

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nocurna 25 mikrogramov peroralni liofilizat
Nocurna 50 mikrogramov peroralni liofilizat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En peroralni liofilizat vsebuje dezmpresinijev acetat, ki ustreza 25 ali 50 mikrogramom dezmpresina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni liofilizat

Nocurna 25 mikrogramov:

Bel, okrogel peroralni liofilizat, s približno 12mm veliko oznako »25« na eni strani.

Nocurna 50 mikrogramov:

Bel, okrogel peroralni liofilizat, s približno 12mm veliko oznako »50« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nocurna je indicirano za simptomatsko zdravljenje nikturije, povezane z idiopatsko nočno poliurijo pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Ženske: 25 mikrogramov na dan, eno uro pred spanjem, apliciranih sublingvalno brez vode.
- Moški: 50 mikrogramov na dan, eno uro pred spanjem, apliciranih sublingvalno brez vode.

Povečanje odmerka tega zdravila ni priporočljivo pri starejših ljudeh ≥ 65 let.

Če se pri bolnikih, mlajših od 65 let, zaradi nezadostnega odziva na zdravilo Nocurna razmišlja o povečanju odmerka, je potrebno uporabiti drugi peroralni liofilizat z dezmpresinom (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

V primeru pojava znakov ali simptomov zastajanja vode in/ali hiponatriemije (glavobol, navzea/bruhanje, povečanje telesne mase in, v hujših primerih, krči) je treba zdravljenje prekiniti in ga ponovno oceniti. Ko se zdravljenje ponovno uvede, je treba vztrajati pri dosledni omejitvi vnosa tekočin in spremljati serumsko koncentracijo natrija (glejte poglavje 4.4).

Če serumska koncentracija natrija pade pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (tj. 135 mmol/l), je treba zdravljenje z zdravilom Nocurna prekiniti.

Posebne populacije

Starejši ljudje (65 let ali več)

Starejši ljudje imajo pri zdravljenju z dezmopresinom povečano tveganje za pojav hiponatriemije in imajo morda tudi okvarjeno delovanje ledvic. Zato je potrebna previdnost pri tej starostni skupini in se dnevni odmerki nad 25 mikrogramov pri ženskah in 50 mikrogramov pri moških ne sme uporabljati. Pri starejših ljudeh mora biti serumska koncentracija natrija pred uvedbo zdravljenja in v prvem tednu (4-8 dni po uvedbi) in nato še po enem mesecu v mejah normale. Če serumska koncentracija natrija pade pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, je treba zdravljenje z zdravilom Nocdurna prekiniti (glejte poglavje 4.4). Pri starejših ljudeh, ki po več kot 3 mesecih zdravljenja ne kažejo znakov koristnega učinka zdravljenja, je treba nadaljevanje zdravljenja skrbno pretehtati.

Okvara ledvic

Zdravilo Nocdurna je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Nocdurna ni primerno za simptomatsko zdravljenje nikturije, povezane z idiopatsko nočno poliurijo, pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Nocdurna se položi pod jezik, kjer se raztopi brez uporabe vode.

Uživanje hrane lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretičnega učinka nizkih odmerkov dezmopresina (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- habitualna ali psihogena polidipsija (s posledičnim nastajanjem urina, ki presega 40 ml/kg/24 ur)
- znano ali domnevno srčno popuščanje ali druga stanja, povezana z zastajanjem tekočin, pri katerih je potrebno zdravljenje z diuretiki, vključno z anamnezo teh stanj
- zmerne ali hude okvare delovanja ledvic (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min)
- znana anamneza hiponatriemije
- sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*angl. SIADH- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, zlasti starejših, je potreben klinični pregled in izpraševanje pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Nocdurna, z obzirom, da je nočna poliurija lahko simptom srčno-žilnih ali drugih zdravstvenih stanj, povezanih s čezmernim nabiranjem tekočine. Zdravljenje z dezmopresinom ni priporočljivo pri kakršnem koli sumu na sočasen pojav teh stanj (glejte tudi poglavje 4.3).

