

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg tablete
Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg tablete:
Ena tableta vsebuje 0,1 mg dezmopresinijevega acetata, kar ustreza 0,089 mg dezmopresina.
Pomožna snov: 138,9 mg laktoze monohidrata na tableto.

Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg tablete:
Ena tableta vsebuje 0,2 mg dezmopresinijevega acetata, kar ustreza 0,178 mg dezmopresina.
Pomožna snov: 138,8 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celotne seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg tablete:
Tablete Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg so bele, bikonveksne, ovalne tablete, z vtisnjeno črko D, razdelilno zarezo in številko 0,1 na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg tablete:
Tablete Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg so bele, bikonveksne, okrogle tablete, z vtisnjeno črko D, razdelilno zarezo in številko 0,2 na eni strani ter gladko površino na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Centralni diabetes insipidus.
- Nočna enureza pri otrocih starejših od 5 let.
- Zdravljenje nokturiije pri odraslih, ki je posledica nočne poliurije. Preberite pomembne informacije o varni uporabi v poglavjih 4.3 in 4.4.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Razdelilna zareza je namenjena prelomu tablete, ki olajša požiranje, in ne razdelitvi na enaka odmerka.

Odmerek dezmopresina je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Tablete z dezmopresinijevim acetatom se ne smejo vzeti ob obroku.

Diabetes insipidus

Otroci in odrasli

Ustrezen začetni odmerek za odrasle in otroke je 100 mikrogramov (0,1 mg) trikrat dnevno. Režim odmerjanja je nato treba prilagoditi glede na bolnikov odziv. Klinične izkušnje kažejo, da lahko dnevni odmerek niha med 200 mikrogrami (0,2 mg) in 1200 mikrogrami (1,2 mg). Vzdrževalni

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

odmerek je pri večini bolnikov 100–200 micrograms (0,1–0,2 mg) trikrat dnevno. Če se pojavijo znaki zastajanja vode oz. hiponatriemije, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerek.

Nočna enureza

Otroci, starejši od 5 let

Ustrezen začetni odmerek je 200 mikrogramov (0,2 mg) pred spanjem. Odmerek se lahko poveča na največ 400 mikrogramov (0,4 mg), če manjši odmerek ni dovolj učinkovit.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba preverjati, ali je bolnik spontano okreval, tako, da se vsake tri mesece uvede vsaj enotedensko preizkusno obdobje brez zdravljenja.

Treba je omejiti in nadzorovati vnos tekočine. Če se pojavijo znaki ali simptomi zastajanja vode in/ali hiponatriemije (glavobol, navzeja/bruhanje, povečanje telesne mase ter, v resnih primerih, konvulzije in koma), je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik popolnoma ne okreva. Ko se zdravljenje spet nadaljuje, mora bolnik upoštevati omejitve vnosa tekočine (glejte poglavje 4.4).

Nokturija

Priporočeni začetni odmerek je 100 mikrogramov (0,1 mg) pred spanjem. Če zdravljenje ni dovolj učinkovito, se lahko odmerek v tedenskih presledkih poveča na 200 mikrogramov (0,2 mg), nato pa na največ 400 mikrogramov (0,4 mg). Treba je omejiti in nadzorovati vnos tekočine (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z nočno poliurijo je treba za diagnosticiranje vsaj 48 ur pred začetkom zdravljenja meriti pogostost uriniranja in volumen urina. Za nočno poliurijo smatramo nastajanje urina, ki v nočnem času preseže kapaciteto sečnega mehurja ali eno tretjino količine urina, ki nastane v 24 urah.

Če se pojavijo znaki ali simptomi zastajanja vode in/ali hiponatriemije (glavobol, navzeja/bruhanje, povečanje telesne mase ter, v resnih primerih, konvulzije in koma), je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik popolnoma ne okreva. Ko se zdravljenje spet nadaljuje, mora bolnik upoštevati omejitve vnosa tekočine, poleg tega pa je treba meriti ravni natrija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Če v 4 tednih po prilagoditvi odmerka klinični učinek ni zadosten, je treba zdravljenje opustiti.

