

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Desmopressin Sandoz 60 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Sandoz 120 mikrogram sublingvaltabletter
Desmopressin Sandoz 240 mikrogram sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Desmopressin Sandoz 60 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 67 mikrogram desmopressinacetat tilsvarende 60 mikrogram desmopressin.

Desmopressin Sandoz 120 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 133 mikrogram desmopressinacetat tilsvarende 120 mikrogram desmopressin.

Desmopressin Sandoz 240 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 267 mikrogram desmopressinacetat tilsvarende 240 mikrogram desmopressin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Desmopressin Sandoz 60 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 65,23 mg laktose (som monohydrat).

Desmopressin Sandoz 120 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 65,18 mg laktose (som monohydrat).

Desmopressin Sandoz 240 mikrogram sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 65,08 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Desmopressin Sandoz 60 mikrogram sublingvaltabletter

Hvit eller nesten hvit, rund tablett, avrundet på over- og undersiden, preget med "I" på den ene siden og glatt på den andre siden, med 6,5 mm lengde og 2 mm tykkelse.

Desmopressin Sandoz 120 mikrogram sublingvaltabletter

Hvit eller nesten hvit, åttekantet tablett, avrundet på over- og undersiden, preget med "II" på den ene siden og glatt på den andre siden, med 6,5 mm lengde og 2 mm tykkelse.

Desmopressin Sandoz 240 mikrogram sublingvaltabletter

Hvit eller nesten hvit, firkantet tablett, avrundet på over- og undersiden, preget med "III" på den ene siden og glatt på den andre siden, med 6,5 mm lengde og 2 mm tykkelse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Desmopressin Sandoz er indisert til:

- Behandling av sentral diabetes insipidus.
- Behandling av primær nattlig enurese hos pasienter fra 5 år med normal evne til å konsentrere urin.
- Symptomatisk behandling av nokturni hos voksne assosiert med nattlig polyuri.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Generelt

Ved tegn eller symptomer på væskeretensjon og/eller hyponatremi (hodepine, kvalme/brekninger, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper og koma), bør behandlingen avbrytes inntil pasienten er fullstendig restituert. Når behandlingen gjenopptas, skal streng overholdelse av væskeinntaksrestriksjoner opprettholdes og natriumnivået i serum overvåkes (se pkt. 4.4). I alle tilfeller bør en dosejustering foretas progressivt med hensyn til en tilstrekkelig periode mellom hvert dosenivå.

Dersom ønsket klinisk effekt ikke nås innen 4 ukers behandling med passende dosetitrering, bør behandlingen seponeres.

Sentral diabetes insipidus

Startdosen hos voksne og barn er 60 mikrogram tre ganger daglig. Deretter bør doseringsregimet justeres i henhold til pasientens respons. Klinisk erfaring har vist at den daglige dosen varierer mellom 120 mikrogram og 720 mikrogram. For de fleste pasienter er vedlikeholdsdosen 60-120 mikrogram tre ganger daglig.

Primær nattlig enurese

Anbefalt startdose er 120 mikrogram ved sengetid. Dosen kan økes til 240 mikrogram hvis den lavere dosen er utilstrekkelig. Væskerestriksjon skal følges og kontrolleres. Behandlingsperioden med desmopressin er alltid 3 måneder. En behandlingsfri periode på minst én uke bør igangsettes hver tredje måned for å vurdere om videre behandling er nødvendig.

Nokturni

For å diagnostisere nattlig polyuri bør urinens frekvens og volum måles i minst 48 timer. Nattlig polyuri som overstiger funksjonell blærekapasitet eller er mer enn en tredjedel av døgnurinproduksjonen, anses som nattlig polyuri.

Anbefalt startdose er 60 mikrogram ved sengetid. Hvis effekten ikke er tilstrekkelig, kan dosen økes ukentlig til 120 mikrogram og deretter til 240 mikrogram. Væskerestriksjon skal følges og kontrolleres.

