

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desmopressine Prolepha 60 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Desmopressine Prolepha 120 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik  
Desmopressine Prolepha 240 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Desmopressine Prolepha 60 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke sublinguale tablet bevat 60 microgram desmopressine (als desmopressine acetaat).

Desmopressine Prolepha 120 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke sublinguale tablet bevat 120 microgram desmopressine (als desmopressine acetaat).

Desmopressine Prolepha 240 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke sublinguale tablet bevat 240 microgram desmopressine (als desmopressine acetaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke sublinguale tablet bevat 62 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Sublinguale tablet

Desmopressine Prolepha 60 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte of bijna witte, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie 'I' aan de ene kant en vlak aan de andere kant, met een diameter van 6,5 mm en een dikte van 2 mm.

Desmopressine Prolepha 120 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte of bijna witte, achthoekige, biconvexe tablet met de inscriptie 'II' aan de ene kant en vlak aan de andere kant, met 6,5 mm lengte/breedte en een dikte van 2 mm.

Desmopressine Prolepha 240 microgram, tabletten voor sublinguaal gebruik

Witte of bijna witte, vierkante, biconvexe tablet met aan de ene kant de opdruk 'III' en vlak aan de andere kant, met 6 mm lengte/breedte en een dikte van 2 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van centrale diabetes insipidus.
- Behandeling van primaire enuresis nocturna bij kinderen vanaf 5 jaar met een normaal vermogen om urine te concentreren.
- Symptomatische behandeling van nycturie bij volwassenen jonger dan 65 jaar, geassocieerd met nachtelijke polyurie, d.w.z. nachtelijke urineproductie die de functionele blaascapaciteit overschrijdt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Desmopressine veroorzaakt reabsorptie van water in de nieren met als gevolg vochtretentie. Bijgevolg is het tijdens de behandeling met desmopressine raadzaam:

- om de behandeling te starten met de laagst aanbevolen dosering
- om de dosering geleidelijk en voorzichtig te verhogen (zonder de maximaal aanbevolen dosering te overschrijden)
- om de beperking van de vloeistofinname te respecteren
- ervoor te zorgen dat in de pediatrie de toediening onder toezicht van een volwassene gebeurt.

## Dosering

### *Algemeen*

Als tekenen van vochtretentie/hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies en coma) optreden, dient de behandeling tijdelijk te worden gestaakt totdat de patiënt volledig hersteld is.

Bij hervatting van de behandeling moet strikte naleving van de beperkingen op de vloeistofinname worden gehandhaafd en de serumnatriumspiegels moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Het kan nodig zijn de dosis aan te passen. In alle gevallen dient geleidelijk een dosisaanpassing te worden uitgevoerd met inachtneming van een voldoende lange periode tussen elk doseringsniveau.

Als binnen 4 weken geen adequaat klinisch effect wordt bereikt, met wekelijkse dosistitratie, dient de behandeling te worden gestaakt.

### *Centrale diabetes insipidus*

Volwassenen en kinderen: een geschikte aanvangsdosis is 3 maal daags 60 microgram sublinguaal. De dosering wordt vervolgens aangepast aan de reactie van de patiënt. Klinische ervaring heeft aangetoond dat de dagelijkse dosis sublinguaal varieert tussen 120 microgram en 720 microgram. Voor de meeste patiënten geldt een onderhoudsdosis van 60-120 microgram sublinguaal 3 maal daags.

### *Primaire enuresis nocturna*

Een geschikte aanvangsdosis is 120 microgram sublinguaal 's nachts. De dosis kan worden verhoogd tot 240 microgram sublinguaal als de lagere dosis niet voldoende effectief is. Vloeistofbeperking moet in acht worden genomen.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor een behandelingsperiode van maximaal 3 maanden. De noodzaak van aanvullende behandeling moet worden geverifieerd na onderbreking van de toediening gedurende ten minste één week.