Pri zdravljenju mora bolnik 1 uro pred zaužitjem odmerka in 8 ur po zaužitju odmerka vnos tekočin omejiti na minimum. Posledica zdravljenja brez sočasne omejitve vnosa tekočin je lahko zastajanje vode in/ali hiponatriemija s spremljajočimi opozorilnimi znaki in simptomi (glavobol, navzea/bruhanje, povečanje telesne mase in, v hujših primerih, krči) ali brez.

Pri starejših ljudeh s serumsko koncentracijo natrija na spodnji meji normalnih vrednosti je tveganje za pojav hiponatriemije lahko večje. Pri ljudeh, starih 65 let ali več, se mora serumska koncentracija natrija spremljati pred uvedbo zdravljenja, v prvem tednu zdravljenja (4-8 dni) in ponovno po enem mesecu uvedbe zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri odmerku 50 mikrogramov imajo ženske v primerjavi z moškimi lahko povečano tveganje za hiponatriemijo (glejte poglavje 5.1). Zato je pomembno, da se upoštevajo priporočila odmerjanja, prilagojena na spol.

Če serumska koncentracija natrija pade pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, je treba zdravljenje z zdravilom Nocturna prekiniti.

Pri bolnikih s stanji neravnovesja tekočin in/ali elektrolitov je potrebna previdnost pri uporabi dezmpresina.

Zdravljenje z dezmpresinom je treba prekiniti in ponovno oceniti ob pojavu akutnih sočasnih bolezni, za katere je značilno neravnovesje tekočin in/ali elektrolitov (kot so sistemske okužbe, vročina in gastroenteritis).

Med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki so znani povzročitelji SIADH, npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, klorpromazin, diuretiki in karbamazepin, in nekateri antidiabetiki iz skupine sulfonilsečnin, še posebej klorpropamid ter med sočasnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) so potrebni previdnostni ukrepi za preprečitev pojava hiponatriemije, vključno s skrbno omejitvijo vnosa tekočin in pogostejšim določanjem serumskih koncentracij natrija.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike ali diuretike Henlejeve zanke za zdravljenje hipertenzije ali drugih zdravstvenih stanj, ki niso povezani s čezmernim nabiranjem tekočine. Potrebno je spremljanje natrija pri teh bolnikih. Hudo disfunkcijo sečnega mehurja in obstrukcijo iztoka iz sečnega mehurja je treba obravnavati pred začetkom zdravljenja.

V primeru cistične fibroze, koronarnih srčnih bolezni, hipertenzije, kronične ledvične bolezni in preeklampsije je potrebna previdnost.

Če po začetku jemanja dezmpresina ne pride do zmanjšane nočnega izločanja urina, je treba posumiti na diagnozo nefrogenega diabetes insipidusa.

Pri bolnikih, ki jemljejo litij, je potrebna posebna previdnost zaradi možnosti prikritja zgodnje faze z litijem povzročene nefrogenega diabetes insipidusa pri uporabi dezmpresina za zdravljenje nikturije. Dezmpresin se ne priporoča pri bolnikih s sumom na z litijem povzročen nefrogeni diabetes insipidus.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Pri uporabi učinkovin, ki so znani povzročitelji SIADH (npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina, klorpromazin, diuretiki in karbamazepin, kot tudi nekateri antidiabetiki iz skupine sulfonilsečnin, še posebej klorpropamid), se lahko pojavi povečano tveganje za zastajanje vode/hiponatriemije (glejte poglavje 4.4).

NSAR in oksitocin lahko povečajo antidiuretičen učinek dezmpresina in povzročijo zastajanje vode/hiponatriemijo (glejte poglavje 4.4).

Litij lahko zmanjša antidiuretičen učinek.

Farmakokinetične interakcije

Pri sočasnem zdravljenju z loperamidom se lahko plazemske koncentracije dezmpresina po peroralnem odmerku povečajo za 3-krat, kar lahko vodi v povečano tveganje za pojav zastajanja vode/hiponatriemije. Isti učinek imajo lahko tudi druga zdravila, ki upočasnijo prehod skozi črevesje, vendar pa to ni raziskano.

