

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desmopressin STADA 60 mikrogrammaa resoribletit  
Desmopressin STADA 120 mikrogrammaa resoribletit  
Desmopressin STADA 240 mikrogrammaa resoribletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Desmopressin Stada 60 mikrogrammaa

Yksi resoribletti sisältää 60 mikrogrammaa desmopressiinia (desmopressiinasetaattina).

#### Desmopressin Stada 120 mikrogrammaa

Yksi resoribletti sisältää 120 mikrogrammaa desmopressiinia (desmopressiinasetaattina).

#### Desmopressin Stada 240 mikrogrammaa

Yksi resoribletti sisältää 240 mikrogrammaa desmopressiinia (desmopressiinasetaattina).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi resoribletti sisältää 62 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

#### Desmopressin Stada 60 mikrogrammaa resoribletit

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Tabletin toisella puolella on kaiverrus ”I”, ja toiselta puolelta se on sileä. Halkaisija on 6,5 mm ja paksuus 2 mm.

#### Desmopressin Stada 120 mikrogrammaa resoribletit

Valkoinen tai lähes valkoinen, kahdeksankulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin toisella puolella on kaiverrus ”II”, ja toiselta puolelta se on sileä. Pituus/leveys on 6,5 mm ja paksuus 2 mm.

#### Desmopressin Stada 240 mikrogrammaa resoribletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, nelikulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin toisella puolella on kaiverrus ”III”, ja toiselta puolelta se on sileä. Pituus/leveys on 6 mm ja paksuus 2 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Desmopressiini aiheuttaa veden takaisinimeytymistä munuaisissa, mikä johtaa nesteen kertymiseen.

Siksi desmopressiinihoidon aikana on suositeltavaa:

- aloittaa hoito pienimmällä suositellulla annoksella
- lisätä annosta vähitellen ja varovaisesti (ylittämättä suositeltua enimmäisannosta)
- noudattaa nesteen saannin rajoituksia
- varmistaa, että annostelu lapsille tapahtuu aikuisen valvonnassa.

### Annostus

#### *Yleisesti*

Mikäli nesteretention/hyponatremian oireita (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, painonnousu, ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset ja kooma) esiintyy, pitää hoito keskeyttää niin pitkäksi aikaa, että potilas toipuu täysin.

Kun hoito aloitetaan uudelleen, pitää noudattaa tarkasti nesteen saannin rajoituksia ja seurata seerumin natriumpitoisuutta (ks. kohta 4.4). Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kaikissa tapauksissa annosmuutokset pitää tehdä asteittain siten, että jokaisen annostustason välillä on riittävän pitkä aika.

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

#### *Sentraalinen diabetes insipidus*

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

#### *Primaarinen yökastelu*

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

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi enintään 3 kuukautta kestäväen hoitojakson ajan. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen vähintään viikon lääkkeettömän tauon jälkeen.

#### *Nokturia aikuisilla*

Yöllinen runsasvirtsaisuus pitää diagnosoida seuraamalla virtsaamisaikoja ja virtsan määriä jokaisella virtsaamiskerralla vähintään 2 päivän ajan ennen hoidon aloittamista. Jos yöaikaan erittyvä virtsan määrä on rakon tilavuutta suurempi tai yli 1/3 vuorokaudessa muodostuvan virtsan määrästä, puhutaan yöllisestä runsasvirtsaisuudesta (yöllinen polyuria).

Suosittelava aloitusannos on 60 mikrog desmopressiinia kielen alle yöksi. Jos tällä annostuksella ei ole havaittu olevan vaikutusta, annostus voidaan nostaa 120 mikrog:aan kielen alle ja sitten 240 mikrog:aan kielen alle kunkin vaiheen kestäessä viikon. Nesteiden nauttimiselle asetettuja rajoituksia pitää noudattaa.

Plasman natriumpitoisuus pitää määrittää ennen hoidon aloittamista sekä 3 päivää aloituksen tai annoksen suurentamisen jälkeen ja muulloinkin hoidon aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan, ks. kohta 4.4.

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

#### *Erityisryhmät*

##### Iäkkäät

Hoitoa nokturiaan ei pidä aloittaa yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 4.3).

##### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Pediatriset potilaat

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu sentraalisen diabetes insipiduksen ja primaarisen yökastelun hoitoon lapsilla. Diabetes insipiduksen hoidossa annossuosituksot pediatrisille potilaille ovat samat kuin aikuisilla. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää primaarisen yökastelun hoitoon alle 5-vuotiailla lapsilla.

#### Antotapa

Desmopressin Stada on tarkoitettu kielen alle.

Tämä lääkevalmiste asetetaan kielen alle, jossa se liukenee sellaisenaan ilman vettä.

Kun hoidon indikaatio on primaarinen yökastelu tai nokturia, nesteen saantia pitää rajoittaa vähintään 1 tunti ennen ilta-annosta ja 8 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys desmopressiinille tai tämän lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle
- 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
- antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
- alle 5-vuotiaat potilaat, jos tätä lääkettä käytetään primaarisen yökastelun hoitoon
- yli 65-vuotiaat potilaat, jos tätä lääkettä käytetään primaarisen yökastelun tai nokturian hoitoon
- potilaat, jotka eivät pysty noudattamaan nesteen saannin rajoituksia

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

#### **Ennen hoidon aloittamista**

Eryteisesti lasten yökastelussa ja aikuisten nokturiassa on mahdolliset virtsarakon sulkiilihaksen orgaaniset poikkeavuudet suljettava pois ennen desmopressiinihoidon aloittamista.