Eldre

På grunn av økt risiko for hyponatremi bør Desmopressin Sandoz brukes med ekstrem forsiktighet hos eldre pasienter. Dersom det avgjøres at behandling skal igangsettes, bør natriumnivået i serum fastslås før behandlingen startes. Ved hyponatremi bør behandlingen med Desmopressin Sandoz ikke startes (se også pkt. 4.3). Behandlingen kan startes ved normalt natriumnivå i serum, og natriumnivået i serum bør overvåkes tre dager etter behandlingsstart og ved hver doseøkning. Det bør også overvåkes på andre tidspunkter under behandlingen hvis det anses nødvendig av legen.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet plasseres sublingvalt der det oppløses uten væske.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Habituell eller psykogent betinget polydipsi (som fører til et døgnurinvolum over 40 ml/kg)
- Hjertesvikt eller andre tilstander som krever behandling med diuretika
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min)
- Kjent hyponatremi
- SIADH – en tilstand med uforholdsmessig høy ADH-sekresjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Ved behandling av nattlig enurese og nokturni, bør væskeinntaket begrenses til minst mulig fra 1 time før sengetid til påfølgende morgen, og i alle tilfeller minst 8 timer etter administrering. Behandling uten samtidig reduksjon i væskeinntak kan føre til væskeretensjon og/eller hyponatremi med eller uten varselsymptomer (hodepine, kvalme/oppkast, vektøkning og i alvorlige tilfeller kramper og koma). Hjerneødem er rapportert i sjeldne tilfeller hos barn og ungdom behandlet med desmopressinacetat mot nattlig enurese.

Alle pasienter, og eventuelt deres foresatte, skal instrueres til å følge væskerestriksjonene nøye.

Væskeretensjon kan enkelt overvåkes ved å veie pasienten eller ved å bestemme natrium i plasma eller osmolalitet.

Forholdsregler

Alvorlig blæredysfunksjon og blæreobstruksjon bør vurderes før initiering av behandling. Hos pasienter med urge-inkontinens, organiske årsaker til økt miksjonshyppighet og nokturni (f.eks. benign prostatahyperplasi (BPH), urinveisinfeksjon, blæresteiner/tumorer, blæresfinkterlidelser), polydipsi og utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus, bør den spesifikke årsaken til problemene bli behandlet først, eller utelukkes.

Eldre og pasienter med serumnatriumnivå nær nedre normalgrense har økt risiko for hyponatremi. Hvis sykdommen utvikler seg med væske- og/eller elektrolyttubalanse, bør behandlingen med desmopressin avbrytes (f.eks. ved systemiske infeksjoner, feber eller gastroenteritt).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risiko for økt intrakranielt trykk.

Desmopressin bør administreres med forsiktighet og dosen om nødvendig reduseres hos pasienter med kardiovaskulære svekkelser eller hos pasienter som lider av astma, cystisk fibrose, epilepsi, migrene eller tilstander som kjennetegnes av væskeforstyrrelser og/eller elektrolyttubalanse.

Forholdsregler for å unngå hyponatremi, som væskerestriksjon og hyppigere måling av serumnatrium må tas når desmopressin brukes samtidig med legemidler som kan forårsake SIADH, f.eks. trisykliske antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), klorpromazin, karbamazepin, antidiabetika som tilhører sulfonylurea-stoffene, eller når det brukes samtidig med NSAIDs.

Desmopressin Sandoz inneholder laktose og natrium

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) per sublingvaltablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som er kjent for å forårsake SIADH, som trisykliske antidepressiva, SSRIer, klorpromazin og karbamazepin, samt antidiabetika som tilhører sulfonylureagruppen, kan ha en additiv antidiuretisk effekt og derfor øke risikoen for væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

NSAIDs kan forårsake væskeretensjon/hyponatremi (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med loperamid kan føre til trippel økning av desmopressinkonsentrasjon i plasma, hvilket kan føre til økt risiko for væskeretensjon/hyponatremi. Andre legemidler som forsinker intestinal transittid kan ha samme effekt. Dette er imidlertid ikke undersøkt. Det er usannsynlig at desmopressinacetat vil interagere med legemidler som påvirker levermetabolismen, ettersom *in vitro*-studier med humane mikrosomer ikke viser noen signifikant levermetabolisme. Det er imidlertid ikke utført interaksjonsstudier *in vivo*.

Samtidig behandling med dimetikon kan redusere absorpsjonen av desmopressin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra studier med et begrenset antall (n = 53) gravide kvinner med diabetes insipidus samt data fra et begrenset antall (n = 54) eksponerte graviditeter hos kvinner med von Willebrands sykdom viste ingen skadelige farmakologiske effekter på svangerskapsforløpet og/eller på fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag.