Obrok s standardno 27-odstotno vsebnostjo maščob znatno zmanjša absorpcijo (hitrost in obseg) tablet z dezmpresinom. Glede na farmakodinamične lastnosti (nastajanje in osmolalnost urina) pa pomembnejšega učinka niso opazili.

Uživanje hrane lahko zmanjša obseg in trajanje antidiuretičnega učinka nizkih peroralnih odmerkov tablet z dezmpresinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Podatki, zbrani pri omejenem številu (n = 53) nosečnic z diabetes insipidusom, kot tudi podatki zbrani na omejenem številu (n = 216) nosečnic z zapleti s krvavitvijo, ki so bile izpostavljene zdravilu, ne kažejo na možnost škodljivih vplivov dezmpresina na nosečnost ali zdravje plodu/novorojenca. Do sedaj ni na voljo drugih pomembnih epidemioloških podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali poporodni razvoj.

Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale nobenih klinično pomembnih učinkov na starše in mladiče. *In vitro* analiza na modelu človeškega kotiledona je pokazala, da dezmpresin v terapevtskih koncentracijah, ki ustrezajo priporočenim odmerkom, ne prehaja skozi placento.

Dojenje

Rezultati preiskav mleka doječih mater, ki so prejemale visoke odmerke dezmpresinijevega acetata (300 mikrogramov intranazalno), kažejo, da so količine dezmpresina, ki se lahko prenesejo na dojenega otroka, znatno manjše od količin, ki so potrebne za dosego učinka na diurezo. Zato ni potrebno prenehati z dojenjem med zdravljenjem.

Plodnost

V študijah plodnosti dezmpresina na živalih, pri samcih in samicah podgan niso ugotovili okvare plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nocurna nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na podlagi pogostosti neželenih učinkov zdravila Nocurna za zdravljenje nikturije so bili v kliničnih študijah, izvedenih na moških preiskovancih (50 µg; n=222) in ženskih preiskovankah (25 µg; n=219), med zdravljenjem najpogosteje poročani neželeni učinki suha usta (13 %), glavobol (3 %), hiponatriemija (3 %) in omotica (2 %).

Opis izbranih neželenih učinkov

Najresnejši neželeni učinek dezmpresina je hiponatriemija, ki lahko povzroči glavobol, navzeo, bruhanje, znižanje serumske koncentracije natrija, povečanje telesne mase, slabo počutje, bolečine v trebuhu, mišične krče, omotičnost, zmedenost, zmanjšano zavest ter v hujših primerih krče in komo. Hiponatriemija je antidiuretični učinek, ki izhaja iz povečane reabsorpcije vode v ledvičnih tubulih in osmotskega redčenja plazme. V študijah zdravljenj nikturije je pri večini odraslih, pri katerih je prišlo do znižanja natrija v plazmi, do tega prišlo v prvih dneh zdravljenja ali pri povečanju odmerka. Posebno pozornost je treba nameniti previdnostnim ukrepom, opisanim v poglavju 4.4. Ženske imajo večje tveganje za hiponatriemijo, kar je lahko posledica povečane občutljivosti ledvičnih tubulov na vazopresin in njegovih analogov pri ženskah v primerjavi z moškimi. Tveganje lahko zmanjšamo z upoštevanjem nižjega priporočenega odmerka pri ženskah. Tveganje za hiponatriemijo pri starostni skupini več kot 65 let lahko dodatno zmanjšamo s spremljanjem serumske koncentracije natrija (glejte poglavje 4.2 in 4.4.).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja Preglednica 1 prikazuje pogostnost poročenih neželenih učinkov. Njihove pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1: Pogostnost poročenih neželenih učinkov (v študijah III. faze in poročanje med obdobjem trženja zdravila)

MedDRA organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija	
Bolezni živčevja		glavobol omotica	
Bolezni prebavil	suha usta*	navzea diareja	obstipacija nelagodje v trebuhu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost periferni edem

* Treba je opozoriti, da so bili posamezniki posebej vprašani glede suhih ust v nekaterih kliničnih študijah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Nocurna se podaljša trajanje njegovega učinka, pri čemer se poveča tveganje za pojav zastajanja vode in hiponatriemije.