Desmopressiinia pitää antaa varoen ja annostusta on tarvittaessa pienennettävä iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (sepelvaltimotauti, valtimoverenpainetauti) sekä potilailla, joilla on riski kallonsisäisen verenpaineen nousulle.

Desmopressiinia pitää antaa varoen ja annosta on tarvittaessa pienennettävä potilailla, joilla on astma, kystinen fibroosi, epilepsia, migreeni tai jokin tila, jolle on tunnusomaista neste- ja/tai elektrolyyttitasapainon häiriö.

Suurina annoksina, erityisesti diabetes insipiduksessa, desmopressiini voi joskus aiheuttaa lievää verenpaineen nousua, joka katoaa annoksen pienentyessä.

Kortikotropiinin puute ja kilpirauhasen vajaatoiminta pitää hoitaa ennen desmopressiinihoidon aloittamista ja hoitoa on jatkettava koko desmopressiinihoidon ajan vesimyrkytyksen välttämiseksi.

Yöllisen polyurian diagnosoimiseksi tulisi nokturiapotilaiden täyttää virtsaamispäiväkirjaa vähintään 2 päivän ajan ennen hoidon aloittamista virtsaamistiheyden ja virtsan määrän arvioimiseksi.

### ***Pediatriiset potilaat***

Lasten yökastelun terapeuttinen hoito alkaa yleensä elämäntapamuutoksilla ja yökasteluhälyttimen käytöllä. On tärkeää, että terveydenhuollon ammattilainen harkitsee näitä toimia ennen desmopressiinihoidon aloittamista.

Yökastelupotilaan tulisi ennen hoidon aloittamista kirjata virtsaamistiheydet ja juomisajat 48 tunnin ajalta sekä märkien öiden lukumäärä 7 päivän ajalta.

### **Hoidon seuranta**

#### ***Hyponatremia/vesimyrkytys***

Jos potilaalla on virtsankarkailua / virtsan pakkokarkailua, elimellinen syy tiheävirtsausuuteen tai yökasteluun (esim. eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu, virtsatieinfektiot, sappikivet/kasvaimet, polydipsia tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus), pitää ensisijaisesti puuttua vaivan varsinaiseen syhyyn.

Kun hoidon indikaatio on primaarinen yökastelu tai nokturia, nesteen saantia pitää rajoittaa vähintään 1 tunti ennen ilta-annosta ja 8 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaan painon seuranta suositellaan hoidon aloittamista tai annoksen nostamista seuraavina päivinä. Nopea ja merkittävä painonnousu voi olla merkki liiallisesta nesteen kertymisestä.

Ellei hoidon aikana noudateta nesteen saannin rajoittamista, seurauksena saattaa olla nesteretentio ja/tai hyponatremia (päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, nopea painonnousu ja vakavimmissa tapauksissa kouristukset ja kooma). Mikäli näitä oireita ilmenee lasten yökastelun ja aikuisten nokturian hoidon yhteydessä, pitää hoito keskeyttää ja ottaa veren ionogrammi natriumtasojen mittaamiseksi. Jos hoitoa jatketaan, nesteen saantia tulisi rajoittaa tiukemmin.

Potilaita tai tarvittaessa heidän huoltajiaan pitää huolellisesti ohjeistaa kiinnittämään huomiota nesteen saannin rajoittamiseen.

Hyponatremian riski on suurempi niillä potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joilla on pieni plasman natriumpitoisuus ja joilla on suuri vuorokausivirtsan määrä (yli 2,8 litrasta 3 litraan).

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

- samanaikainen käyttö sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan ADH:n erityksen häiriötä (SIADH). Tällaisia lääkkeitä ovat esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini.
- samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden (NSAID-valmisteet) kanssa.

### ***Lisäksi***

Desmopressiinihoito pitää lopettaa lasten yökastelussa ja aikuisten nokturiassa sellaisten väliaikaisten tilojen yhteydessä, joille on tunnusomaista neste- ja/tai elektrolyytitasapainon häiriö. Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi: infektioepisoodi, kuume, gastroenteriitti.

#### **Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus**

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

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 ADH-erityksen häiriötä, esim. trisykliset antidepressantit, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, klooripromatsiini ja karbamatsepiini sekä

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

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

Samanaikainen hoito diureettisilla aineilla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen loperamidihoito saattaa lisätä desmopressiinin pitoisuuden plasmassa 3-kertaiseksi, ja tämä saattaa lisätä nesteretention ja/tai hyponatremian riskiä. Myös muilla suolen toimintaa hidastavilla lääkkeillä voi olla samanlainen vaikutus, vaikka tätä ei olekaan tutkittu.

Samanaikainen dimetikonihoito saattaa vähentää desmopressiinin imeytymistä.

Ei ole todennäköistä, että desmopressiinilla olisi yhteisvaikutusta maksametaboliaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, sillä desmopressiinilla ei ole havaittu merkittävää maksametaboliaa *in vitro* -tutkimuksissa ihmisen mikrosomeissa. Yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

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

##### Raskaus

Tiedot rajoitetusta määrästä (n = 53) naisia, joiden diabetes insipidusta on hoidettu desmopressiinilla raskauden aikana, samoin kuin tiedot rajoitetusta 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.

