

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Desmopressin Aristo, 60 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Desmopressin Aristo, 120 mikrogramów, tabletki podjęzykowe
Desmopressin Aristo, 240 mikrogramów, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Desmopressin Aristo, 60 mikrogramów

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

Desmopressin Aristo, 120 mikrogramów

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

Desmopressin Aristo, 240 mikrogramów

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 62 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa

Desmopressin Aristo, 60 mikrogramów, tabletki podjęzykowa

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczeniem „I” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o średnicy 6,5 mm i grubości 2 mm.

Desmopressin Aristo, 120 mikrogramów, tabletki podjęzykowa

Biała lub prawie biała, ośmiokątna, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczeniem „II” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o długości/szerokości 6,5 mm i grubości 2 mm.

Desmopressin Aristo, 240 mikrogramów, tabletki podjęzykowa

Biała lub prawie biała, kwadratowa, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczeniem „III” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o długości/szerokości 6 mm i grubości 2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie moczówki prostej ośrodkowej.
- Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u dzieci w wieku od 5 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.
- Objawowe leczenie nokturii u pacjentów dorosłych, w wieku poniżej 65 lat, związanej z nocnym wielomoczem (poliurią), to jest gdy objętość moczu produkowanego w nocy przekracza czynnościową pojemność pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Desmopresyna powoduje wchłanianie zwrotne wody w nerkach a w konsekwencji zatrzymanie płynów.

W związku z tym podczas leczenia desmopresyną sugeruje się:

- rozpoczynanie leczenia od najmniejszej zalecanej dawki
- stopniowe i ostrożne zwiększanie dawki (bez przekraczania maksymalnej zalecanej dawki)
- przestrzeganie ograniczenia przyjmowania płynów
- upewnienie się, że w przypadku pacjentów pediatrycznych, produkt leczniczy będzie przyjmowany pod nadzorem osoby dorosłej.

Dawkowanie

Ogólnie

Jeśli wystąpią objawy zatrzymania wody i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączka), należy tymczasowo przerwać leczenie do czasu pełnego powrotu pacjenta do zdrowia.

Po wznowieniu leczenia, pacjent powinien ściśle przestrzegać ograniczeń w przyjmowaniu płynów i należy monitorować stężenie sodu we krwi pacjenta (patrz punkt 4.4.). Dawka może wymagać dostosowania. We wszystkich przypadkach dostosowanie dawki powinno być przeprowadzane stopniowo z uwzględnieniem wystarczającego okresu pomiędzy kolejnymi poziomami dawkowania.

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

Moczówka prosta ośrodkowa

Dorośli i dzieci: odpowiednia dawka początkowa to 60 mikrogramów podjęzykowo 3 razy na dobę. Następnie dawkowanie dostosowuje się w zależności od odpowiedzi pacjenta. Z doświadczenia klinicznego wynika, że dawka dobową waha się od 120 mikrogramów do 720 mikrogramów podjęzykowo. Dla większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi 60-120 mikrogramów podjęzykowo 3 razy na dobę.

Pierwotne izolowane moczenie nocne

Odpowiednia dawka początkowa wynosi 120 mikrogramów podjęzykowo na noc. Dawkę można zwiększyć do 240 mikrogramów podjęzykowo, jeśli mniejsza dawka nie jest wystarczająco skuteczna. Należy przestrzegać ograniczenia ilości przyjmowanych płynów.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do leczenia przez okres do 3 miesięcy. Konieczność dalszego leczenia należy zweryfikować po przerwaniu podawania leku na okres co najmniej jednego tygodnia.

Nokturia u pacjentów dorosłych

W celu stwierdzenia nocnego wielomoczu u pacjentów z nokturią należy prowadzić, co najmniej przez dwie doby przed rozpoczęciem leczenia, kartę częstości i objętości wydalanego moczu. Nocny wielomocz rozpoznaje się, gdy ilość moczu produkowanego w nocy przekracza czynnościową pojemność pęcherza moczowego lub 1/3 dobowej produkcji moczu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mikrogramów desmopresyny przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tygodniu stosowania, można ją zwiększyć do 120 mikrogramów, a następnie do 240 mikrogramów, z zachowaniem tygodniowych odstępów w zwiększaniu dawki. Należy przestrzegać ograniczenia ilości przyjmowanych płynów.