### *Nycturie bij volwassenen*

Om nachtelijke polyurie vast te stellen, moeten nycturiepatiënten de tijd en het volume van elke urinelozing noteren in een schema gedurende ten minste 2 dagen voordat met de behandeling wordt begonnen. Een nachtelijke urineproductie die de functionele blaascapaciteit overschrijdt of meer dan 1/3 van de 24-uurs urineproductie overschrijdt, wordt beschouwd als nachtelijke polyurie.

De aanbevolen aanvangsdosis is 60 microgram desmopressine sublinguaal voor het slapen gaan. Als deze dosis niet voldoende effectief is, kan de dosis worden verhoogd tot 120 microgram en vervolgens tot 240 microgram sublinguaal door wekelijkse dosisverhogingen. Vloeistofbeperking moet in acht worden genomen. Plasma-natriumspiegels moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling en ook 3 dagen na aanvang van de behandeling. Hetzelfde geldt bij verhoging van de dosis en op andere momenten tijdens de behandeling wanneer de behandelend arts dit nodig acht, zie rubriek 4.4. Als binnen 4 weken geen adequaat klinisch effect wordt bereikt met wekelijkse dosistitratie, dient de behandeling te worden gestaakt.

### *Speciale patiëntgroepen*

#### Ouderen

Behandeling van nycturie dient niet te worden gestart bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Desmopressine is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatische patiënten*

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor de behandeling van centrale diabetes insipidus en primaire enuresis nocturna bij kinderen. Voor diabetes insipidus zijn de doseringsaanbevelingen voor pediatische patiënten dezelfde als voor volwassenen. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor primaire enuresis nocturna bij kinderen jonger dan 5 jaar.

#### Wijze van toediening

Desmopressine Prolepha is voor sublinguaal gebruik.

Dit geneesmiddel wordt sublinguaal geplaatst waar het oplost zonder water.

Bij de behandeling van primaire enuresis nocturna en nycturie moet de vochtinname tot een minimum worden beperkt vanaf 1 uur vóór de toediening van de avonddosis tot ten minste 8 uur na toediening (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor desmopressine of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel
- Aanhoudende of psychogene polydipsie (resultierend in een urineproductie van meer dan 40 ml/kg/24 uur).
- Bekende of vermoede hartinsufficiëntie en andere aandoeningen die behandeling met diuretica vereisen.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 50 ml/min).
- Bekende hyponatriëmie.
- Syndroom van onvoldoende secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).
- Patiënten jonger dan 5 jaar, als het geneesmiddel wordt gebruikt om primaire enuresis nocturna te behandelen.
- Patiënten ouder dan 65 jaar, als het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van primaire enuresis nocturna of nycturie.
- Patiënten die niet in staat zijn zich aan de vloeistofbeperking te houden.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Voor aanvang van de behandeling

Alvorens een behandeling met desmopressine te starten voor indicaties van geïsoleerde enuresis nocturna bij kinderen en nycturie bij volwassenen, moet elke organische vesico-sfincter anomalie worden uitgesloten.

Desmopressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosering dient indien nodig te worden verlaagd bij oudere personen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire insufficiëntie, arteriële hypertensie) en bij patiënten die risico lopen op intracranieële hypertensie.

Desmopressine moet met voorzichtigheid worden toegediend en de dosis moet indien nodig worden verlaagd bij patiënten die lijden aan astma, cystische fibrose, epilepsie, migraine of aandoeningen gekenmerkt door vochtstoornissen en/of elektrolytenbalans.

Bij hoge doseringen, vooral bij diabetes insipidus, kan desmopressine soms een lichte stijging van de bloeddruk veroorzaken, die verdwijnt bij dosisverlaging.

In geval van corticotrope of schildklierinsufficiëntie moet dit worden gecorrigeerd vóór aanvang van de behandeling met desmopressine en tijdens de gehele duur ervan, om het optreden van waterintoxicatie te voorkomen.