Eläintutkimukset eivät anna mitään viitteitä suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä tätä lääkevalmistetta raskaana oleville naisille.

##### Imetys

Tulokset suurista desmopressiiniannoksista (300 mikrog intranasalisesti) saaneiden äitien rintamaidon analyyseistä ovat osoittaneet, että desmopressiini erittyy rintamaitoon, mutta lapseen mahdollisesti siirtyvä desmopressiinimäärä on pieni ja luultavasti pienempi kuin antidiureesin aiheuttamiseen tarvittava määrä. Desmopressiinin mahdollista kumuloitumista rintamaitoon toistuvien annosten jälkeen ei ole tutkittu.

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, ks. jäljempänä kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

##### *Aikuiset*

Päänsärky (12 %) oli yleisimmän raportoitu haittavaikutus. 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 asteniiana (0,06 %).

Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

#### *Pediatriset potilaat*

Päänsärky (1 %) oli yleisimmin raportoitu haittavaikutus. Harvinaisempia olivat psykiatriset häiriöt (tunnetilojen epävakaisuus (0,1 %), aggressiivisuus (0,1 %), ahdistuneisuus (0,05 %), mielialan vaihtelut (0,05 %) ja painajaisunet (0,05 %)), jotka yleensä poistuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen, sekä maha-suolikanavan häiriöt (vatsakipu (0,65 %), pahoinvointi (0,35 %), oksentelu (0,2 %) ja ripuli (0,15 %)).

Anafylaktisia reaktioita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta spontaaneja raportteja on saatu.

#### *Nokturia*

Desmopressiinin haittavaikutuksia on kuvattu kliinisissä tutkimuksissa nokturian vuoksi hoidetuilla potilailla, joihin kuuluvat myös 65 vuotta täyttäneet potilaat. Yhteensä noin 35 % potilaista koki haittavaikutuksia annoksen titrausvaiheen aikana. Suurin osa kliinisesti merkittävistä hyponatremioista (seerumin natrium < 130 mmol/l) esiintyi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 4.3). Hyponatremia ilmeni joko aivan hoidon alussa tai annoksen nostamisen aikana. Muut kuin hyponatremiaan liittyvät haittavaikutukset ovat pääasiassa lieviä. Pitkäaikaisen hoidon aikana 24 % potilaista koki haittavaikutuksia.

#### Taulukko haittavaikutuksista

##### *Aikuiset*

Alla oleva taulukko perustuu kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otetusta desmopressiinista 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 Taulukko haittavaikutuksista aikuisilla**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Immuunijärjestelmä</b>					Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyponatremia			Kuivuminen** Hypernatremia*
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Unettomuus	Sekavuustila*	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*	Huimaus*	Uneliaisuus Parestesia		Kouristukset* Astenia** Kooma*
<b>Silmät</b>			Näön heikkeneminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Pyörrytys*		
<b>Sydän</b>			Palpitaatiot		
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi* Vatsakipu*	Dyspepsia Ilmavaivat, turvotus ja venyminen		

		Ripuli Ummetus Oksentelu*			
<b>Iho ja ihonalaiskudos</b>			Hikoilu Kutina Ihottuma Nokkosihottuma	Allerginen ihottuma	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihasspasmit Myalgia		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Edeema Väsymys	Huonovointisuus* Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus		
<b>Tutkimukset</b>			Painonnousu* Maksaentsyymiarvojen nousu Hypokalemia		

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

\*\* Havaittu vain sentraalinen diabetes insipidus -käyttöaiheessa

### *Pediatriset potilaat*

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

**Taulukko 2 Taulukko haittavaikutuksista pediatrialla potilailla**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				Hyponatremia****
<b>Psykkiset häiriöt</b>		Tunnetilojen epävakaisuus** Aggressiivisuus***	Ahdistusoireet Painajaisunet**** Mielialan vaihtelut****	Poikkeava käytös Tunne-elämän häiriöt Masennus Aistiharhat Unettomuus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*		Uneliaisuus	Tarkkaavaisuushäiriöt Psykomotorinen hyperaktiivisuus Kouristukset*
<b>Verisuonisto</b>			Hypertensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				Nenäverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Vatsakipu* Pahoinvointi* Oksentelu* Ripuli		
<b>Iho ja ihonalaiskudos</b>				Ihottuma Allerginen ihottuma Hikoilu Nokkosihottuma

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsarakkoon ja -putkeen liittyvät oireet		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Perifeerinen edeema Väsymys	Ärtyneisyys	

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

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

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

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

### *Erityisryhmät*

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on pieni plasman natriumpitoisuus, saattaa olla suurentunut hyponatremian kehittymisen riski, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Desmopressiinin vakavin haittavaikutus on hyponatremia, joka saattaa aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, painon nousua, huimausta, sekavuutta, huonovointisuutta, pyörrytystä ja vaikeissa tapauksissa kouristuksia ja kooman. Mahdollisen hyponatremian aiheuttaja on odotettavissa oleva antidiureettinen vaikutus. Hyponatremia on ohimenevä ja lapsilla sen usein nähdään liittyvän päivittäisten rutiinien muutoksiin, jotka vaikuttavat nesteiden saantiin ja/tai hieneritykseen. Valtaosalla nokturian vuoksi hoidetuista aikuisista, joille kehittyi hyponatremia, plasman natriumpitoisuus oli pieni kolmen päivän annostelun jälkeen tai annoksen suurentamisen jälkeen.

