

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dursea, 60 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Dursea, 120 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Dursea, 240 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dursea 60 mikrogramów

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 60 mikrogramów desmopresyny (w postaci desmopresyny octanu).

Dursea 120 mikrogramów

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 120 mikrogramów desmopresyny (w postaci desmopresyny octanu).

Dursea 240 mikrogramów

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 240 mikrogramów desmopresyny (w postaci desmopresyny octanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 62 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa

Dursea, 60 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

Biała lub prawie biała, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy 6,5 mm i grubości 2 mm z wytłoczonym napisem "I" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Dursea, 120 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

Biała lub prawie biała, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy 6,5 mm i grubości 2 mm z wytłoczonym napisem "II" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Dursea, 240 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

Biała lub prawie biała, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy 6 mm i grubości 2 mm z wytłoczonym napisem "III" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie moczówki prostej ośrodkowej.
- Leczenie pierwotnego moczenia nocnego u pacjentów w wieku powyżej 5 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.
- Leczenie objawowe nokturii u dorosłych w wieku poniżej 65 lat, związanej z nocnym wielomoczem tj. objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Desmopresyna powoduje wchłanianie zwrotne wody w nerkach, co prowadzi do zatrzymania płynów.

W związku z tym podczas leczenia desmopresyną sugeruje się:

- rozpoczęcie leczenia od najniższej zalecanej dawki
- stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki (bez przekraczania maksymalnej zalecanej dawki)
- przestrzeganie ograniczenia przyjmowania płynów
- upewnienie się, że w przypadku dzieci podawanie leku odbywa się pod nadzorem osoby dorosłej.

Dawkowanie

Ogólnie

W razie wystąpienia objawów nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała i w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączka) leczenie należy przerwać do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta.

Po wznowieniu leczenia konieczne jest ograniczenie przyjmowania płynów do minimum oraz monitorowanie stężenia sodu w surowicy (patrz punkt 4.4). Konieczne może być dostosowanie dawki. We wszystkich przypadkach należy stopniowo dostosowywać dawkę z zachowaniem wystarczającej przerwy między poszczególnymi stopniami dawkowania.

Jeśli odpowiedni skutek kliniczny nie zostanie osiągnięty w ciągu 4 tygodni, przy cotygodniowym dostosowywaniu dawki, leczenie należy przerwać.

Moczówka prosta ośrodkowa

Dorośli i dzieci: zalecana dawka początkowa to 60 mikrogramów desmopresyny podjęzykowo 3 razy na dobę. Następnie dawkowanie ustala się w zależności od reakcji pacjenta. Doświadczenie kliniczne wykazało, że całkowita dawka dobową mieści się zwykle w granicach od 120 do 720 mikrogramów podjęzykowo. U większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi od 60 do 120 mikrogramów desmopresyny podjęzykowo 3 razy na dobę.

Pierwotne moczenie nocne

Zalecana dawka początkowa wynosi 120 mikrogramów podjęzykowo na noc. Jeśli mniejsza dawka jest niewystarczająca, ilość leku można zwiększyć do 240 mikrogramów podjęzykowo. Należy przestrzegać ograniczenia przyjmowania płynów.

Leczenie tym produktem leczniczym powinno trwać przez okres do 3 miesięcy. Należy przerwać podawanie leku na co najmniej jeden tydzień i ocenić, czy dalsze leczenie jest konieczne.

Nokturia u dorosłych

W celu stwierdzenia nocnego wielomoczu, pacjenci z nokturią powinni zapisywać godzinę i objętość każdej mikcji w harmonogramie przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Nocny wielomocz rozpoznaje się, gdy ilość moczu wytwarzanego w nocy przekracza czynnościową pojemność pęcherza moczowego lub 1/3 24-godzinne wytwarzania moczu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mikrogramów podjęzykowo przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, można ją zwiększyć do 120 mikrogramów podjęzykowo a następnie do 240 mikrogramów podjęzykowo, z zachowaniem tygodniowych przerw w zwiększaniu dawki. Należy przestrzegać ograniczenia przyjmowania płynów. Przed rozpoczęciem leczenia a także 3 dni po rozpoczęciu leczenia należy zmierzyć stężenie sodu w osoczu. To samo dotyczy zwiększenia dawki i innych sytuacji w trakcie leczenia, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, patrz punkt 4.4.

Jeśli nie uzyskano odpowiedniego skutku klinicznego w ciągu 4 tygodni, przy cotygodniowym dostosowywaniu dawki, leczenie należy przerwać.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.3)

Zaburzenia nerek

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Dursea jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy wskazany jest do leczenia moczówki prostej ośrodkowej i pierwotnego moczenia nocnego u dzieci. Dla moczówki prostej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak u dorosłych. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w przypadku pierwotnego moczenia nocnego u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Dursea jest podawany podjęzykowo.

Ten produkt leczniczy umieszcza się pod językiem, gdzie rozpuszcza się on bez potrzeby popijania wodą.

W leczeniu pierwotnego moczenia nocnego i nokturii należy ograniczyć przyjmowanie płynów do minimum od 1 godziny przed podaniem dawki wieczornej do co najmniej 8 godzin po jej podaniu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na desmopresynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego.
- Nawykowa lub psychogenna polidypsja (skutkująca zwiększoną ilością wydalanego moczu przekraczającą 40 mL/kg mc./dobę).
- Rozpoznana lub podejrzewana niewydolność serca i inne stany wymagające leczenia lekami moczopędnymi.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 mL/min.).
- Rozpoznana hiponatremia.
- Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH).
- Pacjenci w wieku poniżej 5 lat, jeśli produkt leczniczy jest stosowany w leczeniu pierwotnego moczenia nocnego.
- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat, jeśli produkt leczniczy jest stosowany w leczeniu pierwotnego moczenia nocnego lub nokturii.
- Pacjenci niezdolni do przestrzegania ograniczenia przyjmowania płynów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną we wskazaniach leczenia izolowanego moczenia nocnego u dzieci i nokturii u dorosłych, należy wykluczyć jakąkolwiek organiczną anomalię zwieracza pęcherza moczowego.

Desmopresynę należy podawać z zachowaniem ostrożności i w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę u osób w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (niewydolność wieńcowa, nadciśnienie tętnicze), a także u pacjentów z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Desmopresynę należy podawać z zachowaniem ostrożności i w razie konieczności zmniejszyć dawkę u pacjentów cierpiących na astmę, mukowiscydozę, padaczkę, migrenę lub stany charakteryzujące się zaburzeniami płynów i (lub) równowagi elektrolitowej.

W dużych dawkach, szczególnie w przypadku moczówki prostej, desmopresyna może czasami powodować niewielki wzrost ciśnienia krwi, który ustępuje po zmniejszeniu dawki.

W przypadku niewydolności korykotropowej lub niewydolności tarczycy dawkę należy skorygować przed

rozpoczęciem leczenia desmopresyną i przez cały czas jego trwania, aby uniknąć wystąpienia zatrucia wodnego.

Przez co najmniej dwa dni przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z nokturią należy prowadzić dzienniczek oddawania moczu, w którym ocenia się częstotliwość i objętość oddawanego moczu w celu zdiagnozowania wielomoczu nocnego.

Dzieci i młodzież

Postępowanie terapeutyczne w przypadku moczenia nocnego u dzieci zazwyczaj rozpoczyna się od podjęcia działań związanych ze stylem życia. Ważne jest, aby pracownicy ochrony zdrowia rozważyli te działania przed rozpoczęciem podawania desmopresyny.

U dzieci z izolowanym moczeniem nocnym, przed rozpoczęciem leczenia, pacjent powinien odnotować częstotliwość oddawania moczu i godzin picia przez 48 godzin oraz liczbę mokrych nocy przez 7 dni.

Monitorowanie leczenia

Hiponatremia / Zatrucie wodne

U pacjentów z nagłym nietrzymaniem moczu, organicznymi przyczynami zwiększonej częstości mikcji lub nokturii (np. łagodny rozrost gruczołu krokowego, zakażenia dróg moczowych, kamienie żółciowe i (lub) guzy, polidypsja lub niewłaściwie leczona cukrzyca), należy przede wszystkim zająć się konkretną przyczyną problemu.

