta suositellaan hoidon aloittamista tai annoksen suurentamista seuraavina päivinä. Nopea ja merkittävä painon nousu voi olla merkki liiallisesta nesteretentiosta.

Ilman samanaikaista nesteen saannin vähentämistä, hoito voi johtaa nesteretentioon ja/tai hyponatremiaan (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, nopea painonnousu ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman). Näiden oireiden ilmaantuessa, käytettäessä lasten yökasteluun ja nokturiaan aikuisilla, hoito on keskeytettävä ja veren ionogrammi suoritettava natriumpitoisuuden mittaamiseksi. Jos hoitoa jatketaan, nesteen saannin rajoituksen tulisi olla tiukempi.

Kaikille potilaille tai heidän hoitajilleen on neuvottava huolellisesti nesteen saannin rajoittamisesta.

Hyponatremian riski on lisääntynyt vanhuksilla ja potilailla, joilla on alhainen plasman natriumpitoisuus, ja potilailla, joiden vuorokausivirtsan määrä on suuri (yli 2,8–3 litraa).

Hyponatremian välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta nesterajoituksin ja seerumin natriumpitoisuuden tiheällä seurannalla seuraavissa tapauksissa:

- samanaikainen käyttö lääkaineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia (antidiureettisen hormonin liikaeritys), esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), klooripromatsiini ja karbamatsepiini
- samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden (NSAID:ien) kanssa

Lisäksi

Kun indikaationa on primaarinen yökastelu lapsilla tai aikuisten nokturia, desmopressiinihoito on lopetettava väliaikaisissa tiloissa, joille on tunnusomaista veden ja/tai elektrolyyttien epätasapaino, kuten: infektio, kuume, gastroenteriitti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Desmopressin Zentiva 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 indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini sekä sulfonyyliureoiden joukkoon 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-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen loperamidihoito saattaa lisätä desmopressiinin pitoisuuden plasmassa 3-kertaiseksi, ja

tämä saattaa lisätä nesteretention ja/tai hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Samanaikainen dimetikonihoido voi johtaa desmopressiinin imeytymisen heikkenemiseen.

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinillä olisi yhteisvaikutusta maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, sillä *in vitro* -kokeissa ihmisen mikrosomeilla desmopressiinilla on osoitettu ilmenevän vain merkityksetöntä maksametaboloitumista. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen.

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Tulokset suurilla desmopressiiniannoksilla (300 mikrog intranasalisesti) saavien äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että lapseen mahdollisesti siirtyvät desmopressiinimäärät ovat pienet, ja luultavasti pienemmät kuin diureesin aiheuttamiseen tarvittavat määrät.

Desmopressiinin kertymistä äidinmaitoon toistuvan annostelun yhteydessä ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Desmopressin Zentiva -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, katso alla kohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Aikuiset

Yleisimmin 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 %)).

Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat uneen tai tajunnantasoon liittyvät häiriöt, jotka ilmenevät 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 %). Harvinaisempia olivat psykiatriset häiriöt (tunnetilojen epävakaisuus (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisunet (0,05 %)), jotka yleensä poistuvat 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 hättävaiikutuksia on kuvattu potilailla, mukaan lukien 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joita on hoidettu nokturian vuoksi kliinisissä tutkimuksissa. Yhteensä noin 35 % potilaista koki hättävaiikutuksia titrausvaiheen aikana. Suurin osa kliinisesti merkittävistä hyponatremiatapauksista (seerumin natrium <130 mmol/l) ilmeni 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 4.3). Hyponatremia ilmeni joko varhain hoidon aloittamisen jälkeen tai annoksen suurentamisen aikana. Muut hättävaiikutukset kuin hyponatremia ovat enimmäkseen vähäisiä. Pitkäaikaisen hoitojakson aikana 24 % potilaista koki hättävaiikutuksia.

Hättävaiikutusten taulukoitu yhteenveto

Aikuiset

Taulukossa 1 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen hättävaiikutusten yleisyys aikuisilla, joita hoidettiin nokturian (N=1557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus). Hättävaiikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tunte maton”-sarakeeseen.