Należy oznaczyć stężenie sodu w osoczu przed rozpoczęciem leczenia, a także po 3 dniach po rozpoczęciu leczenia. To samo dotyczy przypadku zwiększenia dawki, a także innych sytuacji podczas leczenia, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne; patrz punkt 4.4.

W przypadku wystąpienia oznak lub objawów zatrzymania wody i (lub) hiponatremii leczenie należy przerwać do czasu pełnego powrotu pacjenta do zdrowia. Po wznowieniu leczenia konieczne jest ściśle ograniczenie ilości płynów, patrz punkt 4.4.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie należy rozpoczynać leczenia nokturii u pacjentów w wieku >65 lat (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Desmopressin Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy jest wskazany u dzieci w leczeniu moczówki prostej ośrodkowej i pierwotnym izolowanym moczeniu nocnym. W leczeniu moczówki prostej, zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów w wieku poniżej 5 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Desmopressin Aristo jest podawany podjęzykowo.

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

W leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego i moczenia nocnego, przyjmowanie płynów należy ograniczyć do minimum na 1 godzinę przed podaniem dawki nocnej i na co najmniej 8 godzin po jej podaniu (patrz punkt 4.4.).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na desmopresynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nawykowa lub psychogenna polidypsja (powodująca zwiększoną ilość wydalanego moczu, większą niż 40 mg/kg mc. na dobę).
- Znana lub podejrzewana niewydolność serca i inne stany wymagające leczenia lekami moczopędnymi.
- Umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min).
- Hiponatremia w wywiadzie.
- Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH).
- Pacjenci w wieku poniżej 5 lat, jeśli produkt leczniczy stosuje się w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego.
- Pacjenci w wieku poniżej 65 lat, jeśli produkt leczniczy stosuje się w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego.
- Pacjenci, którzy nie są zdolni do przestrzegania ograniczenia płynów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia

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

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

Desmopresynę należy podawać z zachowaniem ostrożności, a jej dawkę w razie potrzeby zmniejszyć u pacjentów chorych na astmę, mukowiscydozę, padaczkę, migrenę lub w przypadku występowania stanów charakteryzujących się zaburzeniami płynów i (lub) równowagi elektrolitów.

W dużych dawkach, zwłaszcza w przypadku moczołki prostej ośrodkowej, desmopresyna może czasami powodować niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, które ustępuje po zmniejszeniu dawki.

W przypadku niedoczynności przysadki mózgowej i tarczycy konieczne jest wyrównanie tego stanu przed rozpoczęciem leczenia desmopresyną oraz przez cały czas jego trwania, aby uniknąć wystąpienia przewodnienia.

U pacjentów z nokturią należy założyć dzienniczek oddawania moczu, w którym począwszy od co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia ocenia się częstość i objętość oddawanego moczu w celu rozpoznania nocnej poliurii.

Dzieci i młodzież

Postępowanie terapeutyczne w przypadku moczenia nocnego u dzieci rozpoczyna się na ogół od działań związanych ze stylem życia i alarmu nocnego moczenia. Ważne jest, aby lekarze rozważyli te środki przed rozpoczęciem podawania desmopresyny.

U dzieci z pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, przed rozpoczęciem leczenia, należy zapisywać częstość oddawania moczu i godziny spożywania płynów przez 48 godzin oraz liczbę nocy z moczeniem przez 7 dni.

Monitorowanie leczenia

Hiponatremia/Zatrucie wodne

U pacjentów z nietrzymaniem moczu lub wysiłkowym nietrzymaniem moczu, organicznymi przyczynami zwiększonej częstotliwości mikcji lub nokturii (np. łagodny przerost gruczołu krokowego, zakażenia dróg moczowych, kamienie żółciowe lub guzy, polidypsja lub cukrzyca maladaptacyjna), należy w pierwszej kolejności zająć się konkretną przyczyną problemu.

W leczeniu pierwotnego moczenia nocnego i nokturii należy ograniczyć przyjmowanie płynów do minimum, na 1 godzinę przed podaniem wieczornej dawki i do co najmniej 8 godzin po podaniu (patrz punkt 4.2).