Sekä aikuisilla että lapsilla erityistä huomiota tulisi kiinnittää kohdassa 4.4 mainittuihin varotoimiin.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Merkittävässä yliannostuksessa, johon liittyy suuri vesimyrkytyksen riski, tarvitaan erityisiä toimenpiteitä sairaalaympäristössä ja tarkkaa kliinistä ja biologista seuranta.

### *Toksisuus*

Desmopressiinin yliannostus pidentää vaikutuksen kestoa ja lisää nesteretention ja hyponatremian riskiä.

Yhdessä suuren nestemäärän kanssa otettuna vesimyrkytys on mahdollinen jopa tavanomaisilla annoksilla. Yhdessä nesteen kanssa nautittuna annokset 0,3 mikrog/kg laskimoon ja 2,4 mikrog/kg intranasaalisesti johtivat lapsilla ja aikuisilla hyponatremiaan ja kohtauksiin. 40 mikrog intranasaalinen annos 5 kuukauden ikäiselle lapselle ja 80 mikrog intranasaalinen annos 5 vuoden ikäiselle lapselle ei kuitenkaan aiheuttanut mitään oireita. Vastasyntyneelle annettu 4 mikrog parenteraalinen annos aiheutti oliguriaa ja painonnousua.

### *Oireet*

Desmopressiinin yliannostus lisää nesteretention riskiä. Nesteretention oireita ovat päänsärky, pahoinvointi, hyponatremia, hypo-osmolaliteetti, oliguria, keskushermostolama, kohtaukset, keuhkoedeema. Ks. myös kohta 4.8.



## Hoito

Vaikka hyponatremian hoidon tulee olla yksilöllistä, voidaan seuraavia yleisiä ohjeita antaa:

- Hyponatremia hoidetaan lopettamalla desmopressiinihoito ja aloittamalla nesterajoitus.
- Jos potilaalla on oireita, voidaan antaa isotonista tai hypertonista natriumkloridia infuusiona.
- Vaikeaa nesteretenttiota (kohtaukset ja tajuttomuus) hoidetaan furosemidilla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Desmopressin Stada sisältää desmopressiinia, joka on luonnollisen antidiureettisen hormonin, vasopressiinin, 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.

Luonnolliseen hormoniin verrattuna desmopressiinille on ominaista lisääntynyt ja pitkittynyt antidiureettinen vaikutus, kun taas sen vasopressiivinen vaikutus on selvästi vähentynyt. Desmopressiini toimii selektiivisenä vasopressiinin V2-reseptorin agonistina. Nämä reseptorit sijaitsevat pääasiassa munuaisen kokoojaputkien soluissa.

Suun kautta annettu 0,1–0,2 mg desmopressiinitablettiannos (vastaa 60 mikrogramman ja 120 mikrogramman kylmäkuivattuja tabletteja) saa aikaan noin 8 tuntia kestävästä antidiureettisen vaikutuksen. Vaikutuksen kestossa on merkittävää yksilökohtaista vaihtelua.

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 lisääntyi 64 % desmopressiiniryhmässä verrattuna 20 %:iin plaseboryhmässä ( $p < 0,0001$ ).
- ensimmäisen häiriintymättömän unijakson keskimääräinen kesto lisääntyi 2 tuntia desmopressiiniryhmässä verrattuna 31 minuuttiin plaseboryhmässä ( $p < 0,0001$ ).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti titraatiovaiheessa 8 % 448:sta desmopressiinihoitoa saaneesta potilaasta, ja 2 % 295 potilaasta sitä seuraavassa kaksoissokkoviivassa (0,63 % desmopressiinilla ja 1,45 % plasebolla).

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Samanaikaista ruoan nauttimista ei ole tutkittu desmopressiinia sisältävillä kylmäkuivatuilla tableteilla mutta desmopressiinitabletilla imeytymisen nopeus ja määrä väheni 40 %. Sekä yksilöiden sisäinen että yksilöiden välinen vaihtelu desmopressiinin hyötyosuudessa on kohtalaista tai suurta. Plasman desmopressiinipitoisuus kasvaa suhteessa annettuun annokseen.  $C_{max}$  oli 14 pg/ml, kun annos oli 200 mikrog, 30 pg/ml, kun annos oli 400 mikrog ja 65 pg/ml, kun annos oli 800 mikrog.  $T_{max}$  mitattiin 0,5–2 tunnin kuluttua annoksesta.

Desmopressiinin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus kielen alle annosteltuna on 0,25 % (0,21–0,31 %). Alla oleva taulukko kuvaa desmopressiinitablettien ja desmopressiinin kylmäkuivattujen tablettien samanarvoisuutta:

Desmopressiinasetaatti Tabletti	Desmopressiini vapaa emäs Kylmäkuivattu tabletti	Desmopressiini vapaa emäs Tabletti	Desmopressiinasetaatti Kylmäkuivattu tabletti
0,1 mg	60 µg	89 µg	Noin 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Noin 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Noin 270 µg*

\*laskettu vertailua varten

### *Jakautuminen*

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

Desmopressiini ei läpäise veri-aivoestettä.

