

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Desmopressine Tenshi 60 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik  
Desmopressine Tenshi 120 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik  
Desmopressine Tenshi 240 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Desmopressine Tenshi 60 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
Elk lyofilisaat voor sublinguaal gebruik bevat 66,4 microgram desmopressine acetaat overeenkomend met 60 microgram desmopressine.

Desmopressine Tenshi 120 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
Elk lyofilisaat voor sublinguaal gebruik bevat 132,8 microgram desmopressine acetaat overeenkomend met 120 microgram desmopressine.

Desmopressine Tenshi 240 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
Elk lyofilisaat voor sublinguaal gebruik bevat 265,7 microgram desmopressine acetaat overeenkomend met 240 microgram desmopressine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Lyofilisaat voor sublinguaal gebruik

Desmopressine Tenshi 60 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
witte tot gebroken witte, ronde, gelyofiliseerde tablet met een diameter van ongeveer 12 mm.

Desmopressine Tenshi 120 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
witte tot gebroken witte, ronde, gelyofiliseerde tablet met een diameter van ongeveer 12 mm.

Desmopressine Tenshi 240 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik:  
witte tot gebroken witte, ronde, gelyofiliseerde tablet met een diameter van ongeveer 12 mm.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Desmopressine Tenshi is geïndiceerd voor:

- Behandeling van primaire enuresis nocturna bij patiënten ouder dan 6 jaar, die wel in staat zijn hun urine normaal te concentreren.
- Symptomatische behandeling van nycturie, als gevolg van nachtelijke polyurie, bij volwassenen.
- Behandeling van centrale diabetes insipidus

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

### *Algemeen*

Als er tekenen of symptomen van vochtretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en in ernstige gevallen, convulsies en coma) optreden dient de behandeling gestaakt te worden totdat de patiënt volledig is hersteld. Wanneer de behandeling opnieuw wordt gestart, moet de vochtinname strikt worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Als het gewenste klinische effect na 4 weken behandeling met de juiste dosistitratie niet is bereikt dient de behandeling gestaakt te worden.

### *Primaire enuresis nocturna:*

Voor de behandeling van primaire enuresis nocturna, is de aanbevolen aanvangsdosis 120 microgram Desmopressine Tenshi voor het slapen gaan.

De dosering kan tot 240 microgram verhoogd worden als de lagere dosis onvoldoende werkzaam is. Vloeistofinname moet worden beperkt. De behandelingsperiode met Desmopressine Tenshi bedraagt tot 3 maanden. Elke drie maanden dient een behandelvrije periode van minimaal een week te worden ingesteld om te beoordelen of verdere behandeling noodzakelijk is.

### *Nycturie met nachtelijke polyurie:*

Voor de behandeling van nycturie, is de aanbevolen aanvangsdosis 60 microgram Desmopressine Tenshi voor het slapen gaan. Indien deze dosering niet voldoende is, kan deze na één week worden verhoogd tot 120 microgram en daarna wekelijks tot 240 microgram. De inname van vocht 's-nachts moet zoveel mogelijk worden beperkt (zie rubriek 4.4)

Bij patiënten met nycturie moet het tijdstip van urineren worden vastgelegd en moet het urinevolume worden gemeten gedurende een periode van ten minste 48 uur vóór aanvang van de behandeling. Als de nachtelijke urineproductie hoger is dan de blaascapaciteit, of meer dan een derde deel uitmaakt van de urineproductie gedurende 24 uur, is sprake van nachtelijke polyurie.

Aan het begin van de behandeling en na verhoging van de dosis moet het lichaamsgewicht gedurende een paar dagen worden gecontroleerd.

### *Centrale diabetes insipidus*

De doses dient individueel te worden aangepast voor diabetes insipidus. De dagelijkse dosis varieert tussen 120 microgram en 720 microgram. Een geschikte aanvangsdosis bij volwassenen en kinderen is driemaal daags Desmopressine Tenshi 60 microgram. Daarna dient het doseringsschema te worden aangepast op basis van de respons van de patiënt. Voor de meeste patiënten is de onderhoudsdosering drie maal daags Desmopressine Tenshi 60 -120 microgram.

