

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desmopressin Orion 60 mikrog resoribletit
Desmopressin Orion 120 mikrog resoribletit
Desmopressin Orion 240 mikrog resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Desmopressin Orion 60 mikrog: Yksi resoribletti sisältää desmopressiiniasettaattia määrän, joka vastaa 60 mikrogrammaa desmopressiinia.

Desmopressin Orion 120 mikrog: Yksi resoribletti sisältää desmopressiiniasettaattia määrän, joka vastaa 120 mikrogrammaa desmopressiinia.

Desmopressin Orion 240 mikrog: Yksi resoribletti sisältää desmopressiiniasettaattia määrän, joka vastaa 240 mikrogrammaa desmopressiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi resoribletti sisältää 62 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

Desmopressin Orion 60 mikrog: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'I' ja toinen puoli on sileä, ja jonka halkaisija on noin 7 mm.

Desmopressin Orion 120 mikrog: Valkoinen tai melkein valkoinen, kahdeksankulmainen, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'II' ja toinen puoli on sileä, ja jonka halkaisija on noin 7 mm.

Desmopressin Orion 240 mikrog: Valkoinen tai melkein valkoinen, neliönmuotoinen, kaksoiskupera resoribletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'III' ja toinen puoli on sileä. Resoribletin koko on noin 6 x 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sentraalinen diabetes insipidus.

Lasten primaarinen yökastelu 5-vuotiaasta lähtien potilailla, joiden virtsaneritys on normaali. Ellei tehoa havaita yhden kuukauden aikana, lääkahoito lopetetaan ja voidaan aloittaa puolen vuoden kuluttua uudelleen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

Mikäli nesteretention ja/tai hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu ja vaikeimmissa 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.

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

Annostus

Sentraalinen diabetes insipidus – Aikuiset, nuoret ja vähintään 5-vuotiaat lapset

Annostus sentraalisen diabetes insipiduksen hoidossa on yksilöllinen, mutta yleensä vuorokausiannos vaihtelee 120 mikrogramman ja 720 mikrogramman välillä. Sopiva aloitusannos lapsille ja aikuisille on 60 mikrogrammaa kielen alle 3 kertaa vuorokaudessa. Annostus on sen jälkeen sovittava potilaan vasteeseen. Ylläpitoannos useimmille potilaille on 60–120 mikrogrammaa kielen alle 3 kertaa/vrk.

Primaarinen yökastelu – Nuoret ja vähintään 5-vuotiaat lapset

Suosittelava aloitusannos on 120 mikrogrammaa kielen alle yöksi. Annostus voidaan suurentaa 240 mikrogrammaan kielen alle, jos pienemmän annoksen vaikutus ei ole riittävä. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia tulee noudattaa.

Desmopressin Orion on tarkoitettu enintään 3 kuukauden hoitoon. Hoidon jatkamisen tarve arvioidaan yleensä uudelleen joka kolmas kuukausi vähintään viikon lääkkeettömän tauon jälkeen.

Nokturia – Aikuiset

Yöllinen runsasvirtsaaisuus 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 runsasvirtsaaisuudesta (yöllinen polyuria).

Suosittelava aloitusannos on 60 mikrog kielen alle yöksi.

Jos tällä annostuksella ei ole viikossa havaittu olevan vaikutusta, se voidaan suurentaa 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, tulee seerumin natriumpitoisuus 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 desmopressiinia. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostus täytyy määrittää yksilöllisesti. Ks. kohdat 4.5 ja 5.2.

Pediatriiset potilaat

Desmopressin Orion on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon (ks. kohdat 4.1 ja 5.1). Annossuositukset ovat samat kuin aikuisilla.

Antotapa

Kielen alle. Desmopressin Orion asetetaan kielen alle, jossa se sulaa sellaisenaan ilman vettä.