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

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av desmopressinacetat til gravide kvinner, og det anbefales at blodtrykket overvåkes under graviditet på grunn av mulig økt risiko for svangerskapsforgiftning.

Amming

Analyse av melk fra mødre som ble behandlet med høye doser desmopressin (300 mikrogram intranasalt) viser at mengden desmopressin som kan overføres til spedbarnet er betydelig mindre enn mengden som må til for å påvirke diuresen.

Desmopressin kan brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Voksne

Hyppigheten av bivirkninger rapportert i de kliniske studiene utført med oral desmopressin hos voksne for behandling av nocturi (N = 1557) kombinert med rapporter etter markedsføring for alle indikasjoner hos voksne (inkludert sentral diabetes insipidus) er presentert i tabell 1. Bivirkninger etter markedsføring er oppgitt i kolonnen "Ikke kjent".

Tabell 1: Liste over bivirkninger i tabellform

Organklasse-system	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
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Hyponatremi*			Dehydrering,** Hypernatremi**
Psykiatriske lidelser			Insomni	Forvirret tilstand*	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	Svimmelhet*	Somnolens, Parestesi		Kramper*, Asteni**, Koma*
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Øresykdommer			Vertigo		
Hjerte-sykdommer			Palpitasjoner		
Karsykdommer		Hypertensjon	Ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme*, Abdominal-smerter*, Diaré, Forstoppelse, Oppkast*	Dyspepsi, Flatulens, oppblåsthet og distensjon		
Hud- og underhuds-sykdommer			Svette, Pruritus, Utslett, Urtikaria	Allergisk dermatitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel-Spasmer, Myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakisuri	Akutt vannlating, urinveislidelser		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Ødem, Fatigue	Kvalme*, Smerter i brystet, Influensa-lignende symptomer		
Undersøkelser			Vektøkning*,		

			Økning i leverenzymmer, Hypokalemi		
--	--	--	--	--	--

*hyponatremi kan gi hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, svekket hukommelse, vertigo, fall og i alvorlige tilfeller kramper og koma, se også pkt. 4.4

**Kun sett ved indikasjonen sentral diabetes insipidus (SDI)

Pediatrisk populasjon

Hyppigheten av de rapporterte bivirkningene fra kliniske studier utført med oral desmopressin hos barn og ungdom for behandling av primær nattlig enurese (N = 1923). Bivirkninger etter markedsføring er oppgitt i kolonnen "Ikke kjent".

Tabell 2: Liste over bivirkninger i tabellform for pediatrisk populasjon

Organklasse-system	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
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					Hyponatremi*
Psykiatriske lidelser			Affektlabilitet, Aggresjon	Angst-symptomer, Mareritt**, Humør-svingninger**	Abnormal oppførsel, Emosjonelle lidelser, Depresjon, Hallusinasjoner, Insomni
Nevrologiske sykdommer		Hodepine*		Somnolens	Oppmerksomhetsforstyrrelser, Psykomotorisk hyperaktivitet, Kramper*
Karsykdommer				Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer			Abdominal-smerter*, Kvalme*, Oppkast*, Diaré		
Hud- og underhuds-sykdommer					Utslett, Allergisk dermatitt, Svette, Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-			Perifert ødem, Fatigue	Irritasjon	

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
stedet					

* Hyponatremi kan gi hodepine, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, vektøkning, svimmelhet, forvirring, malaise, svekket hukommelse, vertigo, fall og i alvorlige tilfeller kramper og koma, se også pkt. 4.4.

**Rapportert primært hos barn (< 12 år) etter markedsføring.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter og pasienter med lavt natriumnivå i plasma kan ha økt risiko for å utvikle hyponatremi (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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med desmopressin fører til forlenget virketid med økt fare for væskeretensjon og hyponatremi. Symptomer på alvorlig væskeretensjon omfatter kramper og bevisstløshet.

Behandling

Behandlingen av hyponatremi må tilpasses hver enkelt, men følgende generelle anbefalinger kan gis:

- Hyponatremi behandles ved å avbryte desmopressinbehandlingen, begrense væskeinntaket og starte symptomatisk behandling hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Desmopressinacetat er en syntetisk analog til det naturlige antidiuretiske hormonet argininvasopressin. Desmopressinacetat skiller seg kjemisk fra det naturlige hormonet på to måter: deaminering av 1-cystein og erstatning av 8-L-arginin med 8-D-arginin. Denne endringen forlenger den antidiuretiske effekten betydelig og eliminerer pressoreffekten ved terapeutiske doser. Desmopressinacetat er et potent middel med en EC50-verdi på 1,6 pikogram/ml på grunn av den antidiuretiske effekten. En effekt som varer 6–14 timer eller lenger kan forventes etter oral administrasjon.

Kliniske studier med desmopressintabletter ved behandling av nokturnal vannlatning viste følgende:

- Minst 50 % reduksjon i gjennomsnittlig antall nattlige miksjoner ble oppnådd hos 39 % av pasientene som fikk desmopressin, sammenlignet med 5 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Gjennomsnittlig antall miksjoner per natt ble redusert med 44 % ved bruk av desmopressin sammenlignet med 15 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Median varighet av første uforstyrrede søvnperiode økte med 64 % ved bruk av desmopressin sammenlignet med 20 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Gjennomsnittlig varighet av første uforstyrrede søvnepisode økte med 2 timer ved bruk av desmopressin sammenlignet med 31 minutter i placebogruppen ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet etter sublingval bruk av desmopressin lyofiliserte tabletter i doser på 200, 400 og 800 mikrogram er 0,25 % med et 95 % konfidensintervall på 0,21-0,31 %. $C_{\max}$ var 14, 30 og 65 pikogram/ml etter administrering av henholdsvis 200, 400 og 800 mikrogram. $T_{\max}$ ble observert 0,5–2 timer etter administrering. Samtidig matinntak er ikke studert med desmopressin lyofilisert tablett, men matinntak med desmopressintablett reduserer hastigheten og absorpsjonsgraden med 40 %.

Distribusjon

Distribusjonen av desmopressin er best beskrevet ved bruk av en distribusjonsmodell med to rom med et distribusjonsvolum i eliminasjonsfasen på 0,56 l/kg.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av desmopressin *in vivo* er ikke studert. *In vitro* metabolismestudier av humane levermikrosomer utført med desmopressin viste ingen signifikant levermetabolisme av cytokrom P450-systemet. Derfor er det lite sannsynlig at desmopressin blir metabolisert *in vivo* av det hepatiske cytokrom P450-systemet hos mennesker. Effekten av desmopressin på farmakokinetikken til andre legemidler er sannsynligvis liten, fordi desmopressin ikke hemmer cytokrom P450-metabolismesystemet.

Eliminasjon

Total clearance av desmopressin ble beregnet til 7,6 l/t. Den terminale halveringstiden for desmopressin er anslått til 2,8 timer. Hos friske forsøkspersoner var fraksjonen utskilt i uendret form 52 % (44 % - 60 %).

Linearitet/ikke-linearitet

Det er ingen indikasjoner på ikke-linearitet i noen av de farmakokinetiske parametrene for desmopressin.

Spesielle pasientgrupper:

Nedsatt nyrefunksjon

Avhengig av alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon, økte AUC og halveringstiden med alvorlighetsgraden av nedsatt nyrefunksjon. Desmopressin er kontraindisert hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon:

Det er ikke utført noen studier.

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetikken til desmopressintabletter ble studert hos barn med primær nattlig enurese (PNE). Clearance (Cl/F) var ca. 30 % lavere sammenlignet med voksne, men på grunn av den høye variabiliteten var denne forskjellen ikke signifikant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke utført studier av karsinogenitet med desmopressin, da det er svært nært beslektet med det naturlige peptidhormonet.

In vitro-analyse av kotyledonmodeller fra mennesker viste ingen placentaoverføring av desmopressin når det ble administrert i terapeutiske konsentrasjoner i samsvar med anbefalte doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger:

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

HDPE-beholdere:

Oppbevares i originalpakningen. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Al-PVC-PE/Al-blisterpakninger med integrert tørkemiddellag.
HDPE-beholdere med PP-lokk med integrert tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

60 mikrogram

Blisterpakninger: 10, 30 og 100 sublingvaltabletter

HDPE-beholdere: 10, 30 og 100 sublingvaltabletter

120 mikrogram og 240 mikrogram

Blisterpakninger: 30 og 100 sublingvaltabletter

HDPE-beholdere: 30 og 100 sublingvaltabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60 mikrogram: 22-14763
120 mikrogram: 22-14764
240 mikrogram: 22-14765

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

18.07.2023