1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nocdurna 25 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik
Nocdurna 50 microgram lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk lyophilisaat voor oraal gebruik bevat desmopressineacetaat overeenkomstig met 25 of 50 microgram desmopressine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik.

Nocdurna 25 microgram:
Wit, rond lyophilisaat voor oraal gebruik van ongeveer 12 mm, met aan één zijde het cijfer 25.

Nocdurna 50 microgram:
Wit, rond lyophilisaat voor oraal gebruik van ongeveer 12 mm, met aan één zijde het cijfer 50.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nocdurna is aangewezen voor de symptomatische behandeling van nocturie als gevolg van idiopathische nachtelijke polyurie bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Vrouwen: 25 microgram per dag, één uur vóór het slapengaan, sublinguaal toegediend zonder water.
- Mannen: 50 microgram per dag, één uur vóór het slapengaan, sublinguaal toegediend zonder water.

Het wordt niet aanbevolen de dosis te verhogen bij oudere patiënten van 65 jaar of ouder.
Als bij een ontoereikende respons op Nocdurna hogere doses overwogen worden voor patiënten jonger dan 65 jaar, moeten andere producten van lyophilisaat voor oraal gebruik op basis van desmopressine worden toegediend (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Wanneer tekenen of symptomen optreden van waterretentie en/of hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies), moet de behandeling onderbroken en opnieuw beoordeeld worden. Als de behandeling opnieuw opgestart wordt, moet een strikte beperking van de vochtinname worden opgelegd en moet het natriumgehalte in het serum worden gecontroleerd en gevolgd (zie rubriek 4.4).

De behandeling met Nocdurna moet worden stopgezet als het natriumgehalte in het serum daalt tot onder de ondergrens van de normaalwaarde (d.w.z. 135 mmol/l).

Speciale patiëntengroepen
Oudere patiënten (65 jaar en ouder)
Oudere patiënten lopen een verhoogd risico op hyponatriëmie bij een behandeling met desmopressine, en zij kunnen ook nierfunctiestoornissen hebben. Bij deze leeftijdsgroep is daarom voorzichtigheid vereist en mogen geen dagelijkse doses van meer dan 25 microgram voor vrouwen en 50 microgram voor mannen worden gebruikt. Bij oudere patiënten moet het natriumgehalte in het serum binnen de normaalwaarde liggen vóór de start van de behandeling, tijdens de eerste week (4 tot 8 dagen na de start) en opnieuw na één maand. De behandeling met Nocdurna moet worden stopgezet als het natriumgehalte in het serum daalt tot onder de ondergrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.4). Bij oudere patiënten bij wie na drie maanden geen therapeutische verbetering merkbaar is, moet verdere behandeling zorgvuldig worden herbekeken.

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

Leverfunctiestoornissen
De dosis hoeft niet aangepast worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevant gebruik van Nocdurna bij pediatrische patiënten voor de symptomatische behandeling van nocturie als gevolg van idiopathische nachtelijke polyurie.

Wijze van toediening
Nocdurna wordt onder de tong geplaatst waar het oplost zonder water.

Bij lage doses desmopressine kan voedselinname de intensiteit en de duur van het antidiuretisch effect verlagen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gewone of psychogene polydipsie (resulterend in een urineproductie van meer dan 40 ml/kg/24 uur).
- Gekende of vermoedelijke hartinsufficiëntie of andere aandoeningen die verband houden met vochtophoping, wat voldoende is om een behandeling met diuretica noodzakelijk te maken, inclusief een voorgeschiedenis van dergelijke aandoeningen.
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 50 ml/min).
- Gekende voorgeschiedenis van hyponatriëmie.
- Syndroom van ontoereikende ADH-afscheiding (SIADH).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alvorens een behandeling met Nocdurna te starten, moeten patiënten, en dan vooral oudere patiënten, klinisch onderzocht en ondervraagd worden, aangezien nachtelijke polyurie een symptoom kan zijn van cardiovasculaire of andere medische aandoeningen die verband houden met vochtophoping. Als dergelijke gelijktijdige aandoeningen vermoed worden, wordt een behandeling met desmopressine niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.3).