Zdravljenje starejših bolnikov (65 let ali več) se ne priporoča. Če se zdravnik kljub temu odloči predpisati dezmopresin, je treba bolnika pozorno spremljati, ker bo tveganje za pojav hiponatriemije večje. Ravni natrija v serumu je treba preverjati pred zdravljenjem, tri dni po začetku zdravljenja, ob vsakem morebitnem povečanju odmerka in redno med dolgotrajnim zdravljenjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- habitualna ali psihogena polidipsija (s posledičnim nastajanjem urina, ki presega 40 ml/kg/24 ur),
- srčna insuficienca ali druge bolezni, pri katerih je potrebno zdravljenje z diuretiki,
- zmerna ali huda odpoved ledvic (kreatininski očistek, manjši od 50 ml/min),
- znana hiponatriemija,
- sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SNIADH) – bolezen, pri kateri nastaja neustrezno velika količina ADH.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje nokturije kot posledice nočne poliurije pri odraslih z dezmopresinom morajo uvesti in nadzirati zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje s to vrsto zdravljenja.

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

Pri zdravljenju nočne enureze in nokturije mora bolnik od 1 ure pred odmerkom, ki ga vzame pred spanjem, pa vse do jutra, v vsakem primeru pa še vsaj 8 ur po zaužitju odmerka, čim bolj omejiti vnos tekočine. Bolniku se priporoča, da v tem obdobju pije samo, kadar dejansko občuti žejo. Posledica zdravljenja brez sočasnega omejevanja tekočine sta lahko zastajanje vode in/ali hiponatriemija s spremljajočimi opozorilnimi znaki in simptomi (glavobol, navzeja/bruhanje, povečanje telesne mase ter, v resnih primerih, konvulzije in koma) ali brez njih. Zato je dobro bolnike opozoriti na to nevarnost, zlasti starejše bolnike in starše majhnih otrok. Večkrat so poročali, da se je pri otrocih in mladih odraslih, ki so se zdravili z dezmopresinom zaradi nočne enureze, pojavil možganski edem. Zdravljenje je treba ovrednotiti na vsake tri mesece, da bi ugotovili, ali bolnik še vedno potrebuje zdravljenje. To se lahko opravi z uvedbo preizkusnih obdobj brez zdravljenja, ki trajajo najmanj po en teden. Dezmopresin se ne sme uporabljati za zdravljenje enureze pri otrocih, mlajših od 5 let, prav tako se uporaba ne priporoča pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pri bolnikih z urgentno inkontinenco, organskimi vzroki za povečano pogostost uriniranja ali nokturijo (npr. benigna hiperplazija prostate, okužba sečil, kamni ali tumorji v mehurju, motnje sfinktra sečnega mehurja), polidipsijo ali diabetesom mellitusom, ki ni ustrezno nadzorovan, je treba najprej zdraviti specifični vzrok težave ali pa to možnost izključiti.

Če bolnik jemlje dezmopresin sočasno z zdravili, ki lahko sprožijo SNIADH, npr. s tricikličnimi antidepresivi, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), klorpromazinom, karbamazepinom ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, so potrebni previdnostni ukrepi za preprečevanje hiponatriemije, kot so omejevanje vnosa tekočine in meritve ravni natrija v serumu.

Pri starejših ljudeh in bolnikih, ki imajo nizko raven natrija v serumu, je lahko tveganje za pojav hiponatriemije večje.

Pri boleznih, pri katerih je porušeno ravnovesje tekočine in/ali elektrolitov, je treba zdravljenje z dezmopresinom prekiniti (npr. pri sistemskih okužbah, povišani telesni temperaturi ali gastroenteritisu).

Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati možnost, da obstaja hujša disfunkcija sečnega mehurja ali obstrukcija iztoka urina.

Pri kroničnih boleznih ledvic je antidiuretični učinek dezmopresina manjši kot običajno.

Pri bolnikih z boleznimi srca in ožilja ali pri bolnikih, ki imajo astmo, epilepsijo ali migreno, je treba to zdravilo uporabljati previdno in, če je potrebno, zmanjšati odmerek.

Pri bolnikih s cistično fibrozo je treba dezmopresin uporabljati previdno in prilagoditi odmerek na podlagi osmolalnosti plazme.

Med zdravljenjem z dezmopresinom bo morda treba spremljati bolnikovo telesno maso, ravni natrija v serumu in/ali krvni tlak.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, za katera je znano, da sprožajo SNIADH (npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, klorpromazin in karbamazepin), lahko povzročajo aditivni antidiuretični učinek, s tem pa se poveča tveganje za zastajanje vode oz. hiponatriemijo.