Taulukko 1 Hättävaiikutusten taulukoitu yhteenveto

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus		Hyponatremia			Kuivuminen** Hypernatremia**
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	Sekavuustila*	
Hermosto	Päänsärky*	Huimaus*	Uneliaisuus Parestesia		Kouristukset* Astenia** Kooma *
Silmät			Näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys*		
Sydän			Palpitaatiot		
Verisuonisto		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		
Ruoansulatus-elimet		Pahoinvointi* Vatsakipu* Ripuli Ummetus Oksentelu*	Dyspepsia Ilmavaivat, turvotus ja venyminen		
Iho ja ihonalainen kudokset			Hikoilu Kutina Ihottuma Nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	

Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit, myalgia		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Edeema Väsymys	Huonovointisuus* Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset			Painon nousu* Maksaentsyymien nousu Hypokalemia		

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

**Havaittu vain sentraalinen diabetes insipidus -käyttöaiheessa

Pediatriset potilaat

Taulukossa 2 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyys lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (N=1923) vuoksi. Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon” – sarakkeeseen.

Taulukko 2 Luetelo haittavaikutuksista taulukossa lapsipotilailla

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus				Hyponatremia****
Psyykkiset häiriöt		Tunnetilojen epävakaisuus** Aggressiivisuus***	Ahdistusoireet Painajaisunet**** Mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös Tunne-elämän häiriö Masennus Näköharha Unettomuus
Hermosto	Päänsärky*		Uneliaisuus	Tarkkaavaisuus-häiriöt Psykomotorinen Hyperaktiivisuus Kouristukset*
Verisuonisto			Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Nenäverenvuoto
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu * Pahoinvointi* Oksentelu* Ripuli		
Iho ja ihonalainen kudos				Ihottuma Allerginen ihottuma Hikoilu Nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatie		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen Edeema Väsymys	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

Vanhuksilla ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on matala, 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, pyörrytystä ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva antidiureettinen 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 tutkimuspotilaista, joilla seerumin natriumtasot pienenevät, muutos ilmeni ensimmäisten hoitopäivien aikana tai annoksen suurentamisen yhteydessä. 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55 00034

FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos kyseessä on suuri yliannostus, jolla on suuri vesimyrkytysriski, tarvitaan erityisiä toimenpiteitä sairaalaympäristössä tiukalla kliinisellä ja biologisella seurannalla.

Toksisuus

Desmopressiinin yliannostus johtaa pitkittyneeseen vaikutuksen keston, johon liittyy lisääntynyt nesteretention ja hyponatremian riski.

Jopa normaalit annokset yhdessä suuren nesteen saannin kanssa voivat aiheuttaa vesimyrkytyksen. Annokset 0,3 mikrogrammaa/kg iv ja 2,4 mikrogrammaa/kg intranasalisesti yhdessä nesteen saannin kanssa ovat johtaneet hyponatremiaan ja kouristuskohtauksiin lapsilla ja aikuisilla. Kuitenkin 40 mikrogrammaa intranasalisesti 5 kuukauden ikäiselle lapselle ja 80 mikrogrammaa intranasalisesti 5-vuotiaalle ei aiheuttanut oireita. 4 mikrogrammaa parenteraalisesti vastasyntyneelle aiheutti oliguriaa ja painonnousua.

Oireet

Desmopressiinin yliannostus lisää nesteretention riskiä, johon liittyy oireita kuten päänsärky, pahoinvointi, hyponatremia, hypoosmoliteetti, oliguria, keskushermoston lama, kouristukset, keuhkoödeema. Ks. myös kohta 4.8.

Hoito

Vaikka hyponatremian hoito on yksilöllinen, seuraavia yleisiä suosituksia voidaan antaa:

- Hyponatremiaa hoidetaan lopettamalla desmopressiinihoito ja nesteen rajoitus.
- Jos potilaalla on oireita, voidaan antaa isotonista tai hypertonista natriumkloridia.
- Vaikeat nesteretentiot (kohtaukset ja tajuttomuus) hoidetaan furosemidilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit ja analogit, vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: H01BA02

Desmopressin Zentiva sisältää desmopressiiniä, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, vasopressiinin, rakenneanalogi.

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

Verrattuna luonnolliseen hormoniin desmopressiinille on ominaista lisääntynyt ja pitkittynyt antidiureettinen aktiivisuus, kun taas sen vasopressorin aktiivisuus on hyvin vähentynyt. Desmopressiini toimii selektiivisenä agonistina vasopressiini V2 -reseptoreissa, jotka sijaitsevat pääasiassa munuaisen kokoojaputken soluissa. Oraalinen annos 0,1–0,2 mg desmopressiinitablettia (vastaa 60 mikrogrammaa ja 120 mikrogrammaa kylmäkuivattua kuiva-ainetta) aiheuttaa antidiureettisen vaikutuksen, joka kestää noin 8 tuntia ja johon liittyy merkittäviä yksilöllisiä vaihteluita.