De vochtinname moet tot een minimum worden beperkt vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na toediening. Een behandeling zonder gelijktijdige beperking van de vochtinname kan leiden tot langdurige waterretentie en/of hyponatriëmie met of zonder bijbehorende waarschuwingstekenen en symptomen (hoofdpijn, misselijkheid/braken, gewichtstoename en, in ernstige gevallen, convulsies).

Oudere patiënten bij wie het natriumgehalte in het serum tegen de ondergrens van de normaalwaarde ligt, kunnen een verhoogd risico op hyponatriëmie hebben. Patiënten van 65 jaar en ouder moeten hun natriumgehalte in het serum laten controleren en volgen vóór de start van de behandeling, tijdens de eerste week van de behandeling (4 tot 8 dagen) en opnieuw één maand na de start van de behandeling (zie rubriek 4.2).

In vergelijking met mannen kunnen vrouwen bij een dosis van 50 microgram een verhoogd risico lopen op hyponatriëmie (zie rubriek 5.1). Daarom is het belangrijk dat de geslachtsspecifieke dosisaanbevelingen worden gerespecteerd.

De behandeling met Nocdurna moet worden stopgezet als het natriumgehalte in het serum daalt tot onder de ondergrens van de normaalwaarde.

Desmopressine moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verstoring van de vocht- en/of elektrolytenbalans.

De behandeling met desmopressine moet onderbroken en opnieuw beoordeeld worden in het geval van acute bijkomende ziekten die gekenmerkt zijn door een verstoring van de vocht- en/of elektrolytenbalans (zoals systemische infecties, koorts en gastro-enteritis).

Er moeten voorzorgen worden genomen om hyponatriëmie te voorkomen, inclusief bijzondere aandacht voor een beperking van de vochtinname en frequentere monitoring van het natriumgehalte in het serum, bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH induceren (zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers, chloorpromazine, diuretica en carbamazepine) en met sommige antidiabetica van de sulfonylureagroep (in het bijzonder chloorpropamide), en bij een gelijktijdige behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die thiazide of lisdiuretica innemen voor hypertensie of andere medische aandoeningen die geen verband houden met vochtophoping. Bij deze patiënten wordt een monitoring van het natriumgehalte verzekerd.
Voordat de behandeling gestart wordt, moet rekening worden gehouden met ernstige blaasdisfunctie en urinewegobstructie.

Voorzichtigheid is vereist bij cystische fibrose, coronaire hartaandoeningen, hypertensie, chronische nieraandoeningen en pre-eclampsie.

Er moet rekening gehouden worden met een diagnose van nefrogene diabetes insipidus als er geen daling optreedt van de nachtelijke urineoutput nadat de behandeling met desmopressine gestart is.

Bij patiënten die lithium innemen, moet bijzondere aandacht worden besteed in het geval dat een vroeg stadium van lithiumgeïnduceerde nefrogene diabetes insipidus gemaskeerd wordt door de toediening van desmopressine om nocturie te behandelen. Desmopressine wordt niet aanbevolen bij patiënten van wie vermoed wordt dat ze lijden aan lithiumgeïnduceerde nefrogene diabetes insipidus.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties
Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH induceren, kunnen leiden tot een verhoogd risico op waterretentie/hyponatriëmie (bv. tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers, chloorpromazine, diuretica en carbamazepine, net als enkele antidiabetica van de sulfonylureagroep, in het bijzonder chloorpropamide) (zie rubriek 4.4).

NSAID's en oxytocine kunnen het antidiuretisch effect van desmopressine versterken en waterretentie/hyponatriëmie induceren (zie rubriek 4.4).

Lithium kan het antidiuretisch effect verminderen.

Farmacokinetische interacties
Een gelijktijdige behandeling met loperamide kan na orale toediening een drievoudige stijging van de desmopressineconcentratie in het plasma tot gevolg hebben, wat kan leiden tot een verhoogd risico op waterretentie/hyponatriëmie. Andere geneesmiddelen die de darmtransit vertragen, kunnen hetzelfde effect hebben, ook al is dit niet onderzocht.