Poročali so o povečanem (vendar ne podaljšanem) učinku dezmopresinijevega acetata med sočasnim zdravljenjem z indometacinom. Upoštevati je treba dejstvo, da bo ob sočasnem uporabi teh dveh zdravil

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

verjetno treba prilagoditi odmere zdravila Dezmopresinijev acetat Teva. Prilagoditev bo verjetno potrebna tudi pri kombinaciji drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil z zdravilom Dezmopresinijev acetat Teva. Vzrok je v tem, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila povzročijo zastajanje vode oz. hiponatriemijo (glejte poglavje 4.4).

Med sočasnim zdravljenjem z loperamidom se lahko koncentracija dezmopresina v plazmi potroji, kar lahko predstavlja večje tveganje za zastajanje tekočine oz. hiponatriemijo. Enak učinek imajo lahko tudi druga zdravila, ki upočasni prehod skozi črevesje, vendar to ni raziskano.

Verjetnost medsebojnega delovanja 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. Vendar študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso opravili.

Med sočasnim zdravljenjem z dimetikonom se lahko absorpcija dezmopresina zmanjša.

Standarden obrok s 27-odstotno vsebnostjo maščob znatno zmanjša absorpcijo (hitrost in obseg) peroralno uporabljenega dezmopresina – za približno 40 %. Glede na farmakodinamične lastnosti (nastajanje in osmolalnost urina) pomembnejšega učinka niso opazili. Vendar ni mogoče izključiti možnosti, da bo učinek dezmopresina pri nekaterih bolnikih drugačen, če ga vzamejo s hrano. Pri majhnih odmerkih dezmopresina lahko sočasno uživanje s hrano skrajša antidiuretični učinek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije z omejenim številom (n = 53) žensk z diabetesom insipidusom, ki so se zdravile med nosečnostjo, so pokazale redke primere malformacij pri otrocih. Do sedaj ni na voljo drugih ustreznih epidemioloških podatkov. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, strukturo in razvoj zarodka, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Priporoča se spremljanje krvnega tlaka zaradi povečanega tveganja za pojav preeklampsije.

Dojenje

Rezultati analiz mleka doječih mater, ki so dobivale velike odmerke dezmopresina (300 mikrogramov intranazalno), kažejo, da je količina dezmopresina, ki se lahko prenese na otroka, občutno manjša od količine, ki je potrebna za vpliv na diurezo.

Dezmopresin se lahko uporablja v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij, s katerimi bi ugotovili učinke dezmopresina na sposobnost za vožnjo in uporabo strojev, niso opravili. Dezmopresin nima znanih učinkov na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Posledica zdravljenja brez sočasnega omejevanja vnosa tekočine je lahko zastajanje vode oz. hiponatriemija s spremljajočimi opozorilnimi znaki in simptomi ali brez njih. Med temi simptomi so glavobol, navzeja/bruhanje, zmanjšanje vrednosti natrija v serumu, povečanje telesne mase ter, v hujših primerih, konvulzije in koma (glejte poglavje 4.4).

Pogostost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

podatkov).

Nočna enureza in diabetes insipidus

Med najpogostejšimi neželenimi učinki so glavobol in boleznj prebavil.

<i>Bolezni imunskega sistema</i> Neznana pogostost	alergijske reakcije
<i>Presnovne in prehranske motnje</i> Zelo redki	hiponatriemija
<i>Psihiatrične motnje</i> Zelo redki	čustvene motnje
<i>Bolezni živčevja</i> Pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i> Pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja
<i>Bolezni kože in podkožja</i> Zelo redki	alergijske kožne reakcije

Nokturija

Med prilagajanjem odmerka v kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki zdravila pojavili pri približno 35 % bolnikov. 8 % bolnikov je končalo zdravljenje zaradi neželenih učinkov med povečevanjem odmerka in 2 % jih je končalo zdravljenje v dvojno slepem obdobju, ki je temu sledilo (0,63% v skupini z dezmopresinom in 1,45 % v skupini s placebom).

Med dolgotrajnim zdravljenjem so se neželeni učinki pojavili pri približno 24 % bolnikov.

Najpogostejši neželeni učinek je glavobol. 15 % bolnikov je imelo glavobol med povečevanjem odmerka in 6 % med dolgotrajnim zdravljenjem.