Podczas leczenia pierwotnego moczenia nocnego i nokturii podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem wieczornej dawki do 8 godzin po podaniu leku (patrz punkt 4.2).

Zaleca się monitorowanie masy ciała pacjenta w dniach następujących po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki. Szybki i znaczny wzrost masy ciała może być oznaką nadmiernego zatrzymania płynów.

Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia przyjmowania płynów może prowadzić do nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała lub w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączka). W przypadku pojawienia się tych objawów, we wskazaniach izolowane moczenie nocne u dzieci i nokturia u dorosłych, leczenie należy przerwać i wykonać jonogram krwi w celu pomiaru poziomu sodu. Jeśli leczenie zostanie wznowione, ograniczenie przyjmowania płynów powinno być bardziej rygorystyczne.

Należy poinstruować wszystkich pacjentów i ich opiekunów o konieczności przestrzegania ograniczenia przyjmowania płynów.

Istnieje zwiększone ryzyko hiponatremii u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z niskim stężeniem sodu w osoczu oraz u pacjentów z dużą objętością moczu dobowego (ponad 2,8 do 3 litrów).

Należy zachować szczególną ostrożność przy zatrzymywaniu płynów i często monitorować poziom sodu w osoczu, aby uniknąć hiponatremii w następujących stanach:

- równoczesne stosowanie leków powodujących nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego (SIADH), takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, karbamazepina;
- równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Dodatkowo

We wskazaniach takich jak izolowane moczenie nocne u dzieci i nokturia u dorosłych, leczenie desmopresyną należy przerwać podczas współistniejących stanów charakteryzujących się zaburzeniem równowagi wodnej i (lub) elektrolitowej, takich jak: epizod zakaźny, gorączka, zapalenie żołądka i jelit.

Substancje dodatkowe o znanym działaniu

Produkt leczniczy Dursea zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę podjęzykową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje powodujące nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, karbamazepina, a także leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, zwłaszcza chloropropamid, mogą wywierać dodatkowe działanie przeciwdiuretyczne, zwiększając ryzyko nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie, patrz pkt. 4.4.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą prowadzić do zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii, patrz punkt. 4.4.

Równoczesne leczenie lekami moczopędnymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Równoczesne leczenie loperamidem może prowadzić do trzykrotnego zwiększenia stężenia desmopresyny w surowicy i w wyniku tego zwiększać ryzyko nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii. Inne leki powodujące zwolnienie pasażu jelitowego mogą dawać taki sam efekt. Nie zostało to jednak zbadane.

Równoczesne leczenie dimetikonem może powodować zmniejszenie wchłaniania desmopresyny.

Nie jest prawdopodobne, aby desmopresyna wchodziła w interakcje z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy, gdyż w badaniach *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazano, że desmopresyna nie ulega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu. Jednak formalnych badań *in vivo* nad interakcjami nie przeprowadzano.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania wpływu na płodność nie zostały przeprowadzone.

Badania *in vitro* oparte na modelu liścienia wykazały, że desmopresyna podawana w stężeniu leczniczym odpowiadającym zalecanej dawce nie jest transportowana przez łożysko.

Ciąża

Dane dotyczące ograniczonej liczby (n = 53) kobiet w ciąży leczonych desmopresyną z powodu moczówki prostej ośrodkowej oraz dane dotyczące ograniczonej liczby (n = 54) kobiet w ciąży leczonych z powodu choroby von Willebranda wskazują, że desmopresyna nie ma niepożądanego wpływu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodów i (lub) noworodków. Nie są dostępne inne odpowiednie badania epidemiologiczne. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego działania szkodliwego na przebieg ciąży, rozwój zarodkowy i (lub) płodowy, przebieg porodu lub rozwój poporodowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Wyniki badań zawartości desmopresyny w mleku kobiet karmiących piersią, otrzymujących desmopresynę w dużych dawkach (300 µg donosowo), wskazują, że desmopresyna przenika do mleka ludzkiego, ale ilość desmopresyny, która może zostać przekazana dziecku jest niska i prawdopodobnie niższa niż ilość wymagana do wywołania diurezy. Nie badano, czy desmopresyna kumuluje się w mleku ludzkim przy wielokrotnym podawaniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dursea nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, patrz poniżej w „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Dorośli

