

1. LEGEMIDLETS NAVN

Desmopressin Newbury 60 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Newbury 120 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Newbury 240 mikrogram sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Desmopressin Newbury 60 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 60 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Newbury 120 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 120 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Desmopressin Newbury 240 mikrogram

Hver sublingvaltablett inneholder 240 mikrogram desmopressin (som desmopressinacetat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver sublingvaltablett inneholder 62 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Desmopressin Newbury 60 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, rund, bikonveks tablett merket med "I" på den ene siden og blank på den andre siden, 6,5 mm i diameter og 2 mm tykk.

Desmopressin Newbury 120 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, oktagonal, bikonveks tablett merket med "II" på den ene siden og blank på den andre siden, 6,5 mm lang/bred og 2 mm tykk.

Desmopressin Newbury 240 mikrogram sublingvaltablett

Hvit eller nesten hvit, kvadratisk, bikonveks tablett merket med "III" på den ene siden og blank på den andre siden, 6 mm lang/bred og 2 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av sentral diabetes insipidus.
- Behandling av nattlig enurese hos barn fra 5 års alder med normal evne til å konsentrere urin.
- Symptomatisk behandling av nokturni hos voksne under 65 år, forbundet med nattlig polyuri, dvs. nattlig urinproduksjon som overskrider funksjonell blærekapasitet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Desmopressin forårsaker reabsorpsjon av væske i nyrene med påfølgende væskeretensjon.

Følgelig, under desmopressinbehandling er det tilrådelig:

- å starte behandlingen med laveste anbefalte dosering
- å øke doseringen gradvis og forsiktig (uten å overskride maksimal anbefalt dosering)

- å overholde væskeinntaksrestriksjon
- å sikre at administrering hos barn foretas under tilsyn av en voksen

Dosering

Generelt

Ved tegn og symptomer på væskeretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper og koma) bør behandlingen avbrytes til pasienten er fullstendig restituert.

Når behandlingen gjenopptas, skal væskeinntaksrestriksjoner overholdes strengt og serumnivå av natrium overvåkes (se pkt. 4.4). Dosen må muligens justeres. I alle tilfeller skal en dosejustering foretas progressivt med tilstrekkelig tid mellom hvert dosenivå.

Dersom tilstrekkelig klinisk effekt ikke oppnås innen 4 uker med ukentlig dosetitrering, bør behandlingen seponeres.

Sentral diabetes insipidus

Voksne og barn: en passende startdose er 60 mikrogram sublingvalt 3 ganger daglig. Doseringen justeres deretter etter pasientens respons. Klinisk erfaring har vist at daglig dose varierer fra 120 mikrogram til 720 mikrogram sublingvalt. For de fleste pasienter er vedlikeholdsdosen 60-120 mikrogram sublingvalt 3 ganger daglig.

Primær nattlig enurese

En passende startdose er 120 mikrogram sublingvalt om kvelden. Dosen kan økes til 240 mikrogram sublingvalt hvis lavere dose ikke er tilstrekkelig effektiv. Væskerestriksjon skal følges. Dette legemidlet er tiltenkt en behandlingsperiode på opptil 3 måneder. Behov for videre behandling skal verifiseres etter avbrudd av administrering i minst én uke.

Nokturi hos voksne

For å fastslå nattlig polyuri skal nokturipasienter notere tidspunkt og volum av hver vannlating i minst 2 dager før oppstart av behandling. Nattlig urinproduksjon som overstiger funksjonell blærekapasitet eller overstiger 1/3 av døgnurinproduksjonen anses som nattlig polyuri.

Anbefalt startdose er 60 mikrogram desmopressin sublingvalt ved sengetid. Dersom dosen ikke er tilstrekkelig effektiv, kan den økes til 120 mikrogram og deretter til 240 mikrogram sublingvalt med ukentlige doseøkninger. Væskerestriksjon skal følges. Plasmanivå av natrium skal måles før behandlingsstart og 3 dager etter behandlingsstart. Det samme gjelder ved doseøkning og ellers under behandling når behandlende lege anser det nødvendig, se pkt. 4.4.

