

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Desmopressin Teva 60 mikrogramů sublingvální tablety
Desmopressin Teva 120 mikrogramů sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta přípravku Desmopressin Teva 60 mikrogramů obsahuje 60 mikrogramů desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Jedna sublingvální tableta přípravku Desmopressin Teva 120 mikrogramů obsahuje 120 mikrogramů desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna sublingvální tableta obsahuje 62 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Desmopressin Teva 60 mikrogramů sublingvální tableta

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „I“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru 6,5 mm a tloušťce 2 mm.

Desmopressin Teva 120 mikrogramů sublingvální tableta

Bílé nebo téměř bílé, osmihranné, bikonvexní tablety s vyraženým „II“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o délce/šířce 6,5 mm a tloušťce 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba centrálního diabetu insipidu.
- Léčba primární noční enurézy u dětí starších pěti let s normální schopností koncentrovat moč.
- Symptomatická léčba nykturie u dospělých mladších 65 let, spojené s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči přesahující kapacitu močového měchýře.

4.2 Dávkování a způsob podání

Desmopressin způsobuje renální reabsorpci vody v ledvinách s následnou retencí tekutin. V důsledku toho se během léčby desmopressinem doporučuje:

- zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou.
- zvyšovat dávku postupně a opatrně (bez překročení maximální doporučené dávky).
- respektovat omezení příjmu tekutin.
- zajistit podávání přípravku pediatrickým pacientům pod dohledem dospělé osoby.

Dávkování

Obecně

V případě známek retence vody a/nebo hyponatremie (bolest hlavy, nauzea/zvracení, nárůst tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče a kóma) je třeba léčbu přerušit, dokud se pacient plně nezotaví.

Při opětovném zahájení léčby je třeba přísně dodržovat omezení příjmu tekutin a monitorovat hladiny sodíku v séru (viz bod 4.4). Může být nutné upravit dávku.

Ve všech případech má být dávka postupně upravována s ohledem na dostatečnou dobu mezi jednotlivými dávkami.

Jestliže se nedosáhne léčebného účinku v průběhu 4 týdnů při odpovídající titraci dávky v týdenních intervalech, je nutno léčbu ukončit.

Centrální diabetes insipidus (CDI) u dospělých a dětí

Vhodná počáteční dávka je 60 mikrogramů třikrát denně. Dávkování se potom upraví podle odpovědi pacienta. Klinické zkušenosti ukázaly, že denní dávka se pohybuje mezi 120 mikrogramy a 720 mikrogramy sublingválně. U většiny pacientů je udržovací dávka 60 až 120 mikrogramů třikrát denně.

Primární noční enuréza u dospělých a dětí ve věku od 5 let

Doporučená počáteční dávka je 120 mikrogramů sublingválně večer před spaním. Není-li tato dávka dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 240 mikrogramů. Je třeba dodržovat restrikcii příjmu tekutin.

Tento přípravek je určen k léčbě až po dobu 3 měsíců. Nutnost pokračování v léčbě se má znovu posoudit na základě období minimálně jednoho týdne, kdy nebude přípravek podáván.

Nykturie u dospělých

U pacientů s nykturií se má k prokázání noční polyurie před započítím léčby měřit diuréza po dobu minimálně dvou dnů. Noční produkce moči, přesahující funkční kapacitu močového měchýře nebo přesahující třetinu 24hodinové produkce moči je považována za noční polyurii.

Doporučená denní dávka je 60 mikrogramů desmopressinu sublingválně večer před spaním. Není-li tato dávka dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 mikrogramů a následně na 240 mikrogramů sublingválně v týdenních intervalech. Je třeba dodržet restrikcii příjmu tekutin.

Před zahájením léčby a také 3 dny po jejím zahájení mají být změřeny hladiny sodíku v plazmě. Totéž platí v případě zvýšení dávky, a i jindy během léčby, pokud to ošetřující lékař považuje za nutné, viz bod 4.4.

Jestliže se nedosáhne léčebného účinku v průběhu 4 týdnů po odpovídající titraci dávky jednou týdně, je nutno léčbu ukončit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Léčba nykturie nemá být zahájena u pacientů ve věku > 65 let (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku snižovat.

Přípravek Desmopressin Teva je kontraindikován u pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek je indikován k léčbě centrálního diabetu insipidu a primární noční enurézy u dětí. Pro diabetes insipidus je doporučené dávkování u dětských pacientů stejné jako u dospělých. Tento léčivý přípravek se nemá používat k primární noční enuréze u dětí mladších 5 let.

Způsob podání

Přípravek Desmopressin Teva je určen k sublingválnímu podání.

Tyto tablety se podávají sublingválně, kde se rozpustí bez zapití vodou.

Přípravek Desmopressin Teva má být vždy užíván ve stejnou dobu ve vztahu k příjmu potravy, protože jídlo snižuje absorpci, a proto by také mohlo ovlivnit účinek desmopressinu (viz bod 5.2).

Při léčbě primární noční enurézy a nykturie má být příjem tekutin snížen na minimum 1 hodinu před podáním večerní dávky a minimálně 8 hodin po jejím podání (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přetrvávající nebo psychogenní polydipsie (vedoucí k produkci moči přesahující 40 mg/kg/24 hodin).
- Známá nebo suspektní srdeční insuficience a další stavy vyžadující léčbu diuretiky.
- Středně těžká až těžká renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min).
- Známá hyponatremie.
- Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).
- Pacienti mladší 5 let, pokud je léčivý přípravek používán k léčbě primární noční enurézy.
- Pacienti starší 65 let, pokud se léčivý přípravek používá k léčbě primární noční enurézy nebo nykturie.
- Pacienti neschopní dodržovat omezení příjmu tekutin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby

Před zahájením léčby desmopressinem u indikací izolované noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých je nutné vyloučit jakoukoli organickou vezikosfinkterovou anomálii.

Desmopressin má být podáván s opatrností a jeho dávkování má být v případě potřeby sníženo u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárními poruchami (koronární insuficience, arteriální hypertenze), stejně jako u pacientů s rizikem intrakraniální hypertenze.

Desmopressin má být podáván s opatrností a v případě potřeby má být dávka snížena u pacientů trpících astmatem, cystickou fibrózou, epilepsií, migrénou nebo stavy charakterizovanými poruchou tekutin a/nebo rovnováhou elektrolytů.

Při vysokých dávkách, zvláště v případě diabetu insipidu, může desmopressin někdy způsobit mírné zvýšení krevního tlaku, které vymizí se snížením dávky.

V případě kortikotropní insuficience nebo insuficience štítné žlázy je nutná tyto stavy upravit před zahájením léčby desmopressinem a po celou dobu jejího trvání, aby se zabránilo intoxikaci vodou.

U pacientů s nykturií je veden mikční deník, který vyhodnocuje frekvenci a objem močení, pro diagnózu noční polyurie alespoň 2 dny před zahájením léčby.

Pediatrