

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desmopressin Orifarm 60 mikrogrammaa kylmäkuivatut tabletit kielen alle  
Desmopressin Orifarm 120 mikrogrammaa kylmäkuivatut tabletit kielen alle  
Desmopressin Orifarm 240 mikrogrammaa kylmäkuivatut tabletit kielen alle

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Desmopressin Orifarm 60 mikrogrammaa  
Yksi kylmäkuivattu tabletti kielen alle sisältää 60 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Desmopressin Orifarm 120 mikrogrammaa  
Yksi kylmäkuivattu tabletti kielen alle sisältää 120 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Desmopressin Orifarm 240 mikrogrammaa  
Yksi kylmäkuivattu tabletti kielen alle sisältää 240 mikrogrammaa desmopressiiniä (desmopressiiniasettaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kylmäkuivattu tabletti kielen alle.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, pyöreät tabletit, jotka on pyöristetty yhdeltä puolelta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Sentraalinen diabetes insipidus.

Lasten primaarinen yökastelu 5-vuotiaasta lähtien potilailla, joiden virtsan väkevöityminen on normaalia.

Nokturian oireenmukainen hoito aikuisilla, joilla virtsaneritys yöaikaan on runsasta (yöllinen polyuria) eli virtsaa muodostuu yöaikaan rakon tilavuutta suurempi määrä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Yleistä*

##### Ruoan vaikutus

Ruoan nauttiminen voi heikentää desmopressiinin antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoa silloin, kun sitä käytetään pieninä annoksina (ks. kohta 4.5).

### Hoidon keskeyttäminen

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset) 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).

### Hoidon kesto

Jos riittävän hyvää kliinistä vastetta ei saavuteta neljän viikon Desmopressin Orifarm -hoidon aikana asianmukaisen annostituksen jälkeen, lääkitys tulee lopettaa.

### *Sentraalinen diabetes insipidus*

Sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa annostus säädetään yksilöllisesti, mutta yleensä vuorokausiannos vaihtelee 120–720 mikrog. Sopiva aloitusannos lapsille ja aikuisille on 60 mikrog kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa. Annostus on sen jälkeen sovittava potilaan kliiniseen vasteeseen. Ylläpitoannos useimmille potilaille on 60–120 mikrog kielen alle 3 kertaa/vrk.

### *Primaarinen yökastelu vähintään 5-vuotiailla lapsilla*

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrog kielen alle yöksi. Annostus voidaan nostaa 240 mikrogrammaan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa. Hoidon jatkamisen tarve arvioidaan yleensä uudelleen joka kolmas kuukausi vähintään viikon lääkkeettömän tauon jälkeen.

### *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 tällä annostuksella ei ole viikossa havaittu olevan vaikutusta, se voidaan nostaa 120 mikrogrammaan kielen alle ja sitten 240 mikrogrammaan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Hoidon aloittamista ei suositella yli 65-vuotiaille. Jos lääkäri päättää kuitenkin aloittaa desmopressiinihoidon näille potilaille, seerumin natriumpitoisuus tulee määrittää ennen hoidon aloittamista sekä 3 päivää aloituksen tai annoksen suurentamisen jälkeen ja muulloinkin hoidon aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostus ja hoidon mahdollisuus on arvioitava yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.3 ja 5.2.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Desmopressiinin annostusta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksassa ei metaboloidu merkittävää määrää desmopressiiniä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostus täytyy määrittää yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

#### *Pediatriset potilaat*

Desmopressin Orifarm on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon (ks. kohta 5.1 ja indikaation mukainen informaatio edellä kohdassa 4.2). Annossuositukset ovat samat kuin aikuisilla.

### Antotapa

Desmopressin Orifarm asetetaan kielen alle. Tablettia ei tarvitse ottaa veden kanssa, vaan se sulaa sellaisenaan kielen alle.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Desmopressin Orifarm on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- habituaalinen 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 tai tunnettu alttius hyponatremialle
- antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Varoitukset

Kun hoidon indikaatio on primaarinen yökastelu tai nokturia, nesteen saantia tulee rajoittaa vähintään 1 tunti ennen annostelua ja 8 tuntia annostelun jälkeen. Ellei hoidon aikana noudateta nesteen saannin rajoittamista, seurauksena saattaa olla nesteretentio ja/tai hyponatremia, johon saattaa liittyä tai olla liittymättä varoitettavia merkkejä ja oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita tai tarvittaessa heidän huoltajiaan tulee huolellisesti ohjeistaa kiinnittämään huomiota nesteen saannin rajoittamiseen.