Dersom tilstrekkelig klinisk effekt ikke oppnås innen 4 uker med ukentlig dosetitrering, bør behandlingen seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Behandling av nokturi bør ikke innledes hos pasienter > 65 år (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon.

Desmopressin Newbury er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet er indisert ved sentral diabetes insipidus og primær nattlig enurese hos barn. Ved diabetes insipidus er doseringsanbefalingene de samme for pediatriske pasienter og voksne. Dette legemidlet skal ikke brukes ved primær nattlig enurese hos barn under 5 år.

Administrasjonsmåte

Desmopressin Newbury er til sublingval bruk.

Dette legemidlet skal legges under tungen hvor det løses opp uten vann.

Effekt av mat

Desmopressin Newbury bør alltid tas ved samme tid i forhold til matinntak, fordi mat reduserer absorpsjonen og kan derfor påvirke effekten av desmopressin, se pkt. 4.5.

Ved behandling av primær nattlig enurese og nokturi skal væskeinntaket reduseres til et minimum fra 1 time før administrering av kveldsdosen til minst 8 timer etter administrering (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor desmopressin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Vedvarende eller psykogen polydipsi (døgnurinproduksjon som overstiger 40 ml/kg)
- Kjent eller mistenkt hjertesvikt og andre tilstander som krever behandling med diuretika
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/minutt)
- Kjent hyponatremi
- Syndrom med forstyrrelser i sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
- Pasienter under 5 år, dersom legemidlet brukes til behandling av primær nattlig enurese.
- Pasienter over 65 år, dersom legemidlet brukes til behandling av primær nattlig enurese eller nokturi.
- Pasienter som ikke kan overholde væskerestriksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstart av behandling

Før oppstart av behandling med desmopressin ved indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturi hos voksne, skal organisk blære-sfinkteranomali utelukkes.

Desmopressin skal brukes med forsiktighet og doseringen reduseres ved behov, hos eldre personer og pasienter med kardiovaskulær sykdom (koronarsvikt, arteriehypertensjon), samt hos pasienter med risiko for intrakraniell hypertensjon.

Desmopressin skal brukes med forsiktighet og dosen reduseres ved behov, hos pasienter med astma, cystisk fibrose, epilepsi, migrene eller tilstander med væske- og/eller elektrolyttforstyrrelser.

I høye doser, spesielt ved diabetes insipidus, kan desmopressin av og til forårsake en liten blodtrykksøkning, som opphører ved dosereduksjon.

Eventuell kortikotrop eller tyreoid svikt må korrigeres før oppstart av behandling med desmopressin og under behandlingen, for å unngå forekomst av vannintoksikasjon.

For å diagnostisere nattlig polyuri hos pasienter med nokturi, bør det føres en dagbok som evaluerer vannlatingsfrekvens og -volum i minst 2 dager før oppstart av behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Terapeutisk behandling av nattlig enurese hos barn starter vanligvis med livsstiltak og sengevætingsalarm om natten. Det er viktig at helsepersonell vurderer disse tiltakene før oppstart med desmopressin.

Hos barn med isolert nattlig enurese skal pasienten før behandlingsstart registrere vannlatingsfrekvens og tidspunkter for væskeinntak i 48 timer, og antall netter med sengevæting i 7 dager.

Behandlingsovervåking

Hyponatremi/vannintoksikasjon

Hos pasienter med urgeinkontinens, organiske årsaker til økt vannlatingsfrekvens eller nokturni (f.eks. benign prostatahyperplasi, urinveisinfeksjon, gallestein/-tumorer, polydipsi eller maladaptiv diabetes mellitus), skal primært den spesifikke årsaken til problemet håndteres.

Ved behandling av primær nattlig enurese og nokturni skal væskeinntaket reduseres til et minimum fra 1 time før administrering av kveldsdosen til minst 8 timer etter administrering (se pkt. 4.2).

Overvåking av pasientens vekt anbefales i dagene etter behandlingsstart eller doseøkning. Rask og signifikant vektøkning kan være et tegn på for stor væskeretensjon.