### *Ouderen*

Behandeling van oudere patiënten (> 65 jaar) wordt niet aanbevolen. Als de behandeling toch moet worden gestart, moeten de natriumspiegels in het serum worden bepaald vóór de start van de behandeling, 3 dagen na de start van de behandeling, 3 dagen na een dosisverhoging en op andere momenten die noodzakelijk worden geacht.

### *Patiënten met een verminderde nierfunctie:*

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Desmopressine Tenshi is contra-indiceerd bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

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

### *Kinderen en jongeren*

Desmopressine Tenshi is geïndiceerd bij centrale diabetes insipidus en primaire nachtelijke enuresis (zie indicatie-specifieke informatie hierboven in rubriek 4.2). De doseringsaanbevelingen zijn hetzelfde als voor volwassenen.

#### Wijze van toediening:

Voor sublinguaal gebruik.

Desmopressine Tenshi wordt onder de tong geplaatst waar het oplost zonder dat water nodig is.

Desmopressine moet altijd op hetzelfde tijdstip worden ingenomen in relatie tot de voedselinname, aangezien voedsel een verminderde absorptie veroorzaakt en dus ook het effect van desmopressine kan beïnvloeden, zie rubriek 4.5.

### **4.3 Contra-indicaties**

Desmopressine Tenshi is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor desmopressine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie hoger dan 40 ml/kg/24 uur), polydipsie bij alcoholisten
- Bekend of vermoed hartfalen
- Aandoeningen waarbij behandeling met diuretica is vereist
- Matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring <50 ml/min)
- Vastgestelde hyponatriëmie
- Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

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

#### Bijzondere waarschuwingen

Bij de behandeling van enuresis nocturna en nycturie moet de vloeistofinname zo veel mogelijk worden beperkt vanaf 1 uur vóór toediening bij het slapen gaan tot aan de volgende ochtend, en in elk geval tot minimaal 8 uur na toediening. Behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vloeistofinname kan leiden tot vochtretentie en/of hyponatriëmie met of zonder waarschuwingssymptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename) en, in ernstige gevallen, convulsies en coma. Hersenoedeem is zelden gemeld bij kinderen en jongvolwassenen die met desmopressine-acetaat behandeld werden voor enuresis nocturna.

Alle patiënten of, indien van toepassing, hun verzorger, moeten goed geïnstrueerd worden om zich aan de vochtbeperking te houden.

Vochtretentie kan eenvoudig worden gecontroleerd door het wegen van de patiënt of door bepalen van plasma-natrium of -osmolaliteit.

#### Voorzorgen

- Er moet gelet worden op een ernstige blaasaandoening en blaasobstructie voordat met de behandeling wordt begonnen. Bij patiënten met urge-incontinentie, organische oorzaken van toegenomen mictiefrequentie of nycturie (bv. benigne prostaathyperplasie (BPH), urineweginfectie, blaasstenen/tumoren, aandoeningen van de blaassfincter), polydipsie en onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus, dient de specifieke oorzaak van de problemen als eerste behandeld te worden of te worden uitgesloten.
- Ouderen en patiënten met een serumnatriumgehalte, dat aan de ondergrens van de normaalwaarden ligt, hebben een verhoogd risico van hyponatriëmie. Als een ziekte ontstaat met een verstoring in het vocht- en/of elektrolytenevenwicht dient de behandeling met desmopressine-acetaat onderbroken te worden (bv. bij systemische infecties, koorts of gastro-enteritis).

- Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een risico op verhoogde intracranieële druk.
- Desmopressine dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de dosis dient zonodig te worden verlaagd bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen of bij patiënten die lijden aan astma, cystische fibrose, epilepsie of migraine of aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een verstoring van de vocht,- en/of electrolytenbalans.
- Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om hyponatriëmie te voorkomen, zoals vloeistofrestrictie en frequentere meting van het serumnatrium als desmopressine-acetaat tegelijk wordt gebruikt met geneesmiddelen die SIADH kunnen veroorzaken, bv. tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), chloorpromazine, carbamazepine, antidiabetica behorend tot de sulfonyleureumderivaten of bij gelijktijdig gebruik met NSAID's.