#### Varotoimet

Rakon vakavat toimintahäiriöt ja tyhjenemisen estyminen on suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Korkea ikä ja normaalin alarajoilla oleva seerumin natriumpitoisuus voivat altistaa hyponatremialle. Desmopressiinihoito tulee keskeyttää, jos ilmenee akuutti sairaus, johon liittyy neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten systeemiset infektiot, kuume, gastroenteriitti).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntyneen intrakraniaalisen paineen riski.

Desmopressiiniä tulee käyttää varoen potilaille, joiden tila vaikuttaa neste- ja/tai elektrolyyttitasapainoon. Hyponatremian välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta, esim. nesterajoituksin ja seerumin natriumpitoisuuden tiheällä seurannalla erityisesti, kun samanaikaisesti käytetään hoitona lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan SIADH:ia, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini, ja kun samanaikaisesti käytetään hoitona NSAID-tulehduskipulääkkeitä (ks. kohta 4.5).

### 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/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikainen loperamidihoito saattaa nostaa desmopressiinin pitoisuuden plasmassa 3-kertaiseksi, ja tämä saattaa lisätä nesteretention/hyponatremian riskiä.

Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

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

Samanaikaisesti nautitun ruoan vaikutusta ei ole tutkittu kylmäkuivatuilla desmopressiinitableteilla kielen alle, ainoastaan desmopressiinitableteilla. Standardisoitu 27 % rasvaa sisältävä ateria vähensi

merkittävästi tavallisten desmopressiinitablettien imeytymistä (nopeutta ja laajuutta). Farmakodynaamisiin ominaisuuksiin (virtsaneritys tai osmolaalisuus) ei ole kuitenkaan havaittu merkittävää vaikutusta.

Ruonan nauttiminen voi heikentää antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoja, kun käytetään desmopressiinitabletteja pieninä annoksina suun kautta.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot rajallisesta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiimillä raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajallisesta määrästä (n = 54) von Willebrandin tautia sairastavista raskaana olevista naisista, eivät anna viitteitä siitä, että desmopressiimillä olisi haitallista vaikutusta raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Toistaiseksi mitään muuta relevanttia epidemiologista tietoa ei ole saatavissa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia, jotka kohdistuvat raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen.

Varovaisuutta on noudatettava määrätessä Desmopressin Orifarm -valmistetta raskaana oleville naisille.

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

##### Imetys

Tulokset suurista desmopressiiniannoksista (300 mikrog intranasalisesti) saavien äitien maidon analyyseistä ovat osoittaneet, että lapsen mahdollisesti siirtyvät desmopressiiniannokset ovat huomattavasti pienemmät kuin antidiureesin aiheuttamiseen tarvittavat määrät.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Desmopressin Orifarm -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyöräytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista, joille kehittyi hyponatremia, seerumin natriumtasot ovat alentuneet kolmen päivän kuluttua annostuksesta. Aikuisilla hyponatremian riski nousee desmopressiiniannoksen suureutuessa, ja riskin on todettu olevan suurempi naisilla.

Aikuisilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen 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 tajunnantason 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.

Lapsilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen 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.

## Haittavaikutusten yhteenveto

### Aikuiset

Alla oleva taulukko perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen aikuisilla, joita hoidettiin nokturian (n = 1 557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus).

Haittavaikutukset, jotka on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)” -sarakeeseen.

<b>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (&lt; 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia*			Kuivuminen**, hypernatremia**
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	Sekavuustila*	
Hermosto	Päänsärky*	Heitehuimaus*	Uneliaisuus, parestesia		Kouristukset*, astenia**, kooma *
Silmät			Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys*		
Sydän			Palpitaatiot		
Verisuonisto		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi*, vatsakipu*, ripuli, ummetus, oksentelu*	Dyspepsia, ilmavaivat, vatsan turvotus ja pingottuminen		
Iho ja ihonalainen kudος			Hikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus Väsytys	Huonovointisuus*, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus		
Tutkimukset			Painon nousu*, maksaentsyymien nousu, hypokalemia		

\* Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman.

\*\* Havaittu vain sentraalisessa diabetes insipiduksessa.

### Pediatriset potilaat

Perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (n = 1 923) vuoksi. Haittavaikutukset, jotka on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)” -sarakeeseen.