Een gestandaardiseerde maaltijd met 27% vet vertraagde significant de absorptie (snelheid en omvang) van desmopressinetabletten. Er is geen significant effect waargenomen wat betreft farmacodynamiek (urineproductie of -osmolaliteit).
Bij lage orale doses desmopressinetabletten kan voedselinname de intensiteit en de duur van het antidiuretisch effect verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Voorzichtigheid is vereist wanneer dit geneesmiddel voorgeschreven wordt aan zwangere vrouwen.
Gegevens over zowel een beperkt aantal (n = 53) blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met diabetes insipidus als over een beperkt aantal (n = 216) blootgestelde zwangerschappen bij vrouwen met bloedingscomplicaties wijzen niet op ongewenste effecten van desmopressine op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.
Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Onderzoek naar de reproductie bij dieren heeft geen klinisch relevante effecten aangetoond op de ouders of hun jongen. Uit in-vitroanalyse van humane cotyledonmodellen is gebleken dat desmopressine niet transplacentair getransporteerd wordt als het toegediend wordt in de therapeutische concentratie die overeenkomt met de aanbevolen dosis.

Borstvoeding
Analyseresultaten van melk afkomstig van moeders die borstvoeding geven en behandeld worden met een hoge dosis desmopressineacetaat (300 microgram intranasaal), tonen aan dat de hoeveelheden desmopressine die mogelijk aan het kind doorgegeven worden, aanzienlijk lager zijn dan de vereiste hoeveelheden om de diurese te beïnvloeden. Daarom wordt het niet noodzakelijk geacht om borstvoeding stop te zetten.

Vruchtbaarheid
Dieronderzoek met desmopressine heeft geen verstoorde vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten aangetoond.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Op basis van de frequentie van bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken met Nocdurna voor de indicatie van nocturie bij mannelijke proefpersonen (50 mcg; n = 222) en vrouwelijke proefpersonen (25 mcg; n = 219), waren een droge mond (13%), hoofdpijn (3%), hyponatriëmie (3%) en duizeligheid (2%) de vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
De meest ernstige bijwerking van desmopressine is hyponatriëmie, die geassocieerd wordt met hoofdpijn, misselijkheid, braken, een verlaagd natriumgehalte in het serum, gewichtstoename, gevoel van onwel zijn, buikpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, verminderd bewustzijn en, in ernstige gevallen, convulsies en coma. Hyponatriëmie is een antidiuretisch effect, veroorzaakt door een verhoogde waterreabsorptie in de niertubuli en osmotische verdunning van het plasma. In studies met volwassen proefpersonen die behandeld zijn voor nocturie, vertoonde de meerderheid van de proefpersonen een laag natriumgehalte in het serum tijdens de eerste dagen van de behandeling of bij een dosisverhoging. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de voorzorgen in rubriek 4.4.
Vrouwen lopen een groter risico op hyponatriëmie, mogelijk omdat bij vrouwen de niertubuli gevoeliger zijn voor vasopressine en analogen dan bij mannen. Dit risico wordt tot een minimum herleid doordat bij vrouwen een lagere dosis aanbevolen wordt. Het risico op hyponatriëmie in de leeftijdsgroep van boven de 65 jaar wordt verder beperkt door in deze groep het natriumgehalte in het serum te controleren en te volgen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Tabel met bijwerkingen
Onderstaande tabel 1 toont de frequentie van gemelde bijwerkingen. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1000, < 1/100).

Tabel 1: Frequentie van gemelde bijwerkingen (fase III-studies en postmarketingmeldingen)

MedDRA-systeemorgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥ 1/100, < 1/10)	**Soms** (≥ 1/1000, < 1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyponatriëmie	
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn duizeligheid	
Maag-darmstelsel-aandoeningen	droge mond*	misselijkheid diarree	constipatie buikproblemen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			vermoeidheid perifeer oedeem

* *Er moet opgemerkt worden dat tijdens enkele klinische onderzoeken proefpersonen specifiek gevraagd zijn naar een droge mond.*

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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)
Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Een overdosis Nocdurna leidt tot een verlengde werkingsduur met een verhoogd risico op waterretentie en hyponatriëmie.

Behandeling
Hoewel de behandeling van hyponatriëmie geval per geval moet worden aangepast, kunnen de volgende algemene aanbevelingen worden verstrekt. Hyponatriëmie wordt behandeld door de behandeling met desmopressine te staken, door een beperking van de vochtinname en, zo nodig, een symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vasopressine en analogen.
ATC-code: H01B A02.