Zdravljenje

Zdravljenje hiponatriemije mora biti prilagojeno vsakemu posameznemu primeru, vendar pa lahko podamo naslednja splošna priporočila. Pri pojavu hiponatriemije prekinemo zdravljenje z dezmpresinom, omejimo vnos tekočin in, če je potrebno, simptomatsko zdravimo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vazopresin in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01BA02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Nocurna vsebuje dezmopresin, sintetični analog naravno prisotnega antidiuretičnega hormona arginin-vazopresina (AVP). Dezmopresin posnema antidiuretičen učinek vazopresina z vezavo na receptorje V2 v ledvičnih zbiralnih tubulih in povzroči reabsorpcijo vode v telesu, posledično pa se zmanjša nastajanje urina ponoči. Antidiuretičen učinek zdravila Nocurna je zaradi predlaganih odmerkov glede na spol (25 mikrogramov za ženske in 50 mikrogramov za moške) in omejenega trajanja delovanja zdravila omejen na obdobje nočnega spanja.

Farmakodinamični učinki

V študiji CS29 so se odmerki zdravila Nocurna, prilagojeni na telesno maso, ki so povzročili 50 % največjega dosegljivega učinka zdravila na volumen urina ponoči, značilno razlikovali med ženskami in moškimi. Ocenjena vrednost izpostavljenosti za moške je bila 2,7-krat (95 % IZ: 1,3 – 8,1) višja od vrednosti za ženske za dosego enakega dinamičnega učinka, kar ustreza višji občutljivosti na dezmopresin pri ženskah. Pojav hiponatriemije je odvisen od odmerka. Ženske imajo večje tveganje za nastanek hiponatriemije kot moški. Pojavnost hiponatriemije narašča z naraščajočo starostjo (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

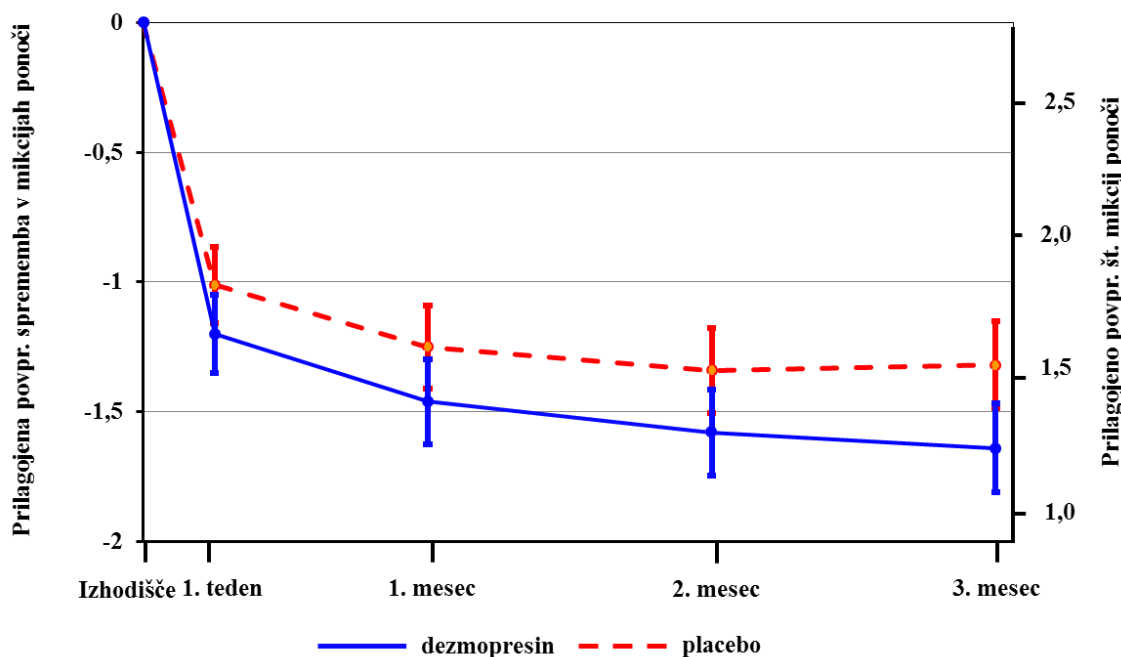
Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Nocurna je bila izkazana pri dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, in sicer na 268 ženskah (študija CS40, 25 mikrogramov dezmopresina, uporabljenega sublingvalno, v primerjavi s placebom) in 395 moških (študija CS41, 50 mikrogramov in 75 mikrogramov dezmopresina, uporabljenega sublingvalno, v primerjavi s placebom) z nikturijo, opredeljeno s povprečno ≥ 2 mikcij na noč in poliurijo pri 90 % žensk in 87 % moških.