Behandling uten samtidig reduksjon i væskeinntak kan føre til væskeretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/oppkast, rask vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper og koma). Dersom slike symptomer oppstår ved indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturni hos voksne, skal behandlingen avbrytes og natriumnivået måles ved hjelp av et blodionogram. Dersom behandlingen gjenopptas skal væskerestriksjonen være strengere.

Alle pasienter eller deres foresatte skal instrueres nøye om væskerestriksjon.

Det er økt risiko for hyponatremi hos eldre, hos pasienter med lavt plasmanivå av natrium og hos pasienter med høyt døgurnivolum (over 2,8 til 3 liter).

For å unngå hyponatremi skal det utvises spesiell forsiktighet med væskerestriksjon og hyppig overvåking av plasmanivå av natrium ved følgende tilstander:

- samtidig behandling med legemidler som induserer forstyrrelser i ADH-sekresjon (SIADH), slik som trisykliske antidepressiva, SSRIs, klorpromazin og karbamazepin
- samtidig behandling med NSAIDs

I tillegg

Ved indikasjonene isolert nattlig enurese hos barn og nokturni hos voksne, skal behandling med desmopressin seponeres ved forekomst av tilstander med væske- og/eller elektrolyttforstyrrelser, slik som infeksjonstilfeller, feber og gastroenteritt.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Desmopressin Newbury inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver sublingvaltablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Substanser som induserer forstyrrelser i ADH-sekresjon, f.eks. trisykliske antidepressiva, SSRIs, klorpromazin og karbamazepin, samt antidiabetika i sulfonylureagruppen, spesielt klorpropamid, kan forårsake en additiv antidiuretisk effekt med økt risiko for væskeretensjon, se pkt. 4.4.

NSAIDs kan indusere væskeretensjon/hyponatremi, se pkt. 4.4.

Samtidig behandling med diuretika er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med loperamid kan føre til 3 ganger økning i desmopressins plasmakonsentrasjon, noe som kan føre til økt risiko for væskeretensjon og/eller hyponatremi. Andre legemidler som forsinker intestinal transitid kan ha samme effekt, men dette har ikke blitt undersøkt.

Samtidig behandling med dimetikon kan resultere i redusert absorpsjon av desmopressin.

Det er lite sannsynlig at desmopressin vil interagere med legemidler som påvirker levermetabolisme, da desmopressin ikke har vist signifikant levermetabolisme i *in vitro*-studier med humane mikrosomer. Det har imidlertid ikke blitt utført formelle interaksjonsstudier *in vivo*.

Samtidig matinntak er ikke studert med desmopressin sublingvale tabletter. Et standardisert måltid som inneholder 27 % fett, tatt samtidig med eller 1,5 timer før desmopressintablett reduserte absorpsjonshastigheten av desmopressin med 40 %. Ingen signifikant effekt ble observert med hensyn til farmakodynamikk (urinproduksjon eller osmolalitet). Det kan ikke utelukkes at noen pasienter kan oppleve redusert antidiuretisk effekt ved samtidig matinntak.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Fertilitetsstudier har ikke blitt utført. *In vitro*-analyse av kotyledonmodeller viste at desmopressin ikke passerer placenta ved en terapeutisk konsentrasjon tilsvarende anbefalt dose.

Graviditet

Tilgjengelige data fra et begrenset antall (n = 53) gravide kvinner med diabetes insipidus, samt data fra et begrenset antall (n = 54) gravide kvinner med von Willebrands sykdom, viser ingen bivirkninger av desmopressin på svangerskapsforløp eller helsen til fostre/nyfødte. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet under graviditet.

Amming

Resultater fra analyser av morsmelk fra mødre som fikk høye doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt), viser at desmopressin går over i morsmelk, men at mengden av desmopressin som kan overføres til barnet er liten og sannsynligvis mindre enn mengden som skal til for å påvirke diurese. Det har ikke blitt undersøkt om desmopressin akkumuleres i morsmelk ved gjentatt dosering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Desmopressin Newbury har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi, se nedenfor under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

Voksne

Hodepine (12 %) var den hyppigst rapporterte bivirkningen. Andre vanlige bivirkninger var hyponatremi (6 %), svimmelhet (3 %), hypertensjon (2 %) og gastrointestinale sykdommer (kvalme (4 %), oppkast (1 %), abdominalsmerter (3 %), diaré (2 %) og forstoppelse (1 %)). Mindre vanlig var påvirkning av søvnrytme/bevissthetsnivå i form av f.eks. insomni (0,96 %), somnolens (0,4 %) eller asteni (0,06 %).