In klinische onderzoeken werd een hogere incidentie van hyponatriëmie gevonden bij patiënten ouder dan 65 jaar. De behandeling dient daarom niet te worden gestart bij oudere patiënten, met name bij patiënten die lijden aan andere aandoeningen die het risico op vocht- of elektrolytenstoornissen kunnen verhogen.

Er bestaat een verhoogd risico op hyponatriëmie bij ouderen en bij patiënten met een laag plasma-natriumgehalte en bij patiënten met een hoog dagelijks urinevolume (meer dan 2,8 tot 3 liter).

#### **Desmopressine Tenshi bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sublinguale tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine, clofibrat, oxytocine en carbamazepine, alsmede antidiabetica behorend tot de sulfonyleureumderivaten, kunnen een additief antidiuretisch effect hebben en daardoor de kans op vochtretentie en/of hyponatriëmie vergroten (zie rubriek 4.4).

NSAID's kunnen vochtretentie en/of hyponatriëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met loperamide kan een verdrievoudiging van de plasmaconcentratie van desmopressine-acetaat veroorzaken, wat kan leiden tot een verhoogd risico van vochtretentie en/of hyponatriëmie. Andere geneesmiddelen die het intestinale transport vertragen kunnen hetzelfde effect hebben. Er is echter geen *in vivo* onderzoek naar de interacties uitgevoerd.

Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine-acetaat interactie vertoont met geneesmiddelen die het hepatische metabolisme beïnvloeden, aangezien *in vitro* onderzoek met humane microsomen geen significant hepatisch metabolisme laat zien. Er is echter geen *in vivo* onderzoek naar de interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met dimeticon kan de absorptie van desmopressine-acetaat verminderen.

Gelijktijdige inname van voedsel is niet onderzocht met sublinguale lyofilisaten van desmopressine, maar wel met desmopressinetabletten. Een gestandaardiseerde maaltijd met 27% vet die gelijktijdig met of 1,5 uur voor de desmopressinetablet werd ingenomen, verminderde de absorptie (snelheid en mate) van desmopressine met 40%. Er werd geen significant effect waargenomen met betrekking tot de farmacodynamiek (urineproductie of osmolaliteit). Het kan niet worden uitgesloten dat sommige patiënten een verminderd antidiuretisch effect ervaren bij gelijktijdige inname van voedsel.

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

### Zwangerschap

Gegevens uit onderzoek bij een beperkt aantal (n=53) zwangere vrouwen met diabetes insipidus alsook gegevens van een beperkt aantal (n = 54) blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met de von Willebrand ziekte, brachten geen ongewenste effecten op zwangerschap of op gezondheid van de foetus/neonaat aan het licht. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Onderzoek bij dieren toont aan dat er geen directe of indirecte schadelijke effecten zijn op de zwangerschap, de vorming en ontwikkeling van de foetus, de geboorte of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden als dit medicijn aan zwangere vrouwen wordt voorgeschreven. Het wordt aanbevolen om de bloeddruk te controleren tijdens de zwangerschap vanwege een mogelijk verhoogd risico op pre-eclampsie.

### Borstvoeding

Analyse van de melk van moeders die behandeld werden met hoge doses desmopressine-acetaat (300 µg intranasaal) toont aan dat de hoeveelheid desmopressineacetaat die kan overgaan in het kind aanzienlijk lager is dan de hoeveelheid die nodig is om de urineproductie te beïnvloeden.

Desmopressine kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidstudies uitgevoerd.