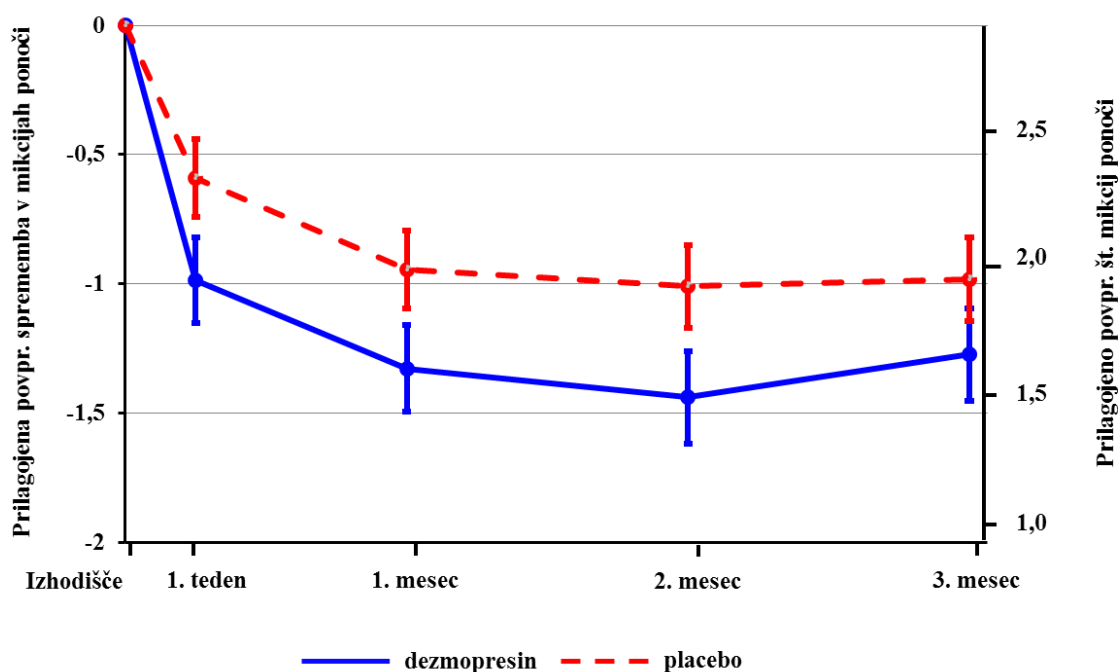
Obe študiji sta izpolnili 2 primarna cilja študije s statistično pomembno razliko s prednostjo dezmopresina sublingvalno skozi 3-mesečno obdobje. Prišlo je do statistično pomembnega zmanjšanja prilagojenega povprečnega števila epizod mikcij ponoči od izhodišča pri 25 mikrogramih dezmopresina sublingvalno (-1,46) v primerjavi s placebom (-1,24) pri študiji na ženskah ($p=0,028$) (Slika 1) in pri 50 mikrogramih dezmopresina sublingvalno (-1,25) v primerjavi s placebom (-0,88) pri študiji na moških ($p=0,0003$) (Slika 2). Delež oseb z > 33 % zmanjšanjem povprečnega števila epizod mikcij ponoči (odzivni bolniki) se je znatno povečal, skoraj podvojil. Razmerje obov za > 33 % zmanjšanje pri 25 mikrogramih dezmopresina sublingvalno v primerjavi s placebom je znašalo 1,85 ($p=0,006$) v študiji pri ženskah in razmerje obov za > 33 % zmanjšanje pri 50 mikrogramih dezmopresina sublingvalno v primerjavi s placebom je znašalo 1,98 ($p=0,0009$) v študiji pri moških.