Zalecane jest monitorowanie masy ciała pacjenta w dniach następujących po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki. Gwałtowne i znaczne zwiększenie masy ciała może być oznaką nadmiernej retencji płynów.

Bez jednoczesnego zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów, leczenie może prowadzić do zatrzymania wody i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności lub wymioty, szybki przyrost masy ciała a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączka). W przypadku wystąpienia tych objawów, we wskazaniach pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u dzieci i nokturii u dorosłych, leczenie trzeba koniecznie przerwać i wykonać jonogram krwi w celu pomiaru stężenia sodu. Jeśli leczenie zostanie wznowione, ograniczenie przyjmowania płynów powinno być bardziej rygorystyczne.

Wszystkich pacjentów lub ich opiekunów należy dokładnie poinstruować w zakresie ograniczania przyjmowania płynów.

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

Środki ostrożności mające na celu uniknięcie wystąpienia hiponatremii, w tym zwracanie szczególnej uwagi na ograniczenie podaży płynów oraz częstsze oznaczanie stężenia sodu w surowicy, należy zachować w przypadku:

- jednoczesnego stosowania leków powodujących nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego (SIADH), takich jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), chlorpromazyna, karbamazepina
- jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Dodatkowo

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Desmopressin Aristo zawiera laktozę. Lek 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 sodu (23 mg) na tabletkę podjęzykową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, o których wiadomo, że powodują nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego (SIADH), takie jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), chlorpromazyna i karbamazepina, a także niektóre leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, zwłaszcza chlorpropamid, mogą wywierać dodatkowe działanie przeciwdiuretyczne, zwiększając ryzyko nadmiernego zatrzymania wody w organizmie, patrz punkt 4.4.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą wywoływać zatrzymanie wody lub hiponatremię, patrz punkt 4.4.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie loperamidu może powodować 3-krotne zwiększenie stężenia desmopresyny w osoczu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka zatrzymania wody i (lub) hiponatremii. Takie samo działanie mogą mieć inne produkty lecznicze, które spowalniają pasaż jelitowy. Nie zostało to jednak potwierdzone badaniami.

Jednoczesne stosowanie dimetykonu może powodować zmniejszenie wchłaniania desmopresyny.

Jest mało prawdopodobne, aby desmopresyna wchodziła w interakcje z produktami leczniczymi wpływającymi na metabolizm wątrobowy, ponieważ desmopresyna nie wykazuje znaczącego metabolizmu wątrobowego w badaniach *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów. Niemniej jednak nie przeprowadzono formalnych badań interakcji *in vivo*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przeprowadzano badań płodności. Badania *in vitro* oparte na modelu perfuzji zrazika łożyska ludzkiego wykazały, że desmopresyna podawana w stężeniu leczniczym odpowiadającym zalecanej dawce nie jest transportowana przez łożysko.

Ciąża

Dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży ($n = 53$) leczonych desmopresyną z powodu moczwki prostej ośrodkowej oraz dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży leczonych z powodu choroby von Willebranda ($n = 54$) wskazują, że desmopresyna nie ma żadnego niepożądanego wpływu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodów i noworodków. Do chwili obecnej nie są dostępne żadne inne odpowiednie badania epidemiologiczne.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego działania szkodliwego desmopresyny na przebieg ciąży, rozwój zarodkowy i płodowy, przebieg porodu i rozwój poporodowy.

Ten produkt leczniczy powinien być podawany z ostrożnością w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Wyniki badań zawartości desmopresyny w mleku kobiet karmiących piersią, otrzymujących desmopresynę w dużych dawkach (300 µg donosowo), wskazują, że ilość desmopresyny przekazywanej dziecku jest znacząco mniejsza niż ilość wpływająca na diurezę. Nie badano, czy desmopresyna kumuluje się w mleku matki po podaniu wielokrotnym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Desmopressin Aristo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem desmopresyny jest hiponatremia, patrz poniżej: „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Dorośli

Ból głowy (12%) był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (6%), zawroty głowy (3%), nadciśnienie tętnicze (2%) i zaburzenia żołądka i jelit [nudności (4%), wymioty (1%), ból brzucha (3%), biegunka (2%) i zaparcia (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 one zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Dzieci i młodzież