Werkingsmechanisme
Nocdurna bevat desmopressine, een synthetisch analoog van het natuurlijk voorkomend antidiuretisch hormoon argininevasopressine (AVP). Desmopressine bootst het antidiuretisch effect van vasopressine na door zich te binden aan de V2-receptoren in de renale tubuli colligentes, wat leidt tot waterreabsorptie in het lichaam. Deze reabsorptie verlaagt op zijn beurt de nachtelijke urineproductie. Door de voorgestelde lage geslachtsspecifieke doses (25 microgram voor vrouwen en 50 microgram voor mannen) en de beperkte werkingsduur van Nocdurna is de antidiuretische activiteit beperkt tot de nachtelijke slaapfase.

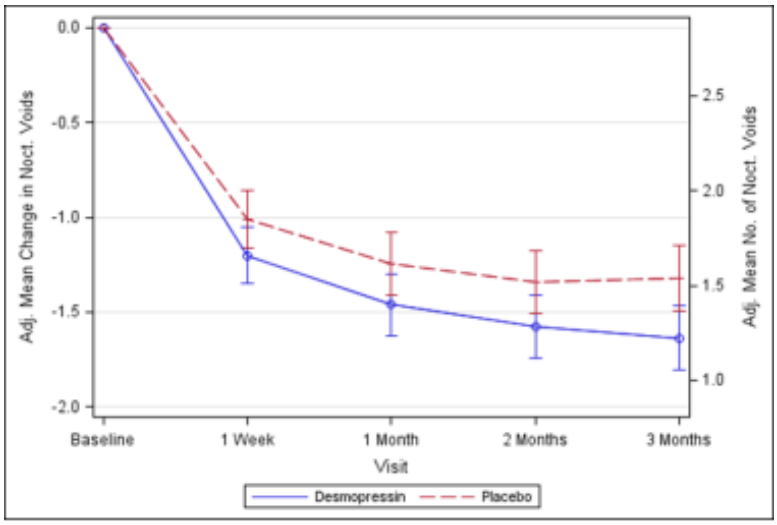
Farmacodynamische effecten
In de studie CS29 was er een significant verschil tussen vrouwen en mannen wat betreft de dosis Nocdurna na gewichtscorrectie die 50% induceert van het maximaal haalbare effect van het geneesmiddel op het nachtelijke urinevolume. Om een identiek dynamisch effect te bereiken, was de geschatte blootstellingswaarde voor mannen 2,7 keer (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,3 – 8,1) hoger dan de waarde voor vrouwen, wat overeenkomt met een hogere gevoeligheid voor desmopressine bij vrouwen. De ontwikkeling van hyponatriëmie is dosisafhankelijk. Vrouwen lopen een groter risico om hyponatriëmie te ontwikkelen dan mannen. De incidentie van hyponatriëmie neemt toe naarmate de leeftijd stijgt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Klinische werkzaamheid
De werkzaamheid van Nocdurna is aangetoond in twee gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij respectievelijk 268 vrouwen (studie CS40, desmopressine Melt 25 microgram versus placebo) en 395 mannen (studie CS41, desmopressine Melt 50 microgram en 75 microgram versus placebo) met nocturie (gedefinieerd als een gemiddelde van ≥ twee urinelozingen per nacht) en polyurie (bij 90% van de vrouwen en 87% van de mannen).