Kot sekundarni cilj študije, se je prvo nemoteno obdobje spanja (FUSP - *first undisturbed sleep period*)/čas do prve mikcije povečalo od izhodišča do 3 mesecev za razliko 49 minut pri študiji pri ženskah in 39 minut pri študiji pri moških. Prišlo je do statistično pomembnega izboljšanja kakovosti življenja pri 25 mikrogramih dezmopresina sublingvalno (N-QoL skupni rezultat 27,24) v primerjavi s placebom (21,90) ($p=0,0226$) pri ženskah in izboljšanja pri 50 mikrogramih dezmopresina sublingvalno (N-QoL skupni rezultat 18,37) v primerjavi z placebom (13,88) ($p=0,0385$) pri moških. V obeh študijah sta bila odzivnost na zdravljenje (zmanjšanje števila mikcij ponoči in povečanje FUSP) ter izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja močno povezana ($p<0,0001$).

Slika 1. Dva primarna cilja študije: Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča pri mikcijah ponoči med trimesečnim zdravljenjem – (ženske, CS40 celotni nabor za analizo (FSA - Full Analysis Set))



Slika 2. Dva primarna cilja študije: Prilagojena povprečna sprememba izhodišča pri mikcijah ponoči med trimesečnim zdravljenjem – (moški, CS41 celotni nabor za analizo (FSA - Full Analysis Set))



V dvojno slepi, randomizirani klinični študiji so raziskovali učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja z dezmopresinom, uporabljenega sublingvalno, in tolterodin kapsulami s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja z nikturijo pri ženskah za obdobje 3 mesecev. 49 oseb je prejelo v kombinaciji zdravilo Nocturna 25 mikrogramov in tolterodin 4 miligramov. V tej študiji ni bilo opaženih resnih neželenih dogodkov, varnostni profil kombiniranega

zdravljenja pa je bil podoben varnostnemu profilu zdravila Nocdurna 25 mikrogramov. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja, gledana kot zmanjšanje v povprečnem številu epizod mikcij ponoči od izhodišča do treh mesecev zdravljenja, je bila v skupini s kombiniranim zdravljenjem številčno večja v primerjavi s skupino z monoterapijo s tolterodinom (razlika v zdravljenju, -0,34 mikcij) upoštevajoč celotni nabor za analizo. Razlika je bila statistično pomembna ($p=0,049$) z razliko v zdravljenju -0,41 mikcij v naboru za analizo po protokolu.