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Volwassenen:

Op basis van de frequentie van bijwerkingen die gerapporteerd werden in de klinische studies die uitgevoerd werden met oraal desmopressine bij volwassenen voor de behandeling van nycturie (N=1557) en op basis van de frequentie van bijwerkingen die gerapporteerd werden in de post-marketing periode voor alle indicaties bij volwassenen (met inbegrip van centrale diabetes insipidus) worden weergegeven in tabel 1. De reacties die alleen waargenomen werden in de post-marketing periode, werden toegevoegd in de kolom 'Niet bekend'.

Tabel 1: Overzicht van bijwerkingen bij volwassenen

| <b>MedDRA Orgaanklasse</b>              | <b>Ze<br/>er<br/>vaak<br/>(≥1/10)</b> | <b>Vaak (≥1/100,<br/>&lt;1/10)</b> | <b>Soms (≥1/1.000,<br/>&lt;1/100)</b> | <b>Zelden (≥1/10.000,<br/>&lt;1/1.000)</b> | <b>Niet bekend</b>              |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen               | -                                     | -                                  | -                                     | -                                          | Anafylactische reactie          |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen  | -                                     | Hyponatriëmie*                     | -                                     | -                                          | Dehydratatie**, Hypernatriëmie* |
| Psychische stoornissen                  | -                                     | -                                  | Insomnia                              | Toestand van verwardheid*                  |                                 |
| Zenuwstelselaandoeningen                | Hoofdpijn*                            | Duizeligheid*                      | Slaperigheid, Paresthesie             | -                                          | Convulsies*, Asthenie**, Coma * |
| Oogaandoeningen                         | -                                     | -                                  | Visusstoornissen                      | -                                          | -                               |
| Evenwichtsorgaanelen<br>ooraandoeningen | -                                     | -                                  | Vertigo*                              | -                                          | -                               |
| Hartaandoeningen                        | -                                     | -                                  | Palpitaties                           | -                                          | -                               |

|                                                           |   |                                                          |                                                             |                        |   |
|-----------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|---|
| Bloedvataandoeningen                                      | - | Hypertensie                                              | Orthostatische hypotensie                                   | -                      | - |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | - | -                                                        | Dyspneu                                                     | -                      | - |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | - | Misselijkheid*, Buikpijn*, Diarree, Constipatie Braken*, | Dyspepsie, Flatulentie, opgeblazen gevoel en opgezette buik | -                      | - |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | - | -                                                        | Zweten, Pruritus, Huiduitslag, Urticaria                    | Allergische dermatitis | - |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | - | -                                                        | Spierspasmen, Myalgie                                       | -                      | - |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | - | pollakisurie                                             | Dringende urinelozing, urinelozingstoornis                  | -                      | - |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | - | Oedeem, Vermoeidheid                                     | Malaise*, Pijn op de borst Griepachtige verschijnselen      | -                      | - |
| Onderzoeken                                               | - | -                                                        | Gewichtstoename*, Gestegen leverenzymen, Hypokaliëmie       | -                      | - |

\*hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en in ernstige gevallen, convulsies en coma, zie ook rubriek 4.4

\*\*Alleen waargenomen in de indicatie centrale diabetes insipidus

#### Pediatrische populatie:

De gegevens over bijwerkingen zijn gebaseerd op klinische onderzoeken met oraal desmopressine bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met primaire nachtelijke enuresis (N = 1923). De reacties die alleen waargenomen werden in de post- marketing perioden werden toegevoegd in de kolom 'Niet bekend'.

Tabel 2: Overzicht van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten

| MedDRA Orgaanklasse                    | Zeer vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥1/100, <1/10) | Soms (≥1/1.000, <1/100) | Zelden (≥1/10.000, <1/1.000) | Niet bekend            |
|----------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen              |                    | -                    | -                       | -                            | Anafylactische reactie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen |                    | -                    | -                       | -                            | Hyponatriëmie*         |