<i>Presnovne in prehranske motnje</i> Pogosti	hiponatriemija (povečevanje odmerka)
<i>Bolezni živčevja</i> Zelo pogosti	glavobol (povečevanje odmerka)
Pogosti	glavobol (dolgotrajno zdravljenje) omotica
<i>Srčne bolezni</i> Pogosti	periferni edem (dolgotrajno zdravljenje)
<i>Bolezni prebavil</i> Pogosti	navzeja povečanje telesne mase (dolgotrajno zdravljenje) bolečina v trebuhu (povečevanje odmerka) suha usta (povečevanje odmerka)
<i>Bolezni sečil</i> Pogosti	pogosto uriniranje (dolgotrajno zdravljenje)

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Simptomi resnega zastajanja vode:
konvulzije in izguba zavesti

Dezmopresinjev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

Zdravljenje

Zdravljenje hiponatriemije mora biti prilagojeno posameznemu bolniku, vendar je mogoče dati nekaj splošnih smernic.

Hiponatriemija se zdravi z opustitvijo uporabe dezmopresina, omejevanjem vnosa tekočine in, če je potrebno, simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vazopresin in analogi

Oznaka ATC: H01BA02.

Dezmopresin je sintetični analog naravnega hormona arginin-vazopresina. Med dezmopresinom in naravnim hormonom sta dve kemijski razliki, deaminacija 1-cisteina in substitucija 8-L-arginina z 8-D-argininom. To ima za posledico znatno daljše antidiuretsko delovanje in skoraj popolno odsotnost presorskega učinka pri terapevtskih odmerkih. Dezmopresin je močna učinkovina z vrednostjo EC_{50} 1,6 pg/ml za antidiuretični učinek. Predvidevamo lahko, da bo po peroralnem dajanju dezmopresina njegov učinek trajal 6 do 14 ur ali več.

Klinična preskušanja tablet dezmopresina za zdravljenje nokturije so pokazala naslednje:

- pri 39 % bolnikov se je pogostost uriniranja ponoči zmanjšala za vsaj 50 %. Ustrezno zmanjšanje je v skupini s placebom doseglo 5 % bolnikov ($p < 0,0001$);
- povprečno število mikcij na noč se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmopresin, zmanjšalo za 44 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 15 % ($p < 0,0001$);
- povprečno trajanje spanja pred prvo prekinitvijo se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmopresin, podaljšalo za 64 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 20 % ($p < 0,0001$);
- povprečno trajanje spanja pred prvo prekinitvijo se je pri bolnikih, ki so prejeli dezmopresin, podaljšalo za 2 uri, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 31 minut ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absolutna biološka uporabnost peroralno danega dezmopresina niha med 0,08 % in 0,16 %.

Variabilnost biološke uporabnosti dezmopresina je zmerna do velika pri posameznikih in med bolniki. Hitrost in obseg absorpcije se pri sočasnem uživanju hrane zmanjšata za 40 %. Povprečna največja koncentracija v plazmi je dosežena v 2 urah po odmerjanju.

Volumen porazdelitve je 0,2–0,3 l/kg. Razpolovni čas v plazmi je 2–3 ure. Razpolovni čas po peroralnem odmerjanju je 2–3 ure. Dezmopresin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se v jetrih presnovi samo nepomembna količina dezmopresina. Zato tudi presnova v jetrih *in vivo* ni verjetna.

Po intravenski uporabi se 45 % odmerka dezmopresina v 24 urah izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in reproduktivne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka..

Poslabšano delovanje ledvic s povišano ravnjo serumskega kreatinina kot tudi z degeneracijo hialina v tubulnem epiteliju je bilo dokazano pri podganah pri dnevnom odmerku 47,4 mikrogramov/kg telesne

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

mase, t.j. pri izpostavljenosti, ki je precej presegala največjo izpostavljenost pri človeku. Spremembe so bile reverzibilne po prenehanju zdravljenja z dezmopresinom. Raziskave kancerogenih lastnosti niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon
predgelirani škrob
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C, shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot : OPA/Alu/PVC – aluminij
Plastenka: 30 ml bela neprozorna PE plastenka in bel neprozoren PP pokrovček s sušilnim sredstvom in zapiralom, ki je varno za otroke

Velikosti pakiranj:

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg tablete
7, 10, 15, 30, 50 (bolnišnično pakiranje), 60, 90 in 100 tablet

Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg tablete
10, 15, 30, 50 (bolnišnično pakiranje), 60, 90, 100 in 200 (2x100) tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nizozemska

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg in 0,2 mg tablete

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

Dezmopresinijev acetat Teva 0,1 mg tablete: 5363-I-1750/12

Dezmopresinijev acetat Teva 0,2 mg tablete: 5363-I-1751/12

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

25.05.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.05.2012