Ból głowy (1%) był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. 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 one zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Nokturia

Działania niepożądane desmopresyny opisywano u pacjentów, w tym w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych z powodu nokturii podczas badań klinicznych. W sumie u około 35% pacjentów wystąpiły działania niepożądane podczas fazy nasycania lekiem. Większość przypadków klinicznie istotnej hiponatremii (stężenie sodu w surowicy <130 mmol/l) wystąpiła u pacjentów

w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.3). Hiponatremia pojawiała się albo wcześniej po rozpoczęciu leczenia, albo podczas zwiększania dawki. Działania niepożądane inne niż hiponatremia są w większości przypadków mało istotne. Podczas długotrwałego stosowania, działania niepożądane wystąpiły u 24% pacjentów.

Tabelaryczny wykaz 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) przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dodano w kolumnie: „częstość nieznana”.

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia			Odwodnienie** Hipernatremia**
Zaburzenia psychiczne			Bezsenność	Dezorientacja*	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy*	Zawroty głowy*	Senność Parestezje		Drgawki* Astenia** Śpiączka*
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność		

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)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności* Ból brzucha* Biegunka Zaparcia Wymioty*	Niestrawność Wiatry, wzdęcia 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 układu moczowego		Dyskomfort w obrębie pęcherza 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* Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Hipokaliemia		

*Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, dezorientację, złe samopoczucie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączkę.

** Obserwowana tylko w leczeniu moczówki prostej ośrodkowej.

Dzieci i młodzież

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

Tabela 2. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

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)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiponatremia****
Zaburzenia psychiczne		Chwiejność emocjonalna** Agresja***	Objawy niepokoju Koszmary nocne**** Zmiany nastroju****	Nietypowe zachowanie Zaburzenia emocjonalne Depresja Omamy Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy*		Senność	Zaburzenia uwagi Nadaktywność psychomotoryczna Drgawki*
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha* Nudności* Wymioty* Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Wysypka Alergiczne zapalenie skóry Pocenie się Pokrzywka
Zaburzenia nerek i układu moczowego		Dyskomfort w obrębie pęcherza i cewki moczowej		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy Uczucie zmęczenia	Drażliwość	

* Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, a w ciężkich przypadkach śpiączkę.

** Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, taka sama częstość u dzieci i młodzieży (<18 lat)

*** Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, prawie wyłącznie u dzieci i młodzieży (<18 lat)

**** Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, głównie u dzieci (<12 lat).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z niskim stężeniem sodu w osoczu mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia hiponatremii, patrz punkty 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, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego 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, u których rozwinęła się hiponatremia, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie sodu, dochodziło do tego w ciągu pierwszych 3 dni leczenia 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:

Al. 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 większości przypadków poważnego przedawkowania z dużym ryzykiem zatrucia wodnego, konieczne jest specjalistyczne leczenie w warunkach szpitalnych, z dokładnym monitorowaniem klinicznym i biologicznym.

Toksyczność

Przedawkowanie desmopresyny prowadzi do wydłużenia czasu działania ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania wody i hiponatremii.

Nawet normalne dawki, w połączeniu z dużym spożyciem płynów, mogą spowodować zatrucie wodne. Dawki od 0,3 mikrograma/kg mc. podane dożylnie i 2,4 mikrograma/kg mc. podane donosowo, w połączeniu z przyjmowaniem płynów, powodowały hiponatremię oraz drgawki u dzieci i dorosłych. Niemniej jednak podanie 40 mikrogramów donosowo 5-miesięcznemu dziecku i 80 mikrogramów donosowo 5-letniemu dziecku nie spowodowało żadnych niepokojących objawów. Podanie 4 mikrogramów parenteralnie noworodkowi spowodowało oligurię i zwiększenie masy ciała.

Objawy

Przedawkowanie desmopresyny prowadzi do zwiększenia ryzyka zatrzymania wody z objawami takimi jak: ból głowy, nudności, hiponatremia, hiposmolarność, oliguria, depresja ośrodkowego układu nerwowego, drgawki, obrzęk płuc. Patrz również punkt 4.8.