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból głowy (12%). Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (6%), zawroty głowy (3%), nadciśnienie (2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności (4%), wymioty (1%), ból brzucha (3%), biegunka (2%) i zaparcie (1%). Niezbyt często zgłaszano oddziaływanie na sen i (lub) stopień przytomności umysłu, w takiej postaci jak np. bezsenność (0,96%), senność (0,4%) lub osłabienie (0,06%). W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Dzieci i młodzież

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból głowy (1%). Niezbyt często zgłaszano zaburzenia psychiczne [chwiejność emocjonalna (0,1%), agresywność (0,1%), niepokój (0,05%), zmienność nastroju (0,05%), koszmary nocne (0,05%)], które zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia, oraz zaburzenia żołądka i jelit [ból brzucha (0,65%), nudności (0,35%), wymioty (0,2%) i biegunka (0,15%)]. W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Nokturia

Działania niepożądane desmopresyny opisywano u pacjentów, w tym u osób w wieku 65 lat i starszych, leczonych z powodu nokturii w ramach badań klinicznych. W sumie około 35% pacjentów doświadczyło działań niepożądanych podczas fazy dostosowywania dawki. Większość przypadków klinicznie istotnej hiponatremii (stężenie sodu w osoczu <130 mmol/L) wystąpiła u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.3).

Hiponatremia pojawiła się albo wcześniej po rozpoczęciu leczenia, albo podczas zwiększania dawki. Działania niepożądane inne niż hiponatremia są przeważnie mało istotne. Podczas długotrwałego leczenia działania niepożądane wystąpiły u 24% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dorośli

Częstość działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dorosłych leczonych z powodu nokturii (N=1557) i danych z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczących wszystkich wskazań dla dorosłych (w tym moczówki prostej ośrodkowej) została przedstawiona w Tabeli 1. Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dodano w kolumnie: „częstość nieznana”.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia			Odwodnienie** Hipernatremia* *
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna	Stan dezorientacji*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Zawroty głowy*	Senność, Parestezje		Drgawki*, Osłabienie**, Śpiączka*
Zaburzenia oka			Zaburzone widzenie		

Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia równowagi*		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyń		Nadciśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności* Ból brzucha* Biegunka Zaparcie Wymioty*	Niestrawność, Wiatry, wzdęcie i rozdęcie brzucha		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pocenie się, Świąd, Wysypka, Pokrzywka	Alergiczne zapalenie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśniowe, Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, Uczucie zmęczenia	Złe samopoczucie* Ból w klatce piersiowej Objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne			Zwiększona masa ciała* Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych Hipokaliemia		

* Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenia masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę
 ** Zgłaszane tylko w przypadku leczenia moczówki prostej ośrodkowej

Dzieci i młodzież

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dzieci i młodzieży, leczonych z powodu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego (N=1923) została przedstawiona w Tabeli 2. Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dodano w kolumnie: „częstość nieznana”.

Tabela 2 Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych
---	---	---	---	---

				danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiponatremia****
Zaburzenia psychiczne		Chwiejność emocjonalna**, Agresywność***	Objawy niepokoju, Koszmary nocne****, Zmienność nastroju****	Nienormalne zachowanie, Zaburzenia emocjonalne, Depresja, Omamy, Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		Senność	Zaburzenie uwagi, Nadaktywność psychomotoryczna, Drgawki*
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha*, Nudności*, Wymioty*, Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Alergiczne zapalenie skóry, Wysypka, Pocenie się, Pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe, Uczucie zmęczenia	Drażliwość	

* Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenia masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, zaburzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę

** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane w równym stopniu u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

*** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane niemal wyłącznie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

**** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane głównie u dzieci (< 12 lat)

Szczególne grupy pacjentów

U osób w wieku podeszłym i osób ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, patrz punkt 4.2 i 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, stan dezorientacji, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę. Przyczyną potencjalnej hiponatremii jest oczekiwane działanie przeciwdiuretyczne. Hiponatremia

jest odwracalna i u dzieci występuje często w związku ze zmianami w porządku dziennym wpływającymi na przyjmowanie płynów i (lub) pocenie się.