<b>MedDRA- elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (&lt; 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyponatremia*
Psykkiset häiriöt			Tunnetilojen epävakaisuus**, aggressiivisuus***	Ahdustusoireet, painajaisunet*, mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, masennus, aistiharha, unettomuus
Hermosto		Päänsärky*		Uneliaisuus	Tarkkaavaisuushäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristukset*
Verisuonisto				Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu*, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudokset					Allerginen ihottuma, ihottuma, hikoilu, nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Perifeerinen edeema, väsymys	Ärtyneisyys	

\* Hyponatremia saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman.

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

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

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

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä,

vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, muistin heikkenemistä, pyörrytystä, kaatuilua 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.

#### Erityisryhmät

Vanhuksilla ja potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus on normaalin alarajalla, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Desmopressin Orifarm kylmäkuivattujen tablettien yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

#### Hoito

Vaikkakin hyponatremian hoidon tulee olla yksilöllistä, voidaan seuraavia yleisiä ohjeita antaa: desmopressiinihoito lopetetaan ja nesterajoitus sekä oireenmukainen hoito aloitetaan tarvittaessa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiini ja sen kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: H01BA02

Desmopressiini on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi. Desmopressiini 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. Desmopressiini lisää veden takaisinimeytymistä munuaisissa ja siten konsentroi virtsaa, samalla vähentäen virtsan kokonaismäärää.

Kliiniset tutkimukset desmopressiinitableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet seuraavaa:

- öisten rakontyhjennysten määrä väheni keskimäärin ainakin 50 prosenttia 39 prosentilla desmopressiinihoitoa saaneista potilaista verrattuna 5 %:iin lumevalmistetta saaneista potilaista ( $p < 0,0001$ ).
- öisten rakontyhjennysten määrä väheni desmopressiiniyryhmässä keskimäärin 44 % verrattuna 15 %:iin lumevalmisteryhmässä ( $p < 0,0001$ )
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson pituuden mediaani lisääntyi desmopressiiniyryhmässä 64 % verrattuna 20 %:iin lumevalmisteryhmässä ( $p < 0,0001$ )
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto lisääntyi desmopressiiniyryhmässä 2 tuntia verrattuna 31 minuuttiin lumevalmisteryhmässä ( $p < 0,0001$ ).

Hoidon teho käyttäen yksilöllisiä, oraalisia desmopressiinitablettiannoksia 0,1–0,4 mg 3 viikon ajan lumevalmisteeseen verrattuna (kootut tiedot)

	Desmopressiini		Lumevalmiste		Tilastollinen merkitsevyys/lumevalmiste (t-testi)
Muuttuja	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	
Öisten virtsaamiskertojen määrä	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	p < 0,0001
Öisen virtsanerityksen määrä (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	p < 0,0001
Ensimmäisen häiriintymättömän unijakson kesto (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p < 0,0001

Lääkityksen keskeytti häirtävien vaikutusten vuoksi 8 % potilaista desmopressiinin titraatiovaiheessa ja 2 % sitä seuraavassa kaksoissokkoviheessä (0,63 % desmopressiini-ryhmästä ja 1,45 % lumevalmisteryhmästä).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna (desmopressiini kylmäkuivattu tabletti kielen alle) 200, 400 ja 800 mikrog annoksina on 0,25 % (95 %-n CI 0,21–0,31 %).  $C_{max}$  oli 14 pg/ml annoksella 200 mikrog, 30 pg/ml annoksella 400 mikrog ja 65 pg/ml annoksella 800 mikrog.  $T_{max}$  mitattiin 0,5–2 tunnin kuluttua annoksesta.

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu desmopressiinin kylmäkuivatulla tabletilla kielen alle, mutta desmopressiinitabletilla imeytymisen nopeus ja määrä väheni 40 %.

Desmopressiinitabletti vs. desmopressiini kylmäkuivattu tabletti kielen alle:

Desmopressiinitabletti	Desmopressiinitabletti	Desmopressiini kylmäkuivattu tabletti kielen alle	Desmopressiini kylmäkuivattu tabletti kielen alle
Desmopressiiniasettaatti	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiini vapaa emäs	Desmopressiiniasettaatti
0,1 mg	89 mikrog	60 mikrog	Noin 67 mikrog*
0,2 mg	178 mikrog	120 mikrog	Noin 135 mikrog*
0,4 mg	356 mikrog	240 mikrog	Noin 270 mikrog*

\* Laskettu vertailua varten.