Kliiniset tutkimukset desmopressiini tableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet, että:

- öisten rakentyhjennysten määrä väheni keskimäärin ainakin 50 % 39 %:lla potilaista, jotka saivat desmopressiinihoitoa, verrattuna 5 %:iin potilaista, jotka saivat plaseboa ($p < 0.0001$)
- öisten rakentyhjennysten määrä väheni keskimäärin 44 % desmopressiiniyryhmässä verrattuna 15 %:iin plaseboryhmässä ($p < 0.0001$)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson pituuden mediaani lisääntyi 64 % desmopressiiniyryhmässä verrattuna 20 %:iin plaseboryhmässä ($p < 0.0001$)
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto lisääntyi 2 tuntia desmopressiiniyryhmässä verrattuna 31 minuuttiin plaseboryhmässä ($p < 0.0001$).

Lääkityksen keskeytti häirtävaiikutusten vuoksi 448 potilaasta 8 % desmopressiinin titraatiovaiheessa, ja 295 potilaasta 2 % sitä seuraavassa kaksoissokkoviheessa (0,63 % desmopressiinilla ja 1,45 % plasebolla).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Samanaikaista ruoan saantia ei ole tutkittu kylmäkuivatulla desmopressiinitableteilla, mutta desmopressiinitabletin ottaminen ruoan kanssa vähentää imeytymisnopeutta ja imeytymisastetta 40 %. Desmopressiinillä on kohtalainen tai suuri biologisen hyötyosuuden vaihtelu, sekä yksilön kohdalla, että yksilöiden välillä. Desmopressiinin plasmapitoisuudet suurenevät suhteessa annettuun annokseen ja 200, 400 ja 800 mikrogramman annoksen jälkeen, C_{max} oli 14, 30 ja 65 pg/ml. T_{max} saavutettiin 0,5–2 tunnin kuluttua.

Desmopressiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus kielen alle on keskimäärin 0,25 % (0,21 %-0,31 %). Alla olevassa taulukossa esitetään desmopressiinitablettien ja kylmäkuivattujen tablettien välinen vastaavuus:

Desmopressiinasetaatti tabletti	Desmopressiinin emäs kylmäkuivattu kuiva-aine	Desmopressiini emäs tabletti	Desmopressiinasetaatti 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 voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3-0,5 l/kg.

Desmopressiini ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomin metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkittävää määrää desmopressiiniä. Siten desmopressiini ei todennäköisesti metaboloidu ihmisen maksassa.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

Pediatriset potilaat

Desmopressiini tablettien populaatiofarmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla, joita on hoidettu primaarisen yökastelun vuoksi, eikä mitään merkittävää eroa aikuisiin nähden havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistetun annoksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat tutkimukset eivät paljastaneet mitään erityistä ihmiselle koituvaa riskiä.

Desmopressiinilla ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia, koska se on hyvin läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille.

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 (E330)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

[Läpipainopakkauksiin]

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytyslämpötiloja.

[HDPE-pakkauksiin]

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytyslämpötiloja.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Pahvikotelo, joka sisältää OPA/Al/PVC/PE-AL standardi läpipainopakkauksia tai yksittäispakattuja läpipainopakkauksia, joissa on integroitu kuivausainekerros, joissa jokaisessa on 10 tablettia.

Pakkaus koot:

10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 resoriblettia (läpipainopakkauksissa)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (yksittäispakatuissa perforoiduissa läpipainopakkauksissa).

HDPE-pullo, joissa on PP korkki, joissa on integroitu kuivausainekerros, jossa on 30 tai 100 resoriblettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Praha 10,
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

60 microg: 40765
120 microg: 40766
240 microg: 40767

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram resoriblett, sublingual
Desmopressin Zentiva 120 mikrogram resoriblett, sublingual
Desmopressin Zentiva 240 mikrogram resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram

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

Desmopressin Zentiva 120 mikrogram

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

Desmopressin Zentiva 240 mikrogram

Varje resoriblett, sublingual 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. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

Desmopressin Zentiva 60 mikrogram resoriblett, sublingual

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett med präglingen 'I' på ena sidan och slät på andra sidan, med en diameter på 6,5 mm och en tjocklek på 2 mm.

Desmopressin Zentiva 120 mikrogram resoriblett, sublingual

Vit eller nästan vit, åttakantig, bikonvex tablett med präglingen 'II' på ena sidan och slät på andra sidan, med en längd/bredd på 6,5 mm och en tjocklek på 2 mm.