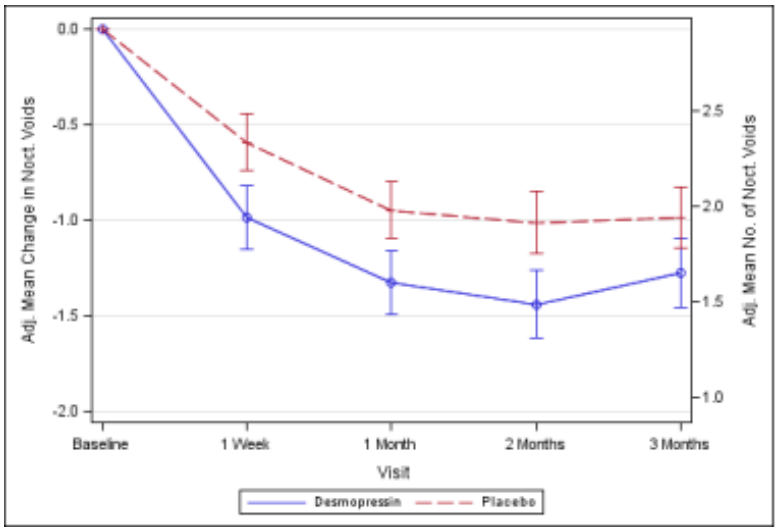
Beide onderzoeken bereikten de twee co-primaire eindpunten met statistisch significante verschillen in het voordeel van desmopressine Melt gedurende de periode van drie maanden. Er was een een statistisch significante daling van het aangepaste gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen bij baseline (beginsituatie) bij desmopressine Melt 25 microgram (-1,46) vergeleken met placebo (-1,24) in de studie bij vrouwen (p = 0,028) (afbeelding 1), en bij desmopressine Melt 50 microgram (-1,25) vergeleken met placebo (-0,88) in de studie bij mannen (p = 0,0003) (afbeelding 2). Het aandeel van proefpersonen met een daling van meer dan 33% van het gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen (respondenten) was significant verhoogd, bijna verdubbeld. De odds-ratio voor de daling van meer dan 33% bij desmopressine Melt 25 microgram vergeleken met placebo bedroeg 1,85 (p = 0,006) in de studie bij vrouwen, terwijl de odds-ratio voor de daling van meer dan 33% bij desmopressine Melt 50 microgram vergeleken met placebo 1,98 (p = 0,0009) bedroeg in de studie bij mannen.

Wat de secundaire eindpunten betreft, was er tussen de beginsituatie (baseline) en drie maanden later een verlenging van de eerste ongestoorde slaapfase/tijd tot de eerste urinelozing, met een contrast in behandeling van 49 minuten in de studie bij vrouwen en 39 minuten in de studie bij mannen. Er was een statistisch significante verbetering van de levenskwaliteit (QoL) met desmopressine Melt 25 microgram (N-QoL-totaalscore: 27,24) vergeleken met placebo (21,90) (p = 0,0226) bij vrouwen, en een verbetering met desmopressine Melt 50 microgram (N-QoL-totaalscore: 18,37) vergeleken met placebo (13,88) (p = 0,0385) bij mannen. In beide onderzoeken was er een sterk verband (p < 0,0001) tussen de respons op de behandeling (vermindering van het aantal nachtelijke urinelozingen en verlenging van de eerste ongestoorde slaapfase) en de verbeteringen in de levenskwaliteit van de patiënten.

Afbeelding 1. Co-primair eindpunt: Aangepaste gemiddelde verandering vanaf baseline (beginsituatie) van nachtelijke urinelozingen tijdens een behandeling van drie maanden – (vrouwen, volledige analyse set (Full Analysis Set), CS40)



Figuur 2. Co-primair eindpunt: Aangepaste gemiddelde verandering vanaf baseline (beginsituatie) van nachtelijke urinelozingen tijdens een behandeling van drie maanden – (mannen, volledige analyse set (Full Analysis Set), CS41)



Tijdens een periode van drie maanden zijn in een dubbelblind gerandomiseerd klinische studie de werkzaamheid en de veiligheid onderzocht van een combinatietherapie met desmopressine Melt en tolterodinecapsules met verlengde afgifte voor de behandeling van een overactieve blaas met nocturie bij vrouwen. Negenenveertig proefpersonen waren blootgesteld aan een combinatie van Nocdurna (desmopressine Melt) 25 microgram en tolterodine 4 milligram. Tijdens deze studie zijn er geen ernstige bijwerkingen vastgesteld en hadden de combinatietherapie en Nocdurna 25 microgram een gelijkaardig veiligheidsprofiel. Tijdens een behandeling van drie maanden was de werkzaamheid wat betreft de daling van baseline (beginsituatie) van het gemiddelde aantal nachtelijke urinelozingen numeriek groter in de groep van de combinatietherapie versus de groep van de monotherapie met alleen tolterodine (contrast in behandeling, -0,34 urinelozingen) voor een volledige analyse set (Full Analysis Set), en bereikte het verschil statistische significantie (p = 0,049) met een contrast in behandeling van -0,41 urinelozingen in de per-protocolanalyse.