Ruoan vaikutus

Ruoan nauttiminen voi heikentää desmopressiinin antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoaa silloin, kun sitä käytetään pieninä annoksina (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Desmopressin Orion on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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
- 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

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

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 kohonneen intrakraniaalisen paineen riski. Desmopressiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on neste- ja/tai elektrolyyttitasapainoon vaikuttava tila. 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 tulehduskipulääkkeitä (NSAID-valmisteet)

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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/hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikainen loperamidihoito saattaa suurentaa 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 desmopressiinilla olisi yhteisvaikutusta maksa-aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, sillä ihmisen mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -kokeissa desmopressiinin on osoitettu metaboloituvan maksassa vain vähäisessä määrin.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

Samanaikaisesti nautitun ruoan vaikutusta ei ole tutkittu desmopressiiniresoribleilla. Standardisoitu 27 % rasvaa sisältävä ateria vähensi merkittävästi tavallisten desmopressiinitablettien imeytymistä (nopeutta ja laajuutta). Merkittävää farmakodynaamisiin ominaisuuksiin (virtsaneritys tai osmolaalisuus) kohdistuvaa vaikutusta ei kuitenkaan ole havaittu. Ruoan nauttiminen voi heikentää antidiureettisen vaikutuksen voimakkuutta ja kestoa, kun desmopressiinia käytetään pieninä annoksina.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Raskaudenaikaisia tutkimuksia ei ole tehty. Ihmisen istukkaliuskalla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että desmopressiini ei läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositusten mukaisina terapeuttisina annoksina.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Desmopressin Orion -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, pyörrytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista, joille kehittyy hyponatremia, seerumin natriumpitoisuudet ovat pienentyneet kolmen päivän kuluttua annostuksesta. Aikuisilla hyponatremian riski suurenee desmopressiiniannoksen suurentuessa, ja riskin on todettu olevan suurempi naisilla.

Aikuiset

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.

Pediatriset potilaat

Lapsilla yleisimmin raportoitu hoidon aikainen haittavaikutus oli päänsärky (1 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat psykiatriset häiriöt (tunnetilojen epävakaisuus (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisuudet (0,05 %)), jotka yleensä hävisivät 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 = 1557) vuoksi, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen kaikissa aikuisten käyttöaiheissa (mukaan lukien sentraalinen diabetes insipidus). Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tuntematon”-sarakeeseen.

Taulukko 1. Taulukkomuotoinen luettelo aikuisilla havaituista haittavaikutuksista.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	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 ravitsemus		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		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi*, vatsakipu*, ripuli, ummetus oksentelu*	Dyspepsia, ilmavaivat, turvotus ja and venyminen		
Iho ja ihonalainen kudos			Hikoilu, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	

Elinjärjestelmäluokka	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)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
Yleisoireet 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, muistin heikkenemistä, pyöräytystä, kaatuilua ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman

**Havaittu vain sentraalinen diabetes insipidus -käyttöaiheessa

Lapset ja nuoret

Perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinistä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyteen lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin primaarisen yökastelun (N = 1923) vuoksi. Haittavaikutukset, joita on havaittu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen, on lisätty ”Tunte maton”-sarakkeeseen.

Taulukko 2. Taulukkomuotoinen luettelo pediatriisilla potilailla havaituista haittavaikutuksista.

Elinjärjestelmäluokka	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 ravitsemus				Hyponatremia*** *
Psyykkiset häiriöt		Tunnetilojen epävakaisuus**, aggressiivisuus** *	Ahdistusoireet, painajaisunet *, mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös, tunne-elämän häiriö, masennus, näköharha, unettomuus

Elinjärjestelmäluokka	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)
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 virtsatie		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 v.)

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

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

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 natriumpitoisuudet pienenevät, muutos ilmeni ensimmäisten hoitopäivien aikana tai annoksen suurentamisen yhteydessä. Sekä aikuisilla että lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

Muut 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Desmopressiinin yliannostelu pidentää vaikutuksen kestoja ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Desmopressin Orion sisältää desmopressiinia, joka on aivolisäkkeen takalohkon luonnollisen antidiureettisen hormonin, arginiinivasopressiinin, rakenneanalogi. Desmopressiini eroaa luonnollisesta antidiureettisesta hormonista siten, että desmopressiinimolekyylissä kysteiniin aminoryhmä on poistettu ja L-arginiini on korvattu D-arginiinilla. Näin on saatu huomattavasti pidempi vaikutusaika, ja kliinisillä annoksilla pressorivaikutus puuttuu kokonaan. Desmopressiini lisää veden takaisinimeytymistä munuaisissa ja siten konsentroi virtsaa samalla vähentäen virtsan kokonaismäärää.