### *Biotransformaatio*

Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että maksassa ei metaboloidu merkittävää määrää desmopressiinia. Siksi desmopressiini ei todennäköisesti metaboloidu ihmisen maksassa.

### *Eliminaatio*

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desmopressiinin farmakokineettisissä parametreissa ei ole viitteitä ei-lineaarisuudesta.

### Pediatriset potilaat

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

*In vitro* -tutkimukset ihmisen istukkaliuskamalleilla ovat osoittaneet, ettei desmopressiini läpäise istukkaa, kun sitä annetaan suositeltujen annosten mukaisina terapeuttisina pitoisuuksina.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Sitruunahappo (E 330)  
Kroskarmelloosinatrium (E 468)  
Magnesiumstearaatti (E 470b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

#### **6.4 Säilytys**

##### *Läpipainopakkaukset*

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

##### *HDPE-purkit*

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pahvikotelo, jossa on OPA/Al/PVC/PE-Al-läpipainopakkauksia tai yksittäispakattuja läpipainopakkauksia. Läpipainopakkauksissa on integroitu kuivausainekerros ja 10 tablettia jokaisessa läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot:

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

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

HDPE-purkit, joissa on PP-korkki integroidulla kuivausaineella. Purkit sisältävät 30 tai 100 resoriblettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

*60 mikrogrammaa:* 40760

*120 mikrogrammaa:* 40761

*240 mikrogrammaa:* 40762

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.7.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desmopressin STADA 60 mikrogram sublingual resoriblett  
Desmopressin STADA 120 mikrogram sublingual resoriblett  
Desmopressin STADA 240 mikrogram sublingual resoriblett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Desmopressin Stada 60 mikrogram

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

#### Desmopressin Stada 120 mikrogram

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

#### Desmopressin Stada 240 mikrogram

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

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje sublingual resoriblett innehåller 62 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett.

#### Desmopressin Stada 60 mikrogram sublingual resoriblett

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

#### Desmopressin Stada 120 mikrogram sublingual resoriblett

Vit eller nästan vit, åttakantig, bikonvex resoriblett märkt med "II" på ena sidan och slät på andra sidan, med längd/bredd 6,5 mm och tjocklek 2 mm.

#### Desmopressin Stada 240 mikrogram sublingual resoriblett

Vit eller nästan vit, fyrkantig, bikonvex resoriblett märkt med "III" på ena sidan och slät på andra sidan med längd/bredd 6 mm och tjocklek 2 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av central diabetes insipidus.
- Behandling av primär nattlig enures hos barn från 5 års ålder med normal förmåga att koncentrera urin.
- Symtomatisk behandling av nocturi hos vuxna under 65 år med nattlig polyuri, dvs. en nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Desmopressin orsakar återupptag av vatten i njurarna, vilket leder till vätskeretention. Därför bör man under behandling med desmopressin

- påbörja behandlingen med lägsta rekommenderade dos
- öka dosen gradvis och försiktigt (utan att överskrida den högsta rekommenderade dosen)
- följa begränsningarna för vätskeintaget
- säkerställa att administrering till barn sker under överinseende av en vuxen.

### Dosering

#### *Allmänt*

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

Strikta vätskerestriktioner är nödvändiga och natriumnivåerna i serum ska kontrolleras när behandlingen sedan återupptas (se avsnitt 4.4). Dosen kan behöva justeras.

Dosjusteringar ska alltid göras gradvis med en tillräcklig lång tid mellan varje dosnivå.

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

#### *Central diabetes insipidus*

Vuxna och barn: En lämplig initialdos är 60 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen. Doseringen anpassas sedan efter patientens svar. Klinisk erfarenhet har visat att dygnsdosen varierar mellan 120 mikrogram och 720 mikrogram sublinguallt. För flertalet patienter är underhållsdosen 60–120 mikrogram sublinguallt 3 gånger dagligen.

#### *Primär nattlig enures*

En lämplig initialdos är 120 mikrogram sublinguallt till natten. Dosen kan ökas upp till 240 mikrogram sublinguallt om den lägre dosen inte är tillräckligt effektiv. Vätskerestriktion ska iakttas. Detta läkemedel är avsett för en behandlingstid på upp till 3 månader. Bedömning av fortsatt behandlingsbehov ska bekräftas genom minst en veckas behandlingsuppehåll.

#### *Nocturi hos vuxna*

För att fastställa nattlig polyuri bör nocturipatienter under minst 2 dygn före behandlingsstart notera tid och volym för varje miktions i ett schema. En nattlig urinproduktion som överstiger funktionell blåskapacitet eller överstiger 1/3 av dygnsurinvolymen betraktas som nattlig polyuri.

Rekommenderad initialdos är 60 mikrogram desmopressin sublinguallt till natten. Om denna dos inte är tillräckligt effektiv kan dosen efter en vecka ökas till 120 mikrogram sublinguallt och därefter till 240 mikrogram sublinguallt genom dosökning veckovis. Vätskerestriktion ska iakttas.

Natrium i plasma bör mätas innan behandlingen påbörjas och även efter 3 dagars behandling.

Detsamma gäller vid eventuell ökning av dosen och vid andra tillfällen under behandlingen då behandlande läkare anser det vara nödvändigt, se avsnitt 4.4.