U dorosłych leczonych z powodu nokturii w ramach badań klinicznych, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie sodu, dochodziło do tego w ciągu 3 dni podawania leku lub w związku ze zwiększeniem dawki.

Zarówno u dorosłych jak i u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na środki ostrożności wymienione w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku poważnego przedawkowania wiążącego się z wysokim ryzykiem zatrucia wodą, wymagane jest podjęcie szczególnych środków w warunkach szpitalnych, przy dokładnym monitorowaniu klinicznym i biologicznym.

Toksyczność

Przedawkowanie desmopresyny prowadzi do wydłużenia czasu działania desmopresyny, przez co wzrasta ryzyko nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i hiponatremii.

Nawet normalne dawki, w połączeniu z dużym przyjmowaniem płynów, mogą powodować zatrucie wodą. Dawki od 0,3 mikrograma/kg dożylnie i 2,4 mikrograma/kg donosowo, wraz z przyjmowaniem płynów, powodowały hiponatremię i drgawki u dzieci i dorosłych. Jednak podanie 40 mikrogramów donosowo 5-miesięcznemu dziecku i 80 mikrogramów donosowo 5-latkowi nie wywołało żadnych objawów. Podanie noworodkowi 4 mikrogramów pozajelitowo spowodowało skąpomocz i przyrost masy ciała.

Objawy

Przedawkowanie desmopresyny prowadzi do zwiększonego ryzyka retencji wody z objawami takimi jak bóle głowy, nudności, hiponatremia, hiposmolalność, oliguria, depresja ośrodkowego układu nerwowego, drgawki, obrzęk płuc. Patrz także punkt 4.8.

Leczenie

Pomimo że, leczenie hiponatremii powinno być indywidualne, ogólne zalecenia są następujące:

- Hiponatremię leczy się poprzez przerwanie podawania desmopresyny i ograniczenie podawania płynów.
- Jeśli u pacjenta występują objawy przedawkowania, można podać wlew izotonicznego lub hipertonicznego chlorku sodu.
- Ciężkie zatrzymanie płynów (drgawki i utrata przytomności) leczy się furosemidem.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA02

Produkt leczniczy Dursea zawiera desmopresynę, strukturalny analog naturalnego hormonu antydiuretycznego, wazopresyny. Różni się od niego tym, że grupa aminowa w cysteinie jest usuwana, a L-arginina jest zastępowana przez D-argininę. Skutkuje to znacznie wydłużonym czasem działania i całkowitym brakiem efektu skurczowego w dawkach stosowanych klinicznie.

W porównaniu z naturalnym hormonem, desmopresyna charakteryzuje się zwiększonym i przedłużonym działaniem antydiuretycznym, podczas gdy jej działanie wazopresyjne jest bardzo zmniejszone. Desmopresyna działa jako selektywny agonista receptorów wazopresyny V2, zlokalizowanych głównie na komórkach kanalikuli zbiorczego nerki. Podanie doustne dawki od 0,1 do 0,2 mg tabletki desmopresyny (co odpowiada 60 mikrogramom i 120 mikrogramom liofilizatu doustnego) wywołuje efekt antydiuretyczny, który utrzymuje się przez ok. 8 godzin, z istotnymi różnicami międzyosobniczymi.

Badania kliniczne dotyczące leczenia nokturii desmopresyną dały następujące wyniki:

- zmniejszenie średniej liczby opróżnień pęcherza w nocy o co najmniej 50% uzyskano u 39% pacjentów otrzymujących desmopresynę w porównaniu do 5% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,0001$);
- średnia liczba opróżnień pęcherza w nocy zmniejszyła się o 44% w przypadku desmopresyny w porównaniu do 15% w przypadku placebo ($p < 0,0001$);
- mediana czasu trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu zwiększyła się o 64% w przypadku desmopresyny w porównaniu do 20% w przypadku placebo ($p < 0,0001$);
- średni czas trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu zwiększył się o 2 godziny w przypadku desmopresyny, w porównaniu do 31 minut w przypadku placebo ($p < 0,0001$).