Bij patiënten met nycturie moet een plasdagboek worden bijgehouden waarin de frequentie en het volume van de urinelozingen worden geëvalueerd voor de diagnose van nachtelijke polyurie gedurende ten minste 2 dagen vóór de start van de behandeling.

### ***Pediatische patiënten***

Therapeutische behandeling van de enuresis nocturna bij kinderen begint over het algemeen met leefstijlmaatregelen en nachtelijk plasalarm. Het is belangrijk dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg deze maatregelen overwegen voordat met desmopressine wordt begonnen.

Bij kinderen met geïsoleerde enuresis nocturna moet de patiënt vóór aanvang van de behandeling gedurende 48 uur de frequentie van urineren en drinken registreren, en het aantal natte nachten gedurende 7 dagen.

### **Monitoring van de behandeling**

#### ***Hyponatriëmie/watervergiftiging***

Bij patiënten met aandringincontinentie, organische oorzaken van verhoogde mictiefrequentie of nycturie (bijv. goedaardige prostaathyperplasie, urineweginfecties, galstenen/tumoren, polydipsie of onaangepaste diabetes mellitus), moet in de eerste plaats de specifieke oorzaak van het probleem worden aangepakt.

Bij de behandeling van primaire enuresis nocturna en nycturie moet de vochtinname tot een minimum worden beperkt vanaf 1 uur vóór toediening van de avonddosis tot ten minste 8 uur na toediening (zie rubriek 4.2).

Controle van het gewicht van de patiënt wordt aanbevolen in de dagen na de start van de behandeling of verhoging van de dosis. Een snelle en aanzienlijke gewichtstoename kan een teken zijn van overmatige vochtretentie.

Zonder gelijktijdige vermindering van de vochtinname kan de behandeling leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, snelle gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies en coma). In het geval dat deze symptomen optreden bij de indicaties geïsoleerde enuresis nocturna bij kinderen en nycturie bij volwassenen, moet de behandeling worden onderbroken en moet een bloedionogram worden gemaakt om het natriumgehalte te meten. Als de behandeling wordt hervat, moet de vloeistofbeperking strenger zijn.

Alle patiënten of hun verzorgers moeten zorgvuldig worden geïnstrueerd over vochtbeperking.

Er is een verhoogd risico op hyponatriëmie bij ouderen en bij patiënten met een laag natriumgehalte in het plasma niveaus en patiënten met een hoog volume dagelijkse urine (meer dan 2,8 tot 3 liter).

Om hyponatriëmie te voorkomen, moet speciale aandacht worden besteed aan vochtretentie en frequente monitoring van plasma natriumspiegels in de volgende omstandigheden:

- gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze stoornissen van de ADH-secretie (SIADH) veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine en carbamazepine
- gelijktijdige behandeling met NSAID's.

### ***Ter aanvulling***

Bij de indicaties geïsoleerde enuresis nocturna bij kinderen en nycturie bij volwassenen moet de behandeling met desmopressine worden stopgezet tijdens bijkomende aandoeningen die worden gekenmerkt door een verstoring van de water en/of elektrolytenbalans zoals: infectieuze episode, koorts, gastro-enteritis.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Desmopressine Prolepha bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet voor sublinguaal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Stoffen waarvan bekend is dat ze een verstoorde ADH-secretie induceren, b.v. tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine en carbamazepine, evenals antidiabetica van de sulfonylureumgroep, met name chloorpropamide, kunnen een additief antidiuretisch effect veroorzaken met een verhoogd risico op vochtretentie, zie rubriek 4.4.

NSAID's kunnen vochtretentie/hyponatriëmie veroorzaken, zie rubriek 4.4.

Gelijktijdige behandeling met diuretica is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige behandeling met loperamide kan leiden tot een drievoudige verhoging van de plasmaconcentraties van desmopressine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op vochtretentie en/of hyponatriëmie. Andere geneesmiddelen die het darmtransport vertragen, kunnen hetzelfde effect hebben. Dit is echter niet onderzocht.