Anafylaktiske reaksjoner har ikke blitt observert i kliniske studier, men spontanrapporter er mottatt.

Pediatrisk populasjon

Hodepine (1 %) var den hyppigst rapporterte bivirkningen. Mindre vanlig var psykiatriske lidelser (affektlabilitet (0,1 %), aggresjon (0,1 %), angst (0,05 %), humørsvingninger (0,05 %), mareritt (0,05 %)) som vanligvis avtok etter opphør av behandling, samt gastrointestinale sykdommer (abdominalsmerter (0,65 %), kvalme (0,35 %), oppkast (0,2 %) og diaré (0,15 %)).

Anafylaktiske reaksjoner har ikke blitt observert i kliniske studier, men spontanrapporter er mottatt.

Nokturi

Bivirkninger av desmopressin har blitt beskrevet hos pasienter, inkludert populasjonen på 65 år og eldre, behandlet for nokturi i kliniske studier. Total fikk ca. 35 % av pasientene bivirkninger i titreringsfasen. De fleste tilfellene av klinisk signifikant hyponatremi (serumnatrium < 130 mmol/l) forekom hos pasienter som var 65 år eller eldre (se pkt. 4.3). Hyponatremi oppsto tidlig etter behandlingsstart eller ved doseøkning. Andre bivirkninger enn hyponatremi forekom stort sett i liten grad. I langtidsbehandlingsperioden fikk 24 % av pasientene bivirkninger.

Bivirkningstabell

Voksne

Frekvensen av bivirkninger rapportert i kliniske studier med oral desmopressin utført hos voksne ved behandling av nokturi (N = 1557) samt i rapporter etter markedsføring for alle indikasjoner hos voksne (inkludert sentral diabetes insipidus), er presentert i tabell 1. Bivirkninger etter markedsføring er presentert i kolonnen med frekvens "Ikke kjent".

Tabell 1 Bivirkningstabell for voksne

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon
Soffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypонатremi			Dehydrering** Hypernatremi**
Psykiatriske lidelser			Insomni	Forvirrings-tilstand*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	Svimmelhet*	Somnolens Parestesi		Kramper* Asteni** Koma*
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo*		
Hjertesykdommer			Palpitasjon		
Karsykdommer		Hyper-tensjon	Ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme* Abdominal-smerte* Diaré Forstop-pelse Oppkast*	Dyspepsi Flatulens, oppblåsthet og distensjon		
Hud- og underhudssykdommer			Svette Pruritus Utslett Urtikaria	Allergisk dermatitt	
Sykdommer i muskler, bindevev			Muskelspasmer Myalgi		

og skjelett					
Sykdommer i nyre og urinveier		Ubehag i blære og urinrør			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem Fatigue	Kvalme* Brystsmerte Influensa-liknende symptomer		
Undersøkelser			Vektøkning* Økte lever- enzymer Hypokalemi		

* Hyponatremi kan forårsake hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, vertigo og i alvorlige tilfeller kramper og koma

** Kun observert ved sentral diabetes insipidus

Pediatrik populasjon

Frekvensen av bivirkninger rapportert i kliniske studier med oral desmopressin utført hos barn og ungdom ved behandling av primær nattlig enurese (N = 1923) er presentert i tabell 2. Bivirkninger etter markedsføring er presentert i kolonnen med frekvens "Ikke kjent".