|                                                           |  |            |                                             |                                                                 |                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|--|------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Psychische stoornissen                                    |  | -          | Emotionele labiliteit, Agressie             | Symptomen van angst<br>Nachtmerries**<br>Stemmingswisselingen** | Abnormaal gedrag, Emotionele stoornissen, Depressie, Hallucinaties, Insomnia |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  |  | Hoofdpijn* | -                                           | Slaperigheid                                                    | Aandachtsstoornissen, Psychomotorische hyperactiviteit, Convulsies*          |
| Bloedvataandoeningen                                      |  | -          | -                                           | Hypertensie                                                     | -                                                                            |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen |  | -          | -                                           | -                                                               | Epistaxis                                                                    |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              |  | -          | Buikpijn*, Misselijkheid*, Braken*, Diarree | -                                                               | -                                                                            |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            |  | -          | -                                           | -                                                               | Allergische dermatitis, Huiduitslag, Zweten, Urticaria                       |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     |  | -          | Perifeer oedeem, vermoeidheid               | Prikkelbaarheid                                                 | -                                                                            |

\* Hyponatriëmie kan aanleiding geven tot hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, gewichtstoename, duizeligheid, verwardheid, malaise, geheugenstoornissen, vertigo, vallen en in ernstige gevallen, convulsies en coma, zie ook rubriek 4.4.

\*\*In de post-marketing periode voornamelijk gerapporteerd bij kinderen (< 12 jaar)

#### *Speciale patiëntengroepen:*

Oudere patiënten en patiënten met serumnatriumspiegels in het onderste interval van normaalwaarden kunnen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van hyponatriëmie (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**

Overdosering kan leiden tot langdurige effecten en een verhoogd risico van vochttretentie en hyponatriëmie. Symptomen van ernstige vochttretentie zijn onder meer stuip trekkingen en bewustzijnsverlies.

#### Behandeling

De behandeling van hyponatriëmie dient individueel te worden ingesteld, maar de volgende algemene richtlijnen kunnen worden gevolgd.

Hyponatriëmie wordt behandeld door staken van de toediening van desmopressine acetaat, het beperken van de vloeistofinname en zonodig een symptomatische behandeling.

In het geval van een overdosis moet de dosis worden verminderd, het interval tussen individuele doses worden verhoogd of het geneesmiddel worden gestaakt, afhankelijk van de ernst van de overdosis. Als hersenoedeem wordt vermoed, is onmiddellijke opname op de intensive care noodzakelijk. Convulsies vereisen onmiddellijke maatregelen op de intensive care. Er is geen specifiek antidotum bekend voor desmopressine. Als inductie van diurese geïndiceerd is, kunnen saluretica zoals furosemide worden gebruikt terwijl tegelijkertijd de serumelektrolyten worden gecontroleerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vasopressine en analogen, ATC code: H01B A02

Desmopressin Tenshi bevat desmopressine-acetaat. Dit is een synthetisch analoog van het van nature voorkomende hormoon arginine-vasopressine. Desmopressine-acetaat onderscheidt zich chemisch in twee opzichten van het natuurlijke hormoon: deaminatie van 1-cysteïne en substitutie van 8-L-arginine door 8-D-arginine.

Deze verandering verlengt het antidiuretisch effect aanzienlijk, en elimineert het pressoreffect bij therapeutische doseringen. Desmopressine-acetaat is een krachtig middel met een EC50-waarde van 1,6 pg/ml voor het antidiuretisch effect. Na orale toediening kan een effect worden verwacht dat 6-14 uur of langer aanhoudt.

Klinisch onderzoek van desmopressine voor de behandeling van nycturie toonde bij 39% van de patiënten een vermindering van tenminste 50% van de urinelozingen gedurende de nacht. De overeenkomstige vermindering bij patiënten die placebo kregen was 5% ( $p < 0,0001$ ).

Het gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen nam af met 44% in de desmopressine acetaatgroep, vergeleken met 15% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ). De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaap nam toe met 64% in de desmopressine acetaatgroep, vergeleken met 20% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).

De gemiddelde duur van de eerste ongestoorde slaap nam toe met twee uur bij gebruik van desmopressine acetaat, vergeleken met 31 minuten bij gebruik van placebo ( $p < 0,0001$ ).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De gemiddelde absolute beschikbaarheid na sublinguaal gebruik van desmopressine gelyofiliseerde tabletten bij doses van 200, 400 en 800 microgram is 0,25% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,21-0,31%. De Cmax was respectievelijk 14, 30 en 65 pg/ml na toediening van 200, 400 en 800 microgram. De Tmax is waargenomen 0,5 – 2,0 uur na gebruik.