Gelijktijdige behandeling met dimethicon kan leiden tot verminderde absorptie van desmopressine.

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine interageert met geneesmiddelen die het metabolisme van de lever beïnvloeden, aangezien desmopressine geen significant metabolisme in de lever laat zien in *in vitro* studies met menselijke microsomen. Er zijn echter geen formele *in vivo* interactiestudies uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Vruchtbaarheid*

Vruchtbaarheidsonderzoeken zijn niet uitgevoerd. *In vitro* analyse van het cotyledonmodel toonde aan dat desmopressine bij een therapeutische concentratie die overeenkomt met de aanbevolen dosis de placenta niet passeerde.

##### *Zwangerschap*

De beschikbare gegevens van een beperkt aantal (n=53) zwangere vrouwen die worden behandeld voor diabetes insipidus, evenals gegevens van een beperkt aantal (n=54) zwangere vrouwen met de ziekte van von Willebrand, laten geen nadelige effecten zien van desmopressine op zwangerschap of de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Geen andere relevante epidemiologische gegevens zijn beschikbaar.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Dit geneesmiddel moet tijdens de zwangerschap met voorzichtigheid worden toegediend.

##### *Borstvoeding*

Resultaten van analyses van moedermelk van moeders die hoge doses desmopressine (300 µg intranasaal) kregen, tonen aan dat desmopressine in de moedermelk terecht komt, maar dat de hoeveelheid desmopressine die aan de baby kan worden overgedragen laag is, en waarschijnlijk lager dan de hoeveelheden die nodig zijn om diurese beïnvloeden.

Of desmopressine zich ophoopt in de moedermelk bij herhaalde dosering is niet onderzocht.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Desmopressine Prolepha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie, zie hieronder onder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

#### *Volwassenen*

Hoofdpijn (12%) was de meest gemelde bijwerking. Andere vaak voorkomende bijwerkingen waren hyponatriëmie (6%), duizeligheid (3%), hypertensie (2%) en gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid (4%), braken (1%), buikpijn (3%), diarree (2%) en constipatie (1%)). Minder gebruikelijk is een invloed van het slaappatroon/bewustzijnsniveau die zich aandient als b.v. slapeloosheid (0,96%), slaperigheid (0,4%) of asthenie (0,06%).

Anafylactische reacties zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar er zijn spontane meldingen verkregen.

#### *Pediatrische populatie*

Hoofdpijn (1%) was de meest gemelde bijwerking. Minder vaak kwamen psychiatrische stoornissen voor (beïnvloeding van labiliteit (0,1%), agressie (0,1%), angst (0,05%), stemmingswisselingen (0,05%), nachtmerries (0,05%)), die meestal verdwenen na stopzetting van de behandeling en gastro-intestinale stoornissen (abdominale pijn (0,65%), misselijkheid (0,35%), braken (0,2%) en diarree (0,15%)).

Anafylactische reacties zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar er zijn spontane meldingen verkregen.

#### *Nycturie*

Bijwerkingen van desmopressine zijn beschreven bij patiënten, waaronder de populatie van 65 jaar en ouder, die tijdens klinische onderzoeken werden behandeld voor nycturie. In totaal ondervond ongeveer 35% van de patiënten bijwerkingen tijdens de titratiefase. De meerderheid van de gevallen van klinisch significante hyponatriëmie (serumnatrium <130 mmol/l) trad op bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 4.3). De hyponatriëmie trad ofwel vroeg na de start van de behandeling op, ofwel tijdens een dosisverhoging. Andere bijwerkingen dan hyponatriëmie zijn meestal gering. Tijdens de langdurige behandelingsperiode ondervond 24% van de patiënten bijwerkingen.