Desmopressin Zentiva 240 mikrogram resoriblett, sublingual

Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex tablett med präglingen 'III' på ena sidan och slät på andra sidan, med en längd/bredd på 6 mm och en tjocklek på 2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av central diabetes insipidus.
- Behandling av primär nattlig enures hos barn (fr o m 5 års ålder) med normal förmåga att koncentrera urin.
- Symtomatisk behandling av nokturi hos vuxna (under 65 års ålder) med nattlig polyuri, dvs urinmängd som bildats under natten överstiger blåsans funktionella volym.

4.2 Dosering och administreringsätt

Desmopressin orsakar reabsorption av vatten i njurarna och därigenom vätskeretention.

På grund av detta, är det under behandling med desmopressin, fördelaktigt:

- att starta behandling med den lägsta rekommenderade dosen
- att öka dosen gradvis och försiktigt (utan att överstiga den maximala rekommenderade dosen)

- att följa vätskerestriktionerna
- att försäkra sig om att administreringen till barn övervakas av en vuxen.

Dosering

Allmänt

Om symtom på vätskeretention / hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall konvulsioner och koma) uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt.

När behandlingen sedan återupptas, ska strikta vätskerestriktioner noga följas och natriumnivåer i serum övervakas (se avsnitt 4.4). Dosen kan behöva justeras. I samtliga fall bör en dosminskning göras gradvis under en tillräcklig period mellan varje doseringsnivå.

Om tillräckligt kliniskt svar inte uppnåtts inom 4 veckor efter en adekvat veckovis dostitrering, ska behandlingen avslutas.

Central diabetes insipidus

Vuxna och barn: en lämplig startdos är 60 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. Klinisk erfarenhet visar ett dygnsdosen varierar mellan 120 mikrogram och 720 mikrogram sublinguallt. För de flesta patienter är underhållsdosen 60-120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen.

Primär nattlig enures

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. Vätskerestriktioner ska iakttas. Detta läkemedel är avsett för behandlingsperioder på upp till 3 månader. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov ska göras efter minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nokturi hos vuxna

Nattlig polyuri ska fastställas genom att föra dagbok över urinfrekvens och -mängd under minst 2 dygn före behandlingsstart. Om en nattlig urinproduktion överstiger blåsans funktionella volym eller omfattar mer än 1/3 av dygnsurinvolymen, betraktas den som nattlig polyuri. En rekommenderad startdos är 60 mikrogram desmopressin sublinguallt till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv, kan dosen ökas till 120 mikrogram och därefter till 240 mikrogram sublinguallt genom veckovisa dosökningar. Vätskerestriktioner bör iakttas. Natriumnivåer i plasma bör mätas före behandlingsstart och även 3 dagar efter behandlingsstart. Detsamma gäller vid andra tillfällen under behandlingen och då den behandlande läkaren anser det vara nödvändigt, se avsnitt 4.4. Om adekvat klinisk effekt inte uppnåtts inom 4 veckor, med veckovis dostitrering, bör behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med mild nedsatt njurfunktion.

Desmopressin Zentiva är kontraindicerat hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Detta läkemedel är indikerat för central diabetes insipidus och primär nattlig enures hos barn. För diabetes insipidus är doseringsrekommendationer för pediatrika patienter densamma som för vuxna. Detta läkemedel bör inte användas för primär nattlig enures hos barn under 5 år.

Administreringssätt

Desmopressin Zentiva används sublinguallt.

Den sublinguala resoribletten ska placeras under tungan, där den löses upp utan vatten.

Vid behandling av primär nattlig enures och nokturi, ska vätskeintaget reduceras till ett minimum från 1 timma före administrering av kvällsdosen till åtminstone 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot desmopressin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- habituell eller psykogent betingad polydipsi (som resulterar i en dygnsurinvolym över 40 ml/kg/24 timmar).
- känd eller misstänkt hjärtinsufficiens eller andra tillstånd som kräver behandling med diuretika.
- måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min).
- känd hyponatremi.
- syndrom med störd antidiuretisk hormon 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 nokturi.
- patienter som inte följer vätskerestriktioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Före initiering av behandling

Innan behandling med desmopressin påbörjas, för indikationerna isolerad nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna, måste det utredas om det finns någon vesiko-sfinkterdysfunktion.

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

Desmopressin bör administreras med försiktighet och dosen ska reduceras vid behov, hos patienter som lider av astma, cystisk fibros, epilepsi, migrän eller tillstånd med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans.