Tabell 2 Bivirkningstabell for pediatrik populasjon

Organklasser	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon
Soffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyponatremi****
Psykiatriske lidelser		Affektlabilitet** Aggresjon***	Angstsymptomer Mareritt**** Humørsvingninger****	Unormal atferd Emosjonelle forstyrrelser Depresjon Hallusinasjoner Insomni
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*		Somnolens	Oppmerksomhetsforstyrrelse Psykomotorisk hyperaktivitet Kramper*
Karsykdommer			Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerte* Kvalme* Oppkast* Diaré		
Hud- og underhudssykdommer				Utslett Allergisk

				dermatitt Svetteing Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Ubehag i blære og urinrør		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem Fatigue	Irritasjon	

* Hyponatremi kan forårsake hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast og i alvorlige tilfeller kramper og koma

** Rapportert etter markedsføring, samme frekvens hos barn og ungdom (< 18 år)

*** Rapportert etter markedsføring, nesten utelukkende hos barn og ungdom (< 18 år)

**** Rapportert etter markedsføring, hovedsakelig hos barn (< 12 år)

Spesiell populasjon

Eldre pasienter og pasienter med lavt plasmanivå av natrium kan ha økt risiko for utvikling av hyponatremi, se pkt. 4.2 og 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Den alvorligste bivirkningen av desmopressin er hyponatremi, som kan forårsake hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, vertigo og i alvorlige tilfeller kramper og koma. Årsaken til mulig hyponatremi er den forventede antidiuretiske effekten. Hyponatremi er reversibelt, og hos barn oppstår det ofte i forbindelse med endringer i daglige rutiner som påvirker væskeinntak og/eller svetting. De fleste voksne behandlet for nokturni som utviklet hyponatremi, hadde lavt plasmanivå av natrium etter 3 dagers dosering eller etter doseøkning. Spesiell forsiktighet skal utvises hos både barn og voksne, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En massiv overdosering med stor risiko for vannintoksikasjon krever spesifikke tiltak med sykehusinnleggelse og grundig klinisk og biologisk overvåking.

Toksisitet

Overdosering med desmopressin fører til forlenget virketid med økt risiko for væskeretensjon og hyponatremi.

Selv normale doser kan sammen med stort væskeinntak føre til vannintoksikasjon. Doser fra 0,3 mikrogram/kg intravenøst og 2,4 mikrogram/kg intranasalt, sammen med væskeinntak, har ført til hyponatremi og kramper hos barn og voksne. Imidlertid ga 40 mikrogram gitt intranasalt til et barn på 5 måneder og 80 mikrogram gitt intranasalt til en 5-åring ingen symptomer. Fire mikrogram gitt parenteralt til en nyfødt ga oliguri og vektøkning.

Symptomer

Overdosering med desmopressin fører til økt risiko for væskeretensjon med symptomer som hodepine, kvalme, hyponatremi, hypoosmolalitet, oliguri, CNS-depresjon, kramper og lungeødem. Se også pkt. 4.8.

Behandling

Selv om behandling av hyponatremi skal individualiseres, kan følgende generelle anbefalinger gis:

- Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen, samt væskerestriksjon.
- Dersom pasienten har symptomer, kan en isoton eller hyperton natriumkloridinfusjon gis.
- Alvorlig væskeretensjon (kramper og tap av bevissthet) behandles med furosemid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, vasopressin og analoger, ATC-kode: H01B A02

Desmopressin Newbury inneholder desmopressin, en strukturell analog av det naturlige antidiuretiske hormonet vasopressin.

Det skiller seg fra dette ved at aminogruppen i cystein er fjernet og *L*-arginin er erstattet med *D*-arginin. Dette resulterer i signifikant forlenget virketid og totalt fravær av pressoreffekt ved klinisk dosering.

Sammenlignet med det naturlige hormonet har desmopressin økt og forlenget antidiuretisk aktivitet, mens vasopressoraktiviteten er svært redusert. Desmopressin virker som en selektiv agonist på vasopressin V2-reseptorer, som hovedsakelig finnes i nyrenes samlerørceller.

Oral administrering av en dose på 0,1 til 0,2 mg desmopressin tablett (tilsvarende 60 mikrogram og 120 mikrogram smeltetablett) gir en antidiuretisk effekt som varer i ca. 8 timer med signifikant interindividuell variasjon.