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

#### *Volwassenen*

De frequentie van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met oraal desmopressine uitgevoerd bij volwassenen bij de behandeling van nycturie (N=1557) in combinatie met postmarketingmeldingen voor alle indicaties bij volwassenen (inclusief centrale diabetes insipidus) wordt weergegeven in tabel 1. Bijwerkingen gemeld postmarketing worden gepresenteerd in de kolom "Frequentie niet bekend".

**Tabel 1. Getabelleerde lijst van bijwerkingen bij volwassenen**

Systeem Orgaan Classe	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10000 tot <1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen					Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie			Uitdroging** Hypernatriëmie**
Psychische stoornissen			Slapeloosheid	Verwarringstoestand*	

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid*	Slaperigheid Paresthesieën		Convulsies* asthenie** Coma*
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Duizeligheid*		
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen		Hoge bloeddruk	Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu		
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid* Buikpijn* Diarree Constipatie braken*	Dyspepsie Winderigheid, opgeblazen gevoel en uitzetting		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Zweten Jeuk Uitslag Netelroos	Allergische dermatitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spiertrekkingen Spierpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen		Blaas- en urethraal ongemak			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem Vermoeidheid	Ziek voelen* Pijn op de borst Griepachtige symptomen		
Onderzoeken			Gewichtstoename* Verhoging van leverenzymen Hypokaliëmie		

\* Hyponatriëmie kan hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, duizeligheid en, in ernstige gevallen, convulsies en coma veroorzaken

\*\* Alleen waargenomen bij centrale diabetes insipidus

### *Pediatrische populatie*

De frequentie van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met oraal desmopressine uitgevoerd bij kinderen en adolescenten bij de behandeling van primaire enuresis nocturna (N=1923) wordt weergegeven in tabel 2. Bijwerkingen gemeld postmarketing worden gepresenteerd in de kolom "Frequentie niet bekend".

**Tabel 2. Getabelleerde lijst van bijwerkingen in de pediatrische populatie**

Systeem Orgaan Classe	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10000 tot <1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische reactie



Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyponatriëmie*** *
Psychische stoornissen		Beïnvloed labiliteit** Agressie***	Symptomen van angst nachtmerries**** Stemmingswisselingen** **	Abnormaal gedrag Emotionele stoornissen Depressie Hallucinaties Slapeloosheid
Centraal en perifeer zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn *		Slaperigheid	Aandachtsstoornis Psychomotorische hyperactiviteit Convulsies*
Bloedvataandoeningen			Hoge bloeddruk	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Bloedneuzen
Maagdarmstelselaandoening en		Buikpijn* Misselijkheid * braken* Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen				Uitslag Allergische dermatitis Zweten Netelroos
Nier- en urinewegaandoeningen		Blaas- en urethraal ongemak		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem Vermoeidheid	Irritatie	

\* Hyponatriëmie kan hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken en in ernstige gevallen convulsies en coma veroorzaken

\*\* Gerapporteerd na het in de handel brengen, dezelfde frequentie bij kinderen en adolescenten (<18 jaar)

\*\*\* Gerapporteerd na het in de handel brengen, bijna uitsluitend bij kinderen en adolescenten (<18 jaar)

\*\*\*\* Gerapporteerd na het in de handel brengen, voornamelijk bij kinderen (<12 jaar)

### *Speciale populatie*

Oudere patiënten en patiënten met een laag natriumgehalte in het plasma kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van hyponatriëmie, zie rubriek 4.2 en 4.4.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De ernstigste bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie, wat hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, duizeligheid en, in ernstige gevallen, convulsies en coma kan veroorzaken. De oorzaak van mogelijke hyponatriëmie is het verwachte antidiuretisch effect.

Hyponatriëmie is omkeerbaar en komt bij kinderen vaak voor in verband met veranderingen in dagelijkse routines die de vochtinname en/of zweten beïnvloeden. De meerderheid van de volwassenen die werden behandeld voor nycturie en die hyponatriëmie ontwikkelden, vertoonden lage plasma-natriumspiegels na 3 dagen dosering of na verhoging van de dosis.