Geslachtsgebonden verschillen inzake klinische veiligheid en werkzaamheid
De klinische studie [FE992026 CS029] analyseerde de dosisrespons op Nocdurna bij vrouwen en mannen bij doses van 10 tot 100 microgram. Bij vrouwen was er geen verdere verhoging van het farmacodynamisch effect bij een dosis van meer dan 25 microgram, wat erop wijst dat de dosisrespons bij vrouwen een plateau bereikte bij 25 microgram. Bij mannen was de daling van het urinevolume groter bij 50 microgram, maar niet substantieel hoger bij 100 microgram. Dosisverhogingen tot 50 microgram bij vrouwen leverden geen hogere werkzaamheid op, maar zijn wel in verband gebracht met een vijfvoudige verhoging van het risico op hyponatriëmie in vergelijking met mannen in de leeftijdsgroep van boven de 50 jaar (p = 0,015).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Zoals vastgesteld in vroegere dose-ranging studies met doses van 200, 400 en 800 mcg, bedraagt de totale gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van sublinguaal toegediende desmopressine 0,25% (met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,21 – 0,31%). Desmopressine vertoont een matige tot hoge variabiliteit in biologische beschikbaarheid, zowel bij dezelfde proefpersoon als tussen verschillende proefpersonen. Desmopressine vertoont dosislineariteit van 60 tot 240 mcg wat betreft AUC en C_{max}. De biologische beschikbaarheid van doses onder 60 mcg is echter niet geëvalueerd.

Distributie
De distributie van desmopressine wordt het best beschreven door een distributiemodel met twee compartimenten en met een distributievolume van 0,3 tot 0,5 l/kg tijdens de eliminatiefase.

Biotransformatie
Het in-vivometabolisme van desmopressine werd niet onderzocht. Uit in-vitro-onderzoek met humane levermicrosomen naar het metabolisme van desmopressine blijkt dat er in de lever geen significante hoeveelheid gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P450-systeem. Bij mensen is in-vivometabolisme in de lever door het cytochroom P450-systeem bijgevolg onwaarschijnlijk. Het effect van desmopressine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen is waarschijnlijk minimaal omdat het metabolisme van geneesmiddelen door het cytochroom P450-systeem niet afgeremd wordt.

Eliminatie
Volgens berekeningen bedraagt de totale klaring van desmopressine 7,6 l/h. De terminale halfwaardetijd van desmopressine wordt geschat op 2,8 uur. Bij gezonde proefpersonen bedroeg de in ongewijzigde vorm uitgescheiden fractie 52% (44% – 60%).

Lineariteit/non-lineariteit
Er zijn geen indicaties van non-lineariteiten voor een van de farmacokinetische parameters van desmopressine.

Kenmerken bij specifieke patiëntengroepen

Nierfunctiestoornissen
Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis namen de AUC en de halfwaardetijd toe. Desmopressine is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring lager dan 50 ml/min).

Tabel 2: Farmacokinetische parameters voor de verschillende stadia van de nierfunctiestoornis. Gegevens van CS001.

	Creatinineklaring	**Nierfunctie**	**AUC (h*pg/ml)**	**T½ (h)**
gezond	> 80 ml/min	normaal	186	2,8
licht	50 – 80 ml/min	licht verstoord	281	4,0
matig	30 – 49 ml/min	matig verstoord	453	6,7
ernstig	5 – 29 ml/min	ernstig verstoord	682	8,7

Leverfunctiestoornissen
Er is geen onderzoek uitgevoerd bij deze patiëntengroep.
Het is onwaarschijnlijk dat desmopressine interageert met geneesmiddelen die een invloed hebben op het levermetabolisme, aangezien in-vitro-onderzoek met humane microsomen aangetoond heeft dat desmopressine niet significant gemetaboliseerd wordt in de lever.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.
Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek verricht met desmopressine omdat het nauw verwant is met het natuurlijk voorkomend peptidehormoon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol (E 421)
Watervrij citroenzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.
Onmiddellijk gebruiken nadat de individuele blisterverpakking van de tablet geopend is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen, verpakt in een doos. De folie van zowel de onderzijde van de blisterverpakking als de afdekfolie van de blisterverpakking is een meerlagig laminaat dat bestaat uit respectievelijk pvc/OPA/alu/OPA/pvc en hitteverzegelingslak/alu/pet/papier.

Verpakkingsgrootte
10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 of 100 x 1 lyophilisaat voor oraal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

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

BE497271
BE497280

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/05/2016.
Datum van laatste verlenging: 29/04/2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 12/2024.