Gelijktijdige inname van voedsel met desmopressine gelyofiliseerde tabletten is niet onderzocht, maar inname van voedsel met desmopressinetabletten vermindert de absorptiesnelheid en – mate met 40%.

#### Distributie

De distributie van desmopressine wordt het best beschreven met een twee-compartment distributiemodel met een distributievolume tijdens de eliminatiefase van 0,56 l/kg.

#### Biotransformatie

Het *in vivo* metabolisme van desmopressine werd niet bestudeerd. *In vitro* metabolisme

studies op humane levermicrosomen uitgevoerd met desmopressine toonden geen significant levermetabolisme door het cytochroom P450 systeem aan. Humaan levermetabolisme *in vivo* door het cytochroom P450 systeem treedt daarom waarschijnlijk niet op. Het effect van desmopressine op de PK van andere geneesmiddelen is waarschijnlijk minimaal omdat desmopressine het cytochroom P450 geneesmiddelenmetabolisatiesysteem niet remt.

#### Eliminatie

De totale klaring van desmopressine werd berekend op 7,6 l/u. De terminale halfwaardetijd van desmopressine wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde personen bedroeg de fractie die in ongewijzigde vorm werd uitgescheiden, 52 % (44 % - 60 %).

#### Lineariteit/non-lineariteit:

Er zijn geen indicaties van non-lineariteit in één van de farmacokinetische parameters van desmopressine.

#### Speciale patiëntengroepen:

##### *Nierfunctiestoornissen*

Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis, stegen de AUC en de halfwaardetijd met de ernst van de nierfunctiestoornis. Desmopressine is gecontraïndiceerd bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 50 ml/min).

##### *Leverfunctiestoornissen:*

Er werden geen studies uitgevoerd

##### *Pediatrische populatie:*

De populatiefarmacokinetiek van desmopressine tabletten werd bestudeerd bij kinderen met PNE . De klaring (Cl/F) was ongeveer 30% lager vergeleken met volwassenen, echter door de grote variabiliteit was dit verschil niet significant.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens uit niet-klinisch onderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, de toxiciteit van herhaalde doses, de genotoxiciteit en de reproductietoxiciteit.

Er werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met desmopressine omdat het zeer sterk verwant is met het natuurlijke peptidehormoon.

*In vitro* analyse van humane cotyledon modellen toonde aan dat er geen transport door de placenta plaatsvindt van desmopressine wanneer dit in therapeutische concentraties die overeenkomen met de aanbevolen doseringen wordt toegediend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Pullulan (E 1204)  
Mannitol (E 421)  
Trinatriumcitraatdihydraat (E 331)  
Citraanzuur (E330)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

Blisterverpakkingen van 10 sublinguale lyofilisaten in verpakkingen van 30 of 90 of 100 sublinguale lyofilisaten.

De blisterverpakking bestaat uit een PVC/polyamide/aluminium/polyamide/PVC blisterverpakking met een afpelbaar deksel van papier/PET/aluminiumfolie.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Om het sublinguale lyofilisaat uit de blisterverpakking verwijderen:

- til de rand van de folie op.
- verwijder de folie volledig
- duw het sublinguale lyofilisaat eruit
- Verwijder het sublinguale lyofilisaat uit de blisterverpakking.

Duw het sublinguale lyofilisaat niet door folie.

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

Tenshi Kaizen B.V.  
Kranenburgweg 135 A,  
2583ER 's-Gravenhage,  
Nederland

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

Desmopressine Tenshi 60 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik: RVG 131900  
Desmopressine Tenshi 120 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik: RVG 131903  
Desmopressine Tenshi 240 microgram, lyofilisaat voor sublinguaal gebruik: RVG 131904

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2025

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