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

#### *Särskilda populationer*

##### Äldre

Behandling av nocturi ska inte initieras till patienter > 65 år (se avsnitt 4.3).

##### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosreduktion behövs hos patienter med mild nedsatt njurfunktion.

Desmopressin Stada är kontraindicerat hos patienter med måttlig och svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

### Nedsatt leverfunktion

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

### Pediatrisk population

Detta läkemedel är indicerat för central diabetes insipidus och primär nattlig enures hos barn. För diabetes insipidus är doseringsrekommendationerna för pediatrika patienter desamma som för vuxna. Detta läkemedel ska inte användas för primär nattlig enures hos barn under 5 år.

### Administreringssätt

Desmopressin Stada är avsett för sublingual användning.

Detta läkemedel placeras under tungan där den löses upp utan vatten.

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvälsdos till minst 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.4).

## **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot desmopressin eller mot något annat innehållsämne i läkemedlet
- habituell eller psykogent betingad polydipsi (dygnsurinvolym över 40 ml/kg/24 timmar)
- känd eller misstänkt hjärtinsufficiens och andra tillstånd som kräver behandling med diuretika
- måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance mindre än 50 ml/min)
- känd hyponatremi
- syndrom med störd ADH sekretion (SIADH)
- patienter under 5 år, om läkemedlet används för att behandla primär nattlig enures
- patienter äldre än 65 år, om läkemedlet används för att behandla primär nattlig enures eller nocturi
- patienter som inte kan respektera vätskerestriktioner

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Innan behandlingen påbörjas

Innan behandling med desmopressin påbörjas för indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna, ska organiska avvikelser i urinblåsan eller slutarmuskeln uteslutas.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och doseringen ska vid behov minskas hos äldre och patienter med kardiovaskulära sjukdomar (koronarsjukdom, arteriell hypertension) samt hos patienter med risk för intrakraniell hypertoni.

Desmopressin ska administreras med försiktighet och doseringen ska vid behov minskas hos patienter med astma, cystisk fibros, epilepsi, migrän eller tillstånd som kännetecknas av rubbningar i vätske- och/eller elektrolytbalansen.

Vid höga doser, särskilt vid diabetes insipidus, kan desmopressin ibland orsaka en lätt ökning av blodtrycket, som försvinner vid dosminskning.

Brist på kortikotropin och hypotyreos ska behandlas innan behandling med desmopressin påbörjas och behandlingen ska fortsätta under hela behandlingen med desmopressin för att undvika vattenförgiftning.

För patienter med nocturi bör en miktionsdagbok som utvärderar frekvens och volym av urineringar för att diagnostisera nattlig polyuri föras i minst 2 dygn innan behandlingen påbörjas.

### Pediatrisk population

Den terapeutiska behandlingen av nattlig enures hos barn börjar vanligtvis med livsstilsförändringar och sängvätningslarm. Det är viktigt att vårdpersonalen överväger dessa åtgärder innan behandling med desmopressin påbörjas.

För barn med monosymtomatisk nattlig enures ska frekvensen av urinering och vätskeintag under 48 timmar och antalet våta nätter under 7 dagar antecknas innan behandlingen påbörjas.

### **Uppföljning av behandlingen**

#### ***Hyponatremi/vattenförgiftning***

Hos patienter med trängningar/trängningsinkontinens, organiska orsaker till ökad miktionsfrekvens eller nocturi (t.ex. benign prostatahyperplasi, urinvägsinfektioner, gallstenar/tumörer, polydipsi eller dåligt inställd diabetes mellitus) ska den specifika orsaken till besvären primärt åtgärdas.

Vid behandling av primär nattlig enures och nocturi, ska vätskeintaget begränsas till minsta möjliga under perioden 1 timme före kvällsdos till minst 8 timmar efter administrering (se avsnitt 4.2).

Patientens vikt bör övervakas i några dagar efter att behandlingen påbörjats eller dosen ökats. En snabb och betydande viktökning kan vara ett tecken på överflödig vätskeretention.

Utan samtidig minskning av vätskeintaget kan behandlingen leda till vattenretention och/eller hyponatremi (huvudvärk, illamående/kräkningar, snabb viktökning och i allvarliga fall kramper och koma). Om sådana symtom uppstår vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna, ska behandlingen avbrytas och jonogram i blodet utföras för att mäta natriumnivåerna. Om behandlingen återupptas ska vätskeintaget vara striktare.

Alla patienter eller deras vårdgivare ska instrueras noggrant beträffande vätskerestriktion.

En ökad risk för hyponatremi föreligger, hos äldre och hos patienter med lågt natrium i plasma och patienter med en hög dygnsurinvolym (över 2,8 till 3 liter).

För att undvika hyponatremi måste försiktighet iakttas med särskild uppmärksamhet på vätskeretention och en frekvent kontroll av natrium i plasma vid följande tillstånd:

- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH), t.ex. tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin.
- samtidig behandling med NSAID-preparat.

#### ***Dessutom***

Vid indikationerna monosymtomatisk nattlig enures hos barn och nocturi hos vuxna ska behandlingen med desmopressin avslutas vid samtida tillstånd som förknippas med störningar i vätske- och/eller elektrolytbalansen, såsom infektionepisod, feber, gastroentrit.