### Jakautuminen

Desmopressiinin jakautumista voidaan parhaiten kuvata kaksiosaisella jakautumismallilla, jossa eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus on 0,3–0,5 l/kg.

### Biotransformaatio

Desmopressiinin metaboliaa ei ole tutkittu *in vivo*. Desmopressiinillä tehdyt ihmisen maksan mikrosomien metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloitu merkittävä määrää desmopressiiniä sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Siten ihmisen elimistössä ei todennäköisesti tapahdu maksametaboliaa sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Desmopressiinin



vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan on todennäköisesti minimaalinen, koska se ei estä sytokromi P450 -järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa.

#### Eliminaatio

Laskelmien mukaan desmopressiinin kokonaispuhdistuma on 7,6 l/h. Desmopressiinin terminaalisen puoliintumisaajan arvioidaan olevan 2,8 h. Terveillä henkilöillä muuttumattomana erittyvä fraktio on 52 % (44–60 %). Desmopressiini eliminoituu pääosin muuttumattomana virtsan kautta.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippuen AUC ja puoliintumisaika suurenevät munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä. Desmopressiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Desmopressiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

##### *Pediatriset potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Desmopressiinillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, koska se on hyvin läheistä sukua luonnolliselle peptidihormonille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappo, vedetön (E330)  
Dekstraani 70  
Ksantaanikumi (E415)  
Makrogoli 15 hydroksistearaatti  
Mannitoli (E421)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kotelot, jotka sisältävät 30×1 tai 100×1 tablettia rei'itetyissä yksittäispakatuissa PVC/OPA/Alu/OPA/PVC-alumiinisissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

60 mikrog: 42644  
120 mikrog: 42645  
240 mikrog: 42646

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin Orifarm 60 mikrogram frystorkade sublinguala tabletter  
Desmopressin Orifarm 120 mikrogram frystorkade sublinguala tabletter  
Desmopressin Orifarm 240 mikrogram frystorkade sublinguala tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desmopressin Orifarm 60 mikrogram  
Varje frystorkad sublingual tablett innehåller 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Orifarm 120 mikrogram  
Varje frystorkad sublingual tablett innehåller 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Orifarm 240 mikrogram  
Varje frystorkad sublingual tablett innehåller 240 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad sublingual tablett.

Vita till benvita tabletter, runda och välvda på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Central diabetes insipidus.

Primär nattlig enures hos barn fr.o.m. 5 års ålder med normal förmåga att koncentrera urin.

Symtomatisk behandling av nokturi hos vuxna med nattlig polyuri, d.v.s. urinmängd som bildats under natten överstiger blåsans funktionella volym.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Allmänt*

##### Effekten av föda

Födointag kan försvaga intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga doser av desmopressin (se avsnitt 4.5).

##### Avbrytande av behandling

Om symtom på vätskeretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) uppkommer, bör behandlingen avbrytas tills patienten återhämtat sig helt. När behandlingen sedan återupptas, ska strikta vätskerestriktioner nogga följas (se avsnitt 4.4).

### Behandlingstid

Om tillräckligt kliniskt svar på Desmopressin Orifarm inte uppnåtts inom 4 veckor efter en adekvat dositering, ska behandlingen avslutas.

### *Central diabetes insipidus*

Vid behandling av central diabetes insipidus är doseringen anpassad individuellt, men vanligen varierar dygnsdosen mellan 120 och 720 mikrog desmopressin. En lämplig initialdos för barn och vuxna är 60 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. För flertalet patienter är underhållsdosen 60 till 120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen.

### *Primär nattlig enures för barn från 5 år*

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. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov görs vanligen var tredje månad efter minst en veckas behandlingsuppehåll.

### *Nokturi hos vuxna*

Nattlig polyuri ska diagnostiseras 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 initialdos är 60 mikrogram sublinguallt till natten.

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Behandling bör inte initieras till äldre patienter  $\geq 65$  år. Om läkaren bestämt sig att påbörja behandlingen med desmopressin i denna population, bör natrium i serum mätas innan behandlingen initieras samt 3 dagar efter behandlingsstart eller dosökning. Detsamma gäller vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosering och möjlighet till att bli behandlad bör utvärderas individuellt, se avsnitt 4.3 och 5.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga studier med avseende på dosering av desmopressin har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Doseringen ska anpassas individuellt hos patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.5 och 5.2.