Voorzichtigheid is geboden bij zowel kinderen als volwassenen, zie rubriek 4.4.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

In geval van een grote overdosis met een groot risico op waterintoxicatie zijn specifieke maatregelen vereist, in een ziekenhuisomgeving, met strikte klinische en biologische monitoring.

### *Toxiciteit*

Overdosering van desmopressine leidt tot een verlengde werkingsduur met een verhoogd risico op waterretentie en hyponatriëmie.

Zelfs normale doses, samen met een grote vochtinname, kunnen watervergiftiging veroorzaken. Doses van 0,3 microgram/kg iv en 2,4 microgram/kg intranasaal, samen met vochtinname, hebben geleid tot hyponatriëmie en epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen. Echter, 40 microgram intranasaal bij een kind van 5 maanden en 80 microgram intranasaal aan een 5-jarige veroorzaakte geen symptomen. 4 microgram parenteraal aan pasgeborenen leidde tot oligurie en gewichtstoename.

### *Symptomen*

Een overdosis desmopressine leidt tot een verhoogd risico op vochtretentie met symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid, hyponatriëmie, hypo-osmolaliteit, oligurie, CZS-depressie, epileptische aanvallen, longoedeem. Zie ook rubriek 4.8.

### *Behandeling*

Hoewel de behandeling van hyponatriëmie geïndividualiseerd moet worden, kunnen de volgende algemene aanbevelingen worden gegeven:

- Hyponatriëmie wordt behandeld door stopzetting van de desmopressinebehandeling en vochtbeperking.
- Als de patiënt symptomen heeft, kan een infuus van isotone of hypertone natriumchloride worden gegeven.
- Ernstige vochtophopingen (toevallen en bewusteloosheid) worden behandeld met furosemide.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamische hormonen en analogen, vasopressine en analogen ATC-code: H01BA02.

Desmopressine Prolepha bevat desmopressine, een structureel analoog van het natuurlijke antidiuretisch hormoon vasopressine.

Het verschilt hiervan doordat de aminogroep in cysteïne wordt verwijderd en L-arginine wordt vervangen door D-arginine. Dit resulteert in een aanzienlijk verlengde werkingsduur en een totaal gebrek aan pressoreffect bij de huidige klinische dosering.

In vergelijking met het natuurlijke hormoon wordt desmopressine gekenmerkt door een verhoogde en langdurige antidiuretische activiteit, terwijl de vasopressoractiviteit sterk verminderd is. Desmopressine werkt als een selectieve agonist op de vasopressine V2-receptoren, voornamelijk gelokaliseerd op de verzamelbuiszellen van de nier.

Orale toediening van een dosis van 0,1 tot 0,2 mg desmopressinetablet (overeenkomend met 60 microgram en 120 microgram smelttablet) veroorzaakt een antidiuretisch effect dat ongeveer 8 uur aanhoudt met significante interindividuele variaties.

Klinische onderzoeken met desmopressine-tabletten bij de behandeling van nycturie toonden het volgende aan:

- Het gemiddelde aantal nycturie-episodes daalde met ten minste 50% bij 39% van de patiënten in de desmopressinegroep vergeleken met 5% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).
- Het gemiddelde aantal nycturie-episodes per nacht daalde met 44% in de desmopressinegroep vergeleken met 15% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).

- De mediane duur van de eerste periode van ongestoorde slaap nam toe met 64% in de desmopressinegroep vergeleken met 20% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).
- De gemiddelde duur van de eerste periode van ongestoorde slaap nam toe met 2 uur in de desmopressinegroep vergeleken met 31 minuten in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).

Vanwege bijwerkingen stopte 8% van de 448 patiënten die desmopressine gebruikten met hun behandeling tijdens de titratiefase en 2% van de 295 patiënten tijdens de dubbelblinde periode (0,63% met desmopressine en 1,45% met placebo).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Gelijktijdige voedselinname met desmopressine gelyofiliseerde tablet is niet onderzocht, maar voedselinname met desmopressinetablet vermindert de absorptiesnelheid en de mate van absorptie met 40%.