#### **Hjälpämnen med känd effekt**

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

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

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

Substanser som är kända för att inducera störd ADH-sekretion, t.ex. tricykliska antidepressiva, SSRI, klorpromazin och karbamazepin, liksom antidiabetika av sulfonureidgruppen, särskilt klorpropamid, kan orsaka en additiv antidiuretisk effekt med ökad risk för vätskeretention, se avsnitt 4.4.

NSAID-preparat kan inducera vattenretention/hyponatremi, se avsnitt 4.4.

Samtidig behandling med diuretika är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Samtidig behandling med loperamid kan resultera i en trefaldig ökning av desmopressins plasmakoncentrationer, vilket kan leda till en ökad risk för vattenretention och/eller hyponatremi.



Andra läkemedel som orsakar en långsammare tarmpassage kan ha samma effekt. Detta har dock inte undersökts.

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts. *In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

##### Graviditet

Data från ett begränsat antal (n=53) gravida kvinnor som behandlats för diabetes insipidus, samt data från ett begränsat antal (n=54) gravida kvinnor med von Willebrands sjukdom, visar inga skadliga effekter av desmopressin på graviditeten eller fostrets/den nyföddes hälsa. Inga andra relevanta epidemiologiska data är tillgängliga.

Djurstudier påvisar varken direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Detta läkemedel bör ges med försiktighet vid graviditet.

##### Amning

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

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

Desmopressin Stada 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, se nedan under ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

##### *Vuxna*

Huvudvärk (12 %) var den mest rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar var hyponatremi (6 %), yrsel (3 %), hypertension (2 %) och gastrointestinala besvär (illamående (4 %), kräkningar (1 %), buksmärter (3 %), diarré (2 %) och förstoppning (1 %)). Mindre vanliga biverkningar var störningar i sömn och medvetande som förekommer som t.ex. insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Anafylaktiska reaktioner har inte observerats i kliniska studier, men spontana rapporter har erhållits.

##### *Pediatrisk population*

Huvudvärk (1 %) var den mest rapporterade biverkningen 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 (budsärta (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

### Nocturi

I kliniska studier har biverkningar av desmopressin beskrivits hos patienter, inklusive patienter i åldern 65 år eller äldre, som behandlats för nocturi. Totalt hade ungefär 35 % av patienterna biverkningar under titreringsfasen. Majoriteten av fallen av kliniskt signifikant hyponatremi (natrium i serum < 130 mmol/l) förekom hos patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 4.3). Hyponatremi förekom antingen genast i början av behandlingen eller under en dosökning. Andra biverkningar än hyponatremi var oftast lindriga. Under den långvariga behandlingsperioden hade 24 % av patienterna biverkningar.

### Tabell över biverkningar

#### Vuxna

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos vuxna vid behandling av nocturi (N=1557) kombinerat med rapporter efter marknadsföringen för alla indikationer för vuxna (inklusive central diabetes insipidus) presenteras i tabell 1. Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med 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**
Psykiatriska tillstånd			Insomni	Förvirrings-tillstånd*	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Yrsel*	Somnolens Parestesier		Kramper* Asteni** Koma*
Ögon			Synstörningar		
Öron och balansorgan			Vertigo*		
Hjärtat			Palpitationer		
Blodkärl		Hypertension	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné		
Magtarmkanalen		Illamående* Buksmärtor* Diarré Förstoppning Kräkningar*	Dyspepsi Flatulens Uppsvällighet och utspändhet		
Hud och subkutan vävnad			Svettning Pruritus Utslag Urtikaria	Allergisk dermatit	
Muskuloskeletal systemet och bindväv			Muskelpasmer Myalgi		
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom			
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Ödem Trötthet	Sjukdomskänsla* Bröstmärta Influensaliknande symtom		

administrerings- stället					
Undersökningar och provtagningar			Viktökning* Förhöjda leverenzymmer Hypokalemi		

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

\*\* Endast observerats vid central diabetes insipidus

### Pediatrisk population

Frekvensen av biverkningar rapporterade i kliniska studier med oralt desmopressin utförda hos barn och ungdomar vid behandling av primär nattlig enures (N=1923) presenteras i tabell 2. Biverkningar som observerats vid användning efter godkännande har tagits med i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

**Tabell 2 Tabell över biverkningar hos den pediatrika populationen**

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition				Hyponatremi****
Psykiatriska tillstånd		Affektlabilitet** Aggression***	Ångestsymtom Mardrömmar**** Humörsvägningar****	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				Utslag Allergisk dermatit Svettning Urtikaria
Njurar och urinvägar		Blås- och urinrörssymtom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifert ödem Trötthet	Irritation	

\*Hyponatremi kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar 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)

### Särskilda populationer

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen med desmopressin är hyponatremi som kan orsaka huvudvärk, buksmärta, illamående, kräkningar, viktökning, yrsel, förvirring, sjukdomskänsla, vertigo och i allvarliga fall kramper och koma. Orsaken till potentiell hyponatremi är den förväntade antidiuretiska effekten. Hyponatremi är reversibelt och hos barn uppträder det ofta i samband med förändringar i dagliga rutiner som påverkar vätskeintag och/eller svettning. Majoriteten av vuxna som behandlats för nocturi och som utvecklat hyponatremi uppvisade låga natriumnivåer i plasma efter 3 dagars dosering eller efter dosökning.