Kliiniset tutkimukset desmopressiinitableteilla nokturian hoidossa ovat osoittaneet, että:

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

Taulukko 3. Hoidon teho käytettäessä yksilöllisiä, oraalisia 0,1–0,4 mg:n desmopressiinitablettiannoksia 3 viikon ajan verrattuna plaseboon (kootut tiedot).

Muuttuja	Desmopressiini		Plasebo		Tilastollinen merkitsevyys
	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

Muuttuja	Desmopressiini		Plasebo		Tilastollinen merkitsevyys
	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	Lähtöarvo, keskiarvo	Keskiarvo 3 viikon hoidon aikana	
Ensimmäisen häiriintymättömän unijakson kesto (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	p < 0,0001

Lääkityksen keskeytti hättävien vaikutusten vuoksi 8 % potilaista desmopressiinin titraatiovaiheessa ja 2 % sitä seuraavassa kaksoissokkoviivassa (0,63 % desmopressiiniyryhmässä ja 1,45 % plaseboryhmässä).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna (kylmäkuivattu tabletti) 200, 400 ja 800 mikrogramman annoksina on 0,25 % (95 %:n luottamusväli 0,21–0,31 %). C_{max} oli 14 pg/ml, kun annos oli 200 mikrogrammaa, 30 pg/ml, kun annos oli 400 mikrogrammaa, ja 65 pg/ml, kun annos oli 800 mikrogrammaa. T_{max} saavutettiin 0,5–2 tunnin kuluttua annoksesta.

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu desmopressiiniresoribleteillä, mutta desmopressiinitabletilla imeytymisen nopeus ja määrä väheni 40 %.

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*. Desmopressiinilla tehdyt ihmisen maksan mikrosomin metaboliatutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkitsevää määrää desmopressiinia 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippuen AUC ja puoliintumisaika suurenevät munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä. Desmopressiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymisoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Sitruunahappo
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
HDPE-purkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tavallinen tai yksittäispakattu Al-OPA/Al/PVC/PE-läpipainopakkaus.
HDPE-purkki, jossa on polypropeenisoljiniin johon on integroitu kuivausaine.

Pakkauskoot

Läpipainopakkaus: 10, 30, 60, 90 ja 100 resoriblettiä.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 resoriblettiä.

HDPE-purkki: 30 ja 100 resoriblettiä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Desmopressin Orion 60 mikrog resoribletit: 40995
Desmopressin Orion 120 mikrog resoribletit: 40996
Desmopressin Orion 240 mikrog resoribletit: 40997

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin Orion 60 mikrog sublinguala resoribletter
Desmopressin Orion 120 mikrog sublinguala resoribletter
Desmopressin Orion 240 mikrog sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desmopressin Orion 60 mikrog: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 60 mikrog desmopressin.

Desmopressin Orion 120 mikrog: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 120 mikrog desmopressin.

Desmopressin Orion 240 mikrog: En sublingual resoriblett innehåller desmopressinacetat motsvarande 240 mikrog desmopressin.

Hjälpämne med känd effekt

En sublingual resoriblett innehåller 62 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual

Desmopressin Orion 60 mikrog: Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett, diameter ca 7 mm, med gravering I på ena sidan och slät på den andra sidan.

Desmopressin Orion 120 mikrog: Vit eller nästan vit, åttkantig, bikonvex tablett, diameter ca 7 mm, med gravering II på ena sidan och slät på den andra sidan.

Desmopressin Orion 240 mikrog: Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex tablett med gravering III på ena sidan och slät på den andra sidan. Tablettens storlek är ca 6 x 6 mm.

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. Om svar inte uppnåtts efter en månad, ska behandlingen avslutas och återupptagande av behandlingen övervägas om ett halvår.

Symtomatisk behandling av nokturi hos vuxna med nattlig polyuri, dvs. urinmängd som bildats under natten överstiger blåsans kapacitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänt

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 noga följas.