Desmopressine vertoont een matige tot hoge variatie in biologische beschikbaarheid, zowel binnen als tussen individuen. De plasmaconcentraties van desmopressine stijgen evenredig met de gegeven dosis en na toediening van doses van 200, 400 en 800 microgram was de  $C_{max}$  respectievelijk 14, 30 en 65  $\mu\text{g/ml}$ .  $T_{max}$  werd bereikt na 0,5-2 uur.

De absolute biologische beschikbaarheid van desmopressine via de sublinguale route is gemiddeld 0,25% (0,21%-0,31%). De onderstaande tabel geeft een equivalentie weer tussen de tabletten en de smelttabletten van desmopressine:

Desmopressine acetaat tablet	Desmopressine basis lyophilisaat voor oraal gebruik	Desmopressine basis tablet	Desmopressineacetaat lyofilisaat voor oraal gebruik
0.1 mg	60 $\mu\text{g}$	89 $\mu\text{g}$	Rond 67 $\mu\text{g}$ *
0.2 mg	120 $\mu\text{g}$	178 $\mu\text{g}$	Rond 135 $\mu\text{g}$ *
0.4 mg	240 $\mu\text{g}$	356 $\mu\text{g}$	Rond 270 $\mu\text{g}$ *

\*Berekend ter vergelijking

### *Distributie*

De distributie van desmopressine kan het beste worden beschreven aan de hand van een distributiemodel met twee compartimenten met een distributievolume tijdens de eliminatiefase van 0,3-0,5 l/kg.

Desmopressine passeert de bloed-hersenbarrière niet.

### *Biotransformatie*

In-vitro-onderzoeken met menselijke levermicrosomen hebben aangetoond dat er geen significante hoeveelheid desmopressine in de lever wordt gemetaboliseerd. Daarom is het onwaarschijnlijk dat desmopressine in de menselijke lever wordt gemetaboliseerd.

### *Eliminatie*

De totale klaring van desmopressine werd berekend op 7,6 l/uur. De terminale halfwaardetijd wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde proefpersonen wordt 52% (44%-60%) van de toegediende hoeveelheid desmopressine onveranderd in de urine uitgescheiden.

### Lineariteit/non-lineariteit

Er zijn geen aanwijzingen voor niet-lineariteit in een van de farmacokinetische parameters van desmopressine.

### *Pediatrie populatie*

De populatiefarmacokinetiek van desmopressinetabletten is onderzocht bij kinderen met primaire enuresis nocturna en er werd geen significant verschil met volwassenen gevonden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Huidige onderzoeken naar farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico voor mensen aangetoond.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd, omdat desmopressine nauw verwant is aan het natuurlijk voorkomende peptidehormoon vasopressine.

In-vitro-analyse van humane cotyledonmodellen toonde geen overdracht van desmopressine via de placenta bij toediening in therapeutische concentraties die consistent zijn met de aanbevolen doses.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Citroenzuur (E 330)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearaat (E 470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Voor HDPE-containers

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kartonnen doos met OPA/Al/PVC/PE-AL standaard blisterverpakkingen of eenheidsblisterverpakkingen met geïntegreerde droogmiddellaag met elk 10 tabletten.

Verpakkingsgroottes:

10, 20, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik (in blisterverpakkingen)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen)

HDPE-fles met PP-dop met geïntegreerd droogmiddel met 30 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Prolepha Research B.V.  
Molenzicht 7  
4881 BW Zundert  
[info@prolepha.nl](mailto:info@prolepha.nl)  
Tel. +31(0)76 596 4009

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Desmopressine Prolepha 60 microgram: RVG 130548  
Desmopressine Prolepha 120 microgram: RVG 130549  
Desmopressine Prolepha 240 microgram: RVG 130550

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 18 september 2024