Kliniske studier med desmopressintabletter ved behandling av nokturni viste følgende:

- Gjennomsnittlig antall nokturniepisoder ble redusert med minst 50 % hos 39 % av pasientene i desmopressingruppen sammenlignet med 5 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Gjennomsnittlig antall nokturniepisoder per natt ble redusert med 44 % i desmopressingruppen sammenlignet med 15 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Median varighet av første uforstyrrede søvnperiode økte med 64 % i desmopressingruppen sammenlignet med 20 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Median varighet av første uforstyrrede søvnperiode økte med 2 timer i desmopressingruppen sammenlignet med 31 minutter i placebogruppen ($p < 0,0001$).

På grunn av bivirkninger seponerte 8 % av de 448 pasientene på desmopressin behandlingen i titreringsfasen, og 2 % av de 295 pasientene seponerte i den dobbeltblindede perioden (0,63 % på desmopressin og 1,45 % på placebo).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Samtidig matinntak har ikke blitt undersøkt med desmopressin smeltetablett, men matinntak sammen med desmopressin tablett reduserer absorpsjonshastighet og -grad med 40 %. Desmopressin viser moderat til stor variasjon i biotilgjengelighet, både intra- og interindividuell. Plasmakonsentrasjonen av desmopressin øker proporsjonalt med gitt dose, og etter administrering av doser på 200, 400 og 800 mikrogram var $C_{\max}$ henholdsvis 14, 30 og 65 pg/ml. $T_{\max}$ ble nådd etter 0,5-2 timer.

Absolutt biotilgjengelighet av desmopressin ved sublingval administrering er i gjennomsnitt 0,25 % (0,21-0,31 %). Tabellen nedenfor viser ekvivalens mellom desmopressin tabletter og smeltetabletter:

Desmopressinacetat tablett	Desmopressin base smeltetablett	Desmopressin base tablett	Desmopressinacetat smeltetablett
0,1 mg	60 mikrog	89 mikrog	Ca. 67 mikrog*
0,2 mg	120 mikrog	178 mikrog	Ca. 135 mikrog*
0,4 mg	240 mikrog	356 mikrog	Ca. 270 mikrog*

*beregnet for å sammenligne

Distribusjon

Distribusjon av desmopressin beskrives best med en to-kompartimentmodell med et distribusjonsvolum i eliminasjonsfasen på 0,3-0,5 liter/kg. Desmopressin passerer ikke blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon

In vitro-studier med humane levermikrosomer har vist at ingen signifikant mengde av desmopressin metaboliseres i lever. Det er derfor lite sannsynlig at desmopressin metaboliseres i lever hos mennesker.

Eliminasjon

Totalclearance av desmopressin er beregnet til 7,6 liter/time. Terminal halveringstid er anslått til 2,8 timer. Hos friske forsøkspersoner utskilles 52 % (44-60 %) av administrert mengde desmopressin uendret i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Det er ingen indikasjoner på ikke-linearitet for noen av desmopressins farmakokinetiske parametre.

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetikken for desmopressin tabletter har blitt undersøkt hos barn med primær nattlig enurese, og ingen signifikant forskjell fra voksne ble påvist.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tilgjengelige studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført da desmopressin er nært beslektet med det naturlig forekommende peptidhormonet vasopressin.

In vitro-analyse av humane kotyledonmodeller viste ingen placentaoverføring av desmopressin administrert i terapeutiske konsentrasjoner tilsvarende anbefalte doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Sitronsyre (E 330)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For blisterpakning

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

For HDPE-boks

Oppbevares i originalpakningen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske inneholdende OPA/Al/PVC/PE-Al standard blisterpakninger eller endoseblisterpakninger med integrert tørkemiddellag med 10 tabletter i hver.

Pakningsstørrelser:

10, 20, 30, 50, 60, 90 eller 100 sublingvaltabletter (i blisterpakninger)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sublingvaltabletter (i perforerte endoseblisterpakninger)

HDPE-bokser med PP-lokk med integrert tørkemiddel inneholdende 30 eller 100 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60 mikrogram: 22-14661

120 mikrogram: 22-14659

240 mikrogram: 22-14660

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

27.09.2024