Leczenie

Chociaż leczenie hiponatremii powinno być określone indywidualnie, ogólne zalecenia są następujące

- Hiponatremię leczy się poprzez przerwanie podawania desmopresyny i ograniczenie podawania płynów.
- Jeśli u pacjenta występują objawy przedawkowania, można podać izotoniczny lub hipertoniczny chlerek sodu we wlewie dożylnym.

- Ciężkie zatrzymanie płynów (drgawki i utrata przytomności) leczy się furosemidem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA02.

Desmopressin Aristo zawiera desmopresynę, strukturalny analog naturalnego hormonu antydiuretycznego - wazopresyny.

Desmopresyna różni się w budowie chemicznej tym, że grupa aminowa w cysteinie została usunięta i L-arginina została zastąpiona D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w dawkach stosowanych klinicznie.

W porównaniu z naturalnym hormonem, desmopresyna charakteryzuje się zwiększoną i przedłużoną aktywnością antydiuretyczną, podczas gdy jej aktywność jako wazopresora jest bardzo ograniczona. Desmopresyna działa jako selektywny agonista na receptory wazopresyny V2, zlokalizowane głównie na komórkach kanalika zbiorczego nerki.

Podanie doustne dawki 0,1 do 0,2 mg desmopresyny w postaci tabletek (co odpowiada 60 mikrogramom i 120 mikrogramom liofilizatu doustnego) wywołuje działanie antydiuretyczne, które utrzymuje się przez około 8 godzin, ze znacznymi różnicami międzyosobniczymi.

Badania kliniczne dotyczące leczenia nokturii desmopresyną w postaci tabletek 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 dostosowania dawki, a 2% z 295 pacjentów w okresie podwójnie ślepej próby (0,63% dotyczyło desmopresyny i 1,45% placebo).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie badano jednoczesnego przyjmowania desmopresyny w postaci tabletek liofilizowanych z jedzeniem, ale spożycie jedzenia z desmopresyną w postaci tabletek zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania o 40%. Desmopresyna wykazuje umiarkowaną do dużej zmienność w zakresie biodostępności, zarówno w obrębie osobników jak i między nimi. Stężenia desmopresyny w osoczu zwiększają się 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} było osiągnięte po 0,5-2 godzin od podania leku.

Bezwzględna biodostępność desmopresyny podanej podjęzykowo wynosi średnio 0,25% (0,21% 0,31%). W poniższej tabeli przedstawiono równoważność pomiędzy tabletkami i liofilizatami doustnymi desmopresyny:

Octan desmopresyny Tabletka	Desmopresyna zasada liofilizat doustny	Desmopresyna zasada tabletka	Octan desmopresyny liofilizat 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*

*obliczony w celach porównawczych

Dystrybucja

Dystrybucję desmopresyny najlepiej opisuje dwukompartментowy model dystrybucji z objętością dystrybucji w fazie eliminacji wynoszącą 0,3-0,5 l/kg mc. 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 ludzkiej wątrobie.

Eliminacja

Całkowity klirens desmopresyny wynosi 7,6 l na godzinę. Końcowy okres półtrwania desmopresyny szacowany jest na 2,8 godziny. U zdrowych osób frakcja wydalana w postaci niezmienionej z moczem wynosiła 52% (44% - 60%) podawanej desmopresyny.

Liniowość/nieliniowość

Nie ma oznak nieliniowości któregośkolwiek z parametrów farmakokinetycznych desmopresyny.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę populacyjną tabletek desmopresyny badano u dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym i nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród 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.

Analiza *in vitro* modeli perfuzji zrazika ludzkiego nie wykazała przenikania desmopresyny przez łożysko, po podaniu w stężeniach terapeutycznych zgodnych z zalecanymi dawkami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kwas cytrynowy
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające blistry standardowe OPA/Aluminium/PVC/PE/Aluminium lub blistry jednodawkowe OPA/Aluminium/PVC/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające po 10 tabletek.

Wielkości opakowań:

30, 90 lub 100 tabletek podjęzykowych (w blistrach)

30 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 (w blistrach perforowanych dla dawek jednostkowych)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny:

Aristo Pharma Sp. z o.o.

ul. Baletowa 30

02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Desmopressin Aristo, 60 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:

Desmopressin Aristo, 120 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:

Desmopressin Aristo, 240 mikrogramów, tabletki podjęzykowe:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD miesiąc RRRR}>