Vid höga doser, speciellt vid diabetes insipidus, kan desmopressin ibland orsaka en liten ökning av blodtrycket, vilket upphör med dosminskning.

Vid uppkomst av kortikotropisk eller sköldkörtelinsufficiens måste detta åtgärdas innan behandlingsstart med desmopressin och under dess varaktighet, för att undvika uppkomst av vattenintoxikation.

Patienter med nokturi, ska diagnostiseras med nattlig polyuri genom att föra dagbok över urinfrekvens och -mängd under minst 2 dygn före behandlingsstart.

Pediatrisk population

Behandling av barn med nattlig enures startar allmänt med livsstilsåtgärder och sängvätningslarm. Det är viktigt att hälso- och sjukvård överväger dessa åtgärder innan påbörjad behandling med desmopressin.

Hos barn med isolerad nattlig enures, ska patienten före behandlingsstart notera urin- och dryckesfrekvensen under 48 timmar, och antalet våta under 7 dagar.

Behandlingsövervakning

Hyponatremi / vattenförgiftning

Hos patienter med trängningsinkontinens, strukturella orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nokturi (t.ex. benign prostatahyperplasi, urinvägsinfektioner, gallstenar/tumörer), polydipsi eller maladaptisk diabetes mellitus), bör den specifika orsaken till problemet åtgärdas i första hand.

Vid behandling av primär nattlig enures och nokturi bör vätskeintaget minskas till ett minimum från 1 timma före administrering av kvällsdosen till minst 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.2).

Övervakning av patientens vikt rekommenderas dagarna efter påbörjad behandling eller dosökning. En snabb och signifikant viktökning kan vara ett tecken på överdriven vätskeretention.

Utan en samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, snabb viktökning och, i svåra fall, konvulsioner och koma). Vid uppkomst av dessa symtom, med indikationerna isolerad nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna, måste behandlingen avbrytas och ett blodjonogram utföras för att mäta natriumnivån. Om behandlingen återupptas bör vätskerestriktionen vara striktare.

Alla patienter eller deras vårdgivare bör noggrant instrueras om vätskerestriktion.

Det finns en ökad risk för hyponatremi hos äldre och hos patienter med låga natriumnivåer i plasma och patienter med en hög volym dygnsurin (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 serum vid följande tillstånd:

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera ADH utsöndring (SIADH) tex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin
- samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat).

I tillägg

Vid indikationerna isolerad nattlig enures hos barn och nokturi hos vuxna, måste behandlingen med desmopressin avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske och/eller elektrolytbalans såsom: systeminfektioner, feber, gastroenterit.

Hjälpämnen med känd effekt

Desmopressin Zentiva innehåller laktos.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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 SIADH, tex tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, samt antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt och ökad risk för vätskeretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vätskeretention/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 vätskeretention och/eller hyponatremi. Ytterligare kan andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage ha samma effekt. Detta har dock inte undersökts.

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

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

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.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av detta läkemedel till gravida kvinnor.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller 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%), buksmärta (3%), diarré (2%) och förstoppning (1%)). Mindre vanliga biverkningar var störningar i sömn och medvetande som förekommer som 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. 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 (büksmärta (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.

Nokturi

Biverkningar av desmopressin har beskrivits hos patienter, inklusive befolkningen i åldrarna 65 år och äldre, som behandlats för natturi under kliniska prövningar. Totalt cirka 35% av

patienterna upplevde biverkningar under titreringsfasen. De flesta fall av kliniskt signifikanta hyponatremi (serumnatrium <130 mmol/L) inträffade hos patienter 65 år eller äldre (se avsnitt 4.3). Hyponatremi uppträdde antingen tidigt efter behandlingens start, eller under en dosökning. Andra biverkningar än hyponatremi är mestadels milda. Under perioden av långtidsbehandling, upplevde 24 % av patienterna biverkningar.

Lista över biverkningar

Vuxna

Nedanstående tabell 1, baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nokturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus). Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Tabell 1 Lista 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)
Immunsystemsjukdomar					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi			Uttorkning** Hypernatremi**
Psykiatriska sjukdomar			Insomni	Förvirrings tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens, parestesier		Konvulsioner* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Sjukdomar i öron och balansorgan			Svindel*		
Hjärtsjukdomar			Palpitationer		
Vaskulära sjukdomar		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående* Buksmärtor* Diarré Förstoppning Kräkningar*	Dyspepsi Flatulens, uppsvälldhet och utspändhet		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Svettning Pruritus Utslag Urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer Myalgi		
Njur- och urinvägssjukdomar		Blås- och urinrörssymtom			
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställen		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla* Bröstmärta Influensaliknande symtom		
Utredningar			Viktökning*		