Särskild försiktighet ska iakttas hos både barn och vuxna, se avsnitt 4.4.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Betydande överdosering med hög risk för vattenförgiftning kräver särskilda åtgärder på sjukhus och noggrann klinisk och biologisk övervakning.

#### *Toxicitet*

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

Redan normaldoserna kan tillsammans med stort vätskeintag ge vattenintoxikation. Doser från 0,3 mikrogram/kg i.v. och 2,4 mikrogram/kg intranasalt har tillsammans med vätskeintag givit hyponatremi och kramper hos barn och vuxna. Emellertid gav 40 mikrogram intranasalt till ett 5 månader gammalt barn och 80 mikrogram intranasalt till ett 5 år gammalt barn inga symtom. 4 mikrogram parenteralt till nyfödd gav oliguri samt viktuppgång.

#### *Symtom*

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

#### *Behandling*

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

- Hyponatremi behandlas med avbrytande av desmopressinbehandlingen och vätskerestriktion.
- Om patienten har symtom kan infusion av isoton eller hyperton natriumklorid ges.
- Allvarlig vätskeretention (kramper och medvetslöshet) behandlas med furosemid.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, vasopressin och analoger, ATC-kod: H01BA02

Desmopressin Stada innehåller desmopressin, som är en strukturell analog till det naturliga antidiuretiska hormonet vasopressin.

Det skiljer sig därifrån genom att aminogruppen i cystein tagits bort och *L*-arginin ersatts med *D*-arginin. Detta resulterar i en betydligt förlängd verkningsduration och en total avsaknad av pressoreffekt i kliniskt aktuell dosering.

Jämfört med naturligt hormon karakteriseras desmopressin av ökad och förlängd antidiuretisk aktivitet, medan dess vasopressiva effekt är klart minskad. Desmopressin är en selektiv agonist av vasopressins V2-receptor. Dessa receptorer finns främst i cellerna i njurarnas samlingsrör. Oral administrering av 0,1 till 0,2 mg desmopressin tabletter (motsvarar 60 mikrogram och 120 mikrogram frystorkade tabletter) orsakar en antidiuretisk effekt som varar i ungefär 8 timmar med signifikanta individuella variationer.

Kliniska studier med desmopressintabletter vid behandling av nocturi visade följande:

- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder minskade med minst 50 % hos 39 % av patienterna i desmopressingruppen jämfört med 5 % i placebogruppern ( $p < 0,0001$ ).
- Det genomsnittliga antalet nocturiepisoder per natt 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 sömnepisoden ökade med 2 timmar i desmopressingruppen jämfört med 31 minuter i placebogruppern ( $p < 0,0001$ ).

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Samtidigt födointag har inte studerats med desmopressin frystorkad tablett, men födointag med desmopressin tablett minskar absorptions hastigheten och absorptionsgraden med 40 %. Desmopressin visar en måttlig till hög variation i biotillgänglighet, både inom och mellan individer.

Plasmakoncentrationerna av desmopressin ökar i proportion till den givna dosen och efter administrering av doser på 200, 400 och 800 mikrogram var  $C_{max}$  14, 30 respektive 65 pg/ml.  $T_{max}$  nåddes efter 0,5–2 timmar.

Den absoluta biotillgängligheten av desmopressin vid sublingual administrering är i genomsnitt 0,25 % (0,21 %–0,31 %). Tabellen nedan beskriver en likvärdighet mellan desmopressin tabletter och desmopressin frystorkade tabletter:

Desmopressinacetat Tablett	Desmopressin bas Frystorkad tablett	Desmopressin bas Tablett	Desmopressinacetat Frystorkad tablett
0,1 mg	60 µg	89 µg	Cirka 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Cirka 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Cirka 270 µg*

\*beräknat för jämförelse

### *Distribution*

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

Desmopressin passerar ej blod-hjärnbarriären.

### *Metabolism*

*In vitro*-studier med levermikrosomer från människa har visat att ingen signifikant mängd av desmopressin metaboliseras i levern. Det är därför inte troligt att desmopressin metaboliseras i levern hos människa.

### *Eliminering*

Totalt clearance av desmopressin har beräknats till 7,6 l/h. Terminal halveringstid av desmopressin beräknas till 2,8 timmar. Hos friska försökspersoner var fraktionen som utsöndras oförändrad 52 % (44 %-60 %).

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Pediatrik population

Populationsfarmakokinetiken för desmopressin tabletter har studerats hos barn med primär nattlig enures och ingen signifikant skillnad från vuxna upptäcktes.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, 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, vasopressin.

*In vitro*-analyser i humana kotyledonmodeller visade att transplacental transport av desmopressin saknas när det administreras i terapeutiska koncentrationer motsvarande rekommenderade doser.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Citronsyra (E330)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### *Blister*

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

#### *HDPE-burk*

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong innehållande OPA/Al/PVC/PE-Al standardblister eller endosblister med integrerat torkmedel med 10 resoribletter vardera.

Förpackningsstorlekar:

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

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sublinguala resoribletter (i perforerade endosblister)

HDPE-burkar med PP-lock med integrerat torkmedel innehållande 30 eller 100 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring**

Inga särskilda anvisningar.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

*60 mikrogram: 40760*  
*120 mikrogram: 40761*  
*240 mikrogram: 40762*

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

Datum för det första godkännandet:

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

18.7.2023