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

Dosering

Central diabetes insipidus – Vuxna, ungdomar och minst 5-åriga barn

Vid behandling av central diabetes insipidus är doseringen anpassad individuellt, men vanligen varierar dygnsdosen mellan 120 och 720 mikrogram. 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 – Ungdomar och minst 5-åriga barn

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.

Desmopressin Orion är avsett för upp till 3 månaders behandling. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov görs vanligen var tredje månad efter minst en veckas behandlingsuppehåll.

Nokturi – 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 kapacitet 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 ≥ 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 Orion är indicerad för central diabetes insipidus och primär nattlig enures (se avsnitt 4.1 och 5.1). Dosrekommendationer är desamma som för vuxna.

Administreringssätt

Sublingual användning. Desmopressin Orion tablett placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

Effekten av föda

Födointag kan försvaga intensiteten och varaktigheten av den antidiuretiska effekten vid låga doser av desmopressin (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Desmopressin Orion är kontraindicerad vid något av följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg)
- 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

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). Alla patienter och vid behov deras vårdgivare ska noggrant instrueras att ägna uppmärksamhet åt vätskerestriktion.

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).

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per sublingual resoriblett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 risk 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 sublinguala resoribletter innehållande desmopressin. En standardiserad måltid med 27 % fett minskade signifikant absorptionen av konventionella desmopressin tabletter (absorptions hastighet 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 desmopressin.

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/det nyfödda barnets hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Försiktighet bör iaktas när detta läkemedel 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 rekommenderade terapeutiska 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 påverka diuresen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desmopressin Orion 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.

Vuxna

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.

Pediatrisk population

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 %), humörsvägningar (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=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. Tabell över biverkningar hos vuxna.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyponatremi*			Uttorkning**, hypernatremi*
Psykiska störningar			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	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv			Muskelspasmer, myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom			

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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringen		Ödem, trötthet	Sjukdomskänsla*, bröstsmärta, influensaliknande symtom		
Undersökningar			Viktökning*, ökning av leverenzymmer, 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

Barn och ungdomar

Baserat 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 2. Tabell över biverkningar hos pediatrika patienter.

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremia*** *
Psykiska störningar		Affektlabilitet**, aggression***	Ångestsymtom, mardrömmar*, humörsvängningar****	Onormalt beteende, emotionella störningar, depression, hallucination, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*		Somnolens	Uppmärksamhetsstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper*
Blodkärl			Hypertension	

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum				Näsblod
Magtarmkanalen		Buksmärta*, illamående*, kräkningar*, diarré		
Hud och subkutan vävnad				Allergisk dermatit, utslag, svettning, urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället		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 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 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.

Andra särskilda populationer

Äldre patienter och patienter med natriumnivåer i serum 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av desmopressin 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: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02

Desmopressin Orion innehåller desmopressin som är en strukturanalog 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 pressoeffekt i kliniska doser. Desmopressin ökar reabsorption av vatten i njurar och därigenom koncentrerar urin samt minskar total uringmängd.

Kliniska studier med desmopressintabletter 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 ($p < 0,0001$).

Tabell 3. 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).

Variabel	Desmopressin		Placebo		Statistisk signifikans
	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 tablett) i doser på 200, 400 respektive 800 mikrogram är 0,25 % (KI 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 sublinguala resoribletter med desmopressin, men födointag tillsammans med desmopressintabletter minskar absorptionshastigheten och -graden med 40 %.

Distribution

Distributionen av desmopressin beskrivs bäst som en två-compartment 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 fraktion 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.

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 med primär nattlig enures. Ingen signifikant skillnad i förhållande till vuxna observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter 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

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Citronsyra
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisters: Inga särskilda förvaringsanvisningar
HDPE-burk: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdos- eller endosblisters av Al-OPA/Al/PVC/PE.
HDPE-burk och PP-lock med integrerat torkmedel.

Förpackningsstorlekar

Blisters: 10, 30, 60, 90 och 100 sublinguala resoribletter.
Endosblisters: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 sublinguala resoribletter.
HDPE-burk: 30 och 100 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Desmopressin Orion 60 mikrog sublinguala resoribletter: 40995
Desmopressin Orion 120 mikrog sublinguala resoribletter: 40996
Desmopressin Orion 240 mikrog sublinguala resoribletter: 40997

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.5.2024