#### *Pediatrik population*

Desmopressin Orifarm är indicerat för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 5.1 och indikationsspecifik information ovan i avsnitt 4.2). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna.

### Administreringssätt

Desmopressin Orifarm placeras under tungan. Tabletten behöver inte tas med vatten, utan löses upp under tungan.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Desmopressin Orifarm är kontraindicerat vid något av följande tillstånd:

- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)

- Känd eller misstänkt hjärtinsufficiens eller andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- Måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- Känd hyponatremi eller känd benägenhet för hyponatremi
- Syndrom med störd ADH sekretion (SIADH).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Varningar

Vid behandling av primär nattlig enures och nokturi, ska vätskeintaget begränsas minst 1 timme före till 8 timmar efter administrering. Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vätskeretention och/eller hyponatremi med eller utan varnande tecken och symtom (huvudvärk, illamående/kräkningar, viktökning och i allvarliga fall kramper) (se avsnitt 4.8). Alla patienter och vid behov deras vårdare ska noggrant instrueras att ägna uppmärksamhet åt vätskerestriktion.

##### Försiktighetsåtgärder

Allvarlig blåsdysfunktion och ett hinder för blåstömning bör uteslutas innan behandlingen påbörjas. En ökad risk för hyponatremi föreligger hos äldre med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet. Behandling med desmopressin bör avbrytas vid akuta sjukdomar med rubbad vätske- och/eller elektrolytbalans (såsom systeminfektioner, feber, gastroenterit).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med risk för ökat intrakraniellt tryck. Desmopressin ska användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som påverkar vätske- och/eller elektrolytbalans. För att undvika hyponatremi bör försiktighet iaktas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i serum, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera SIADH, t.ex. tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin, samt samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) (se avsnitt 4.5).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som är kända för att inducera SIADH, t.ex. tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, klorpromazin och karbamazepin, samt antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt och öka risken för vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) kan inducera vätskeretention/hyponatremi (se avsnitt 4.4).

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

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. Inga interaktionsstudier *in vivo* har dock utförts.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med desmopressin frystorkade sublinguala tablett, endast med desmopressintabletter. En standardiserad måltid med 27 % fett minskade signifikant absorptionen av konventionella desmopressintabletter (absorptionshastighet och -grad). Ingen signifikant effekt observerades med avseende på farmakodynamiska egenskaper (urinproduktion eller osmolalitet).

Samtidigt födointag kan försvaga intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga orala doser av desmopressintabletter.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats med desmopressin 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 iakttas när Desmopressin Orifarm förskrivs till gravida kvinnor.

Inga studier under graviditet har utförts. *In vitro*-studier i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

### Amning

Resultat från analyser av modersmjölk från mödrar, som fått höga doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), visar att mängden desmopressin som kan överföras till barnet är avsevärt lägre än de mängder som krävs för att orsaka antidiuresen.

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma. Hos majoriteten av vuxna, som behandlats för nokturi och som sedan utvecklat hyponatremi, sjönk natriumnivåer i serum inom 3 dagar efter administrering. Hos vuxna ökar risken för hyponatremi med stigande desmopressindos, och kvinnor löper en större risk än män.

Hos vuxna var huvudvärk (12 %) den mest rapporterade biverkningen under behandlingen. 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.

Hos barn var huvudvärk (1 %) den mest rapporterade biverkningen under behandlingen. Mindre vanliga var psykiska besvär (affektlabilitet (0,1 %), aggression (0,1 %), ångestsymtom (0,05 %), humörsvängningar (0,05 %) och mardrömmar (0,05 %)) vilka vanligtvis avtog efter avslutande av behandlingen och gastrointestinala besvär (bucsmärta (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.

### Sammanfattning av biverkningar

#### Vuxna

Nedanstående tabell baseras på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nokturi (N=1 557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus).

Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen ”Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)”.

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

\*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma

\*\*Endast observerats vid central diabetes insipidus

### Pediatrisk population

Baserat på frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1 923). Biverkningar endast rapporterade efter marknadsföringen har lagts till i kolumnen "Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)".