			Ökning av leverenzym Hypokalemi		
--	--	--	---------------------------------------	--	--

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

**Endast observerats vid central diabetes insipidus

Pediatrik population

Nedanstående tabell 2, baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923). Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Tabell 1 Lista över biverkningar hos pediatrik population

Organsystem	Mycket vanliga (≥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**** Humör- svängningar****	Onormalt beteende Emotionella störningar Depression, Hallucination Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhets- störning Psikomotorisk hyperaktivitet Konvulsioner*
Vaskulära sjukdomar			Hypertension	
Respiratoriska, torakala och medias tinala sjukdomar				Näsblod
Magtarmkanalen		Buksmärta* Illamående* Kräkningar* Diarré		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njur- och urinvägssjukdomar		Blås- och urinrörs-symtom		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

* Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, och i allvarliga fall konvulsioner 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 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 med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, svindel och i allvarliga fall konvulsioner 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, som utvecklade hyponatremi, visade låga natriumnivåer i serum inom de 3 första behandlingsdagarna eller efter dosökning. Både hos barn och vuxna bör särskild uppmärksamhet ägnas åt försiktighetsåtgärder, 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 FIMEA:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid en större överdos med stor risk för *vattenintoxikation*, krävs särskilda åtgärder på sjukhus, med noggrann klinisk och biologisk övervakning.

Toxicitet

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

Även normaldos kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 µg/kg iv och 2,4 µg/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och anfall hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 µg intranasalt till ett 5 månaders barn och 80 µg intranasalt till en 5-åring inga symptom. 4 µg parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

Symtom

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

Behandling

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

- Hyponatremi behandlas genom att avbryta desmopressinbehandlingen, samt vätskerestriktion.
- Om patienten har symptom, kan infusion med isoton eller hyperton natriumklorid ges.
- Allvarlig vätskeretention (anfall 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 Zentiva innehåller desmopressin, en strukturanalog 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 det naturliga hormonet, karakteriseras desmopressin av en ökad och förlängd antidiuretisk aktivitet, medan vasopressoraktiviteten är betydligt minskad. Desmopressin är en selektiv agonist till vasopressin V2-receptorn, primärt belägen på cellerna i samlingsrören i njurarna. Oral administrering av en dos på 0,1 till 0,2 mg desmopressin resoriblett (motsvarande 60 mikrogram och 120 mikrogram oralt frystorkat) orsakar en antidiuretisk effekt som varar ungefär 8 timmar med stor interindividuell variation.

Kliniska studier med desmopressin resoribletter vid behandling av nocturi har visat följande:

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Samtidigt födointag har inte studerats med desmopressin frystorkad tablett, men med desmopressin resoriblett minskar absorptionshastighet och -grad med 40%.

Desmopressin uppvisar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer. Plasmakoncentrationer 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, respektive. T_{max} uppnåddes efter 0,5–2 timmar.

Den absoluta biotillgängligheten av desmopressin sublinguallt är i genomsnitt 0,25% (0,21–0,31 %). Tabellen nedan visar jämförelse mellan tablett och frystorkad tablett 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*
0,3 mg	240 µg	356 µg	Cirka 270 µg*

* beräknat för jämförelse

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartment distributionsmodell med en distributionsvolym under elimineringsfasen på 0,3–0,5 l/kg.

Desmopressin passerar inte 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 har beräknats till 7,6 l/h. Den terminala halveringstiden av desmopressin är uppskattad till 2,8 h. Hos friska personer är fraktion som utsöndras oförändrad i urinen 52% (44–60%).

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Pediatrik population

Studier med avseende på populationsfarmakokinetiken av desmopressin tabletter har utförts hos barn med primär nattlig enures och ingen signifikant skillnad i förhållande till vuxna observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

In vitro-analyser i 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

För blister

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

För HDPE-behållare

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande OPA/Al/PVC/PE-AL standard blister eller endosblister med integrerat torkmedelsskikt innehållande 10 tabletter var.

Förpackningsstorlekar:

10, 20, 30, 50, 60, 90 or 100 sublinguala resoritabletter (i blister)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (i perforerande endosblister)

HDPE flaska med PP lock med integrerat torkmedel innehållande 30 or 100 sublinguala resoritabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hante ring>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130,

102 37 Prag 10,

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 microg: 40765

120 microg: 40766

240 microg: 40767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.07.2023