Razlike med spoloma v klinični varnosti in učinkovitosti

V klinični študiji [FE992026 CS029] so analizirali odziv na odmerek zdravila Nocdurna pri ženskah in moških pri odmerkih v razponu od 10 do 100 mikrogramov. Pri ženskah ni bilo nobene nadaljnje pridobitve v farmakodinamičnem učinku pri odmerkih nad 25 mikrogramov, kar nakazuje, da je bil plato odziva na odmerek dosežen pri 25 mikrogramov pri ženskah. Pri moških je bilo zmanjšanje volumna urina večje pri 50 mikrogramov, vendar pa ne bistveno večje pri 100 mikrogramov. Povečanje odmerjanja do 50 mikrogramov ni doprineslo k dodatni učinkovitosti pri ženskah, vendar pa je bilo povezano s 5-kratnim povečanjem tveganja za hiponatriemijo v primerjavi z moškimi v starostni skupini nad 50 let ($p=0,015$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Celotna povprečna absolutna biološka uporabnost dezmopresina, uporabljenega sublingvalno, iz prejšnjih študij razpona odmerjanja v odmerkih 200 mikrogramov, 400 mikrogramov in 800 mikrogramov znaša 0,25 % (95 % IZ: 0,21 % - 0,31 %). Dezmopresin kaže zmerno do visoko variabilnost v biološki uporabnosti, tako pri posamezniku kot tudi med posamezniki. Dezmopresin kaže linearno odvisnost odmerka glede na AUC in c_{max} v intervalu od 60 do 240 mikrogramov, vendar pa biološka uporabnost odmerkov pod 60 mikrogramov ni bila ovrednotena.

Porazdelitev

Porazdelitev dezmopresina najbolje opiše dvoprostorni porazdelitveni model, z volumnom porazdelitve med fazo izločanja 0,3 - 0,5 l/kg.

Biotransformacija

Študije metabolizma dezmopresina *in vivo* niso bile izvedene. Študije metabolizma *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da presnova dezmopresina v jetrih preko sistema citokrom P450 ni obsežna. Zato tudi *in vivo* presnova v jetrih preko sistema citokrom P450 pri človeku ni pričakovana. Zaradi odsotnosti inhibitornega delovanja na sistem citokrom P450 je verjetnost učinka dezmopresina na farmakokinetiko drugih zdravil minimalna.

Izločanje

Izračunan celokupni očistek dezmopresina je 7,6 l/h. Ocenjen razpolovni čas izločanja dezmopresina je 2,8 ure. Pri zdravih posameznikih je bil delež izločenega nespremenjenega dezmopresina 52 % (44 % - 60 %).

Linearnost/nelinearnost

Ni znakov o nelinearnosti katerega koli farmakokinetičnega parametra dezmopresina.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov:

Bolniki z okvaro ledvic:

AUC in razpolovni čas sta odvisna od stopnje okvare ledvic in se višata z resnostjo okvare. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min) je dezmopresin kontraindiciran.

Preglednica 2: Farmakokinetični parametri za različno stopnjo okvare ledvic. Podatki iz CS001.

	Kreatininski očistek	Ledvična funkcija	AUC (h*pg/ml)	t_{1/2} (h)
--	-----------------------------	--------------------------	----------------------	----------------------------

zdrava oseba	> 80 ml/min	normalna	186	2,8
blaga okvara ledvic	50 - 80 ml/min	blago okvarjena	281	4,0
zmerna okvara ledvic	30 - 49 ml/min	zmerno okvarjena	453	6,7
huda okvara ledvic	5 - 29 ml/min	hudo okvarjena	682	8,7

Bolniki z okvaro jeter:

Študije pri tej populaciji niso bile izvedene.

Verjetnost interakcij med dezmopresinom in zdravili, ki vplivajo na presnovo v jetrih, je majhna.

Študije *in vitro* na človeških mikrosomih so namreč pokazale, da presnova dezmopresina v jetrih ni obsežna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije karcinogenosti dezmopresina niso bile izvedene, ker je ta strukturno zelo soroden naravno prisotnemu peptidnemu hormonu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

želatina

manitol (E421)

citronska kislina, brezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Uporabite takoj po odprtju posameznega pretisnega omota.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, pakirani v škatli. Folija pretisnega omota na dnu in na vrhu sestoji iz večslojnih laminatov, sestavljenih iz PVC/OPA/Alu/OPA/PVC oziroma termoplastičnega laka/Alu/PET/papirja.

Velikost pakiranja:

10x1, 30x1, 90x1 ali 100x1 peroralni liofilizat

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02212/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.08.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 18.06.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.04.2021