<b>MedDRA Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition					Hyponatremi*
Psykiatriska tillstånd			Affektlabilitet* , aggression***	Ängestsymtom, mardrömmar*, humörsvängninga r****	Onormalt beteende, emotionella störningar, depression, hallucination, insomni
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning , psykomotorisk hyperaktivitet, kramper*
Blodkärl				Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Näsblod
Magtarmkanalen			Buksmärta*, illamående*, kräkningar*, diarré		
Hud och subkutan vävnad					Allergisk dermatit, utslag, svettning, urtikaria
Njurar och urinvägar			Blås- och urinrörssymto m		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstä llet			Perifert ödem, trötthet	Irritation	

\*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne, svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma

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

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

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

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, försämrat minne,



svindel, benägenhet att ramla och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibel 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 utvecklade låga natriumnivåer i serum inom de första behandlingsdagarna eller efter dosökning. Både hos barn och vuxna bör särskild uppmärksamhet ägnas åt de försiktighetsåtgärder som anges i avsnitt 4.4.

#### Särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med natriumnivåer i den lägre delen av det normala intervallet kan ha en ökad risk för att utveckla hyponatremi (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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Överdoser av Desmopressin Orifarmfrystorkade sublinguala tabletter leder till förlängd verkningsduration med en ökad risk för vätskeretention och hyponatremi.

#### Behandling

Trots att behandlingen av hyponatremi ska vara individuell, kan följande generella rekommendationer ges: behandlingen med desmopressin bör avbrytas och vätskerestriktion samt symptomatisk behandling vid behov påbörjas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02

Desmopressin är en struktur analog till det naturliga antidiuretiska baklobshormonet argininvasopressin. Det skiljer sig från argininvasopressin 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 kliniska doser. Desmopressin ökar reabsorption av vatten i njurar och därigenom koncentrerar urin samt minskar total urinvätskemängd.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nokturi har visat följande:

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

Effekten av behandlingen med desmopressintabletter när individuellt anpassade orala doser på 0,1 till 0,4 mg använts under 3 veckor, jämfört med placebo (samlade data)

	Desmopressin		Placebo		Statistisk signifikans/ placebo (t-test)
Variabel	Utgångsvärde, medelvärde	Medelvärde under 3 veckors behandling	Utgångsvärde, medelvärde	Medelvärde under 3 veckors behandling	
Antalet nattliga miktionser	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	p<0,0001
Nattlig urinmängd (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	p<0,0001
Längden på den första ostörda sömnperioden (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p<0,0001

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för desmopressin efter sublingual administrering av desmopressin frystorkad sublingual tablett i doser på 200, 400 respektive 800 mikrog är 0,25 % (CI 95 % 0,21-0,31 %). Efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var  $C_{max}$  14, 30 respektive 65 pg/ml.  $T_{max}$  uppnåddes efter 0,5-2 timmar.

Samtidigt intag av föda har inte studerats med desmopressin frystorkad sublingual tablett, men med desmopressin tablett minskar absorptionshastighet och -grad med 40 %.

Desmopressin tablett kontra desmopressin frystorkad sublingual tablett:

Desmopressin tablett	Desmopressin tablett	Desmopressin frystorkad sublingual tablett	Desmopressin frystorkad sublingual tablett
Desmopressinacetat	Desmopressin fri bas	Desmopressin fri bas	Desmopressinacetat
0,1 mg	89 µg	60 µg	Cirka. 67 µg*
0,2 mg	178 µg	120 µg	Cirka 135 µg*
0,4 mg	356 µg	240 µg	Cirka 270 µg*

\* beräknat för jämförelse

### Distribution

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

### Metabolism

Metabolismen av desmopressin har inte studerats *in vivo*. *In vitro*-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet hos människa. Effekten av desmopressin på farmakokinetiken av andra läkemedel är sannolikt minimal på grund av dess brist på inhibering av cytokrom P450 läkemedelsmetaboliska system.

### Eliminering

Totalt 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 fraktionen som utsöndras oförändrad 52 % (44-60 %). Desmopressin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Beroende av stadiet av nedsatt njurfunktion ökar AUC och halveringstid med svårighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Desmopressin är kontraindicerat för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Inga studier med avseende på farmakokinetiken av desmopressin har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

##### *Pediatrisk population*

Studier med avseende på populationsfarmakokinetiken av desmopressintabletter har utförts hos barn som behandlas för primär nattlig enures. Ingen signifikant skillnad i förhållande till vuxna observerades.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyra, vattenfri (E330)  
Dextran 70  
Xantangummi (E415)  
Makrogol 15-hydroxistearat  
Mannitol (E421)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningar innehållande 30×1 eller 100×1 tabletter i PVC/OPA/Alu/OPA/PVC med

aluminiumfolieperforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

60 mikrog: 42644  
120 mikrog: 42645  
240 mikrog: 42646

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

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.10.2024