Z powodu działań niepożądanych 8% z 448 pacjentów przyjmujących desmopresynę przerwało leczenie w fazie dostosowywania dawki, a 2% z 295 pacjentów w trakcie okresu podwójnie ślepej próby (0,63% przyjmujących desmopresynę i 1,45% przyjmujących placebo).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie badano jednoczesnego przyjmowania pokarmu z liofilizowaną tabletką desmopresyny, ale przyjmowanie pokarmu z tabletką desmopresyny zmniejsza szybkość wchłaniania i stopień wchłaniania o 40%. Desmopresyna wykazuje umiarkowaną do wysokiej zmienność biodostępności, zarówno w obrębie jednostki, jak i pomiędzy osobnikami. Stężenie desmopresyny w osoczu wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki i po podaniu dawek 200, 400 i 800 mikrogramów, C_{max} wynosiło odpowiednio 14, 30 i 65 pg/ml. T_{max} został osiągnięty 0,5 – 2,0 godziny po podaniu leku.

Średnia bezwzględna biodostępność desmopresyny podanej podjęzykowo wynosi 0,25% (0,21-0,31%). Poniższa tabela przedstawia równoważność tabletek i liofilizatów doustnych desmopresyny:

Octan desmopresyny tabletki	Desmopresyna zasada, liofilizat doustny	Desmopresyna zasada, tabletki	Octan desmopresyny, lioiliziat doustny
0,1 mg	60 µg	89 µg	Około 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Około 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Około 270 µg*

* przeliczone w celach porównawczych

Dystrybucja

Dystrybucję desmopresyny najlepiej opisuje dwukompartimentowy model dystrybucji z objętością dystrybucji w fazie eliminacji wynoszącą 0,3-0,5 L/kg. Desmopresyna nie przenika bariery krew-mózg.

Metabolizm

Badania *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazały, że w wątrobie nie są metabolizowane znaczące ilości desmopresyny. Nie jest zatem prawdopodobne, aby desmopresyna była metabolizowana w wątrobie.

Eliminacja

Całkowity klirens desmopresyny wynosi 7,6 L/godz. Końcowy okres półtrwania desmopresyny szacowany jest na 2,8 godziny. U zdrowych osób 52% (44% - 60%) podanej desmopresyny jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość/nieliniowość

Nie ma oznak nieliniowości któregośkolwiek z parametrów farmakokinetycznych desmopresyny.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę populacyjną desmopresyny badano u dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym i nie wykryto znaczących różnic w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzano badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego desmopresyny, ponieważ jest ona bardzo blisko związana z występującym naturalnie hormonem peptydowym, wazopresyną.

Analiza *in vitro* modeli ludzkich liścieni nie wykazała przenikania desmopresyny przez łożysko, gdy była ona podawana w stężeniach terapeutycznych zgodnych z zalecanymi dawkami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kwas cytrynowy (E 330)
Kroscarmeloza sodowa (E 468)
Magnezu stearynian (E 470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Pojemnik z HDPE

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko kartonowe zawierające standardowe blistry OPA/Al/PVC/PE-AL lub blistry jednodawkowe ze zintegrowaną warstwą osuszającą po 10 tabletek w każdym.

Wielkość opakowań:

10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek podjęzykowych (w blistrach)
10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (w blistrach jednodawkowych)

Pojemniki z HDPE z zakrętkami z PP ze zintegrowanym środkiem osuszającym, zawierające 30 lub 100 tabletek podjęzykowych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dursea 60 mikrogramów tabletki podjęzykowe: pozwolenie nr

Dursea 120 mikrogramów tabletki podjęzykowe: pozwolenie nr

Dursea 240 mikrogramów tabletki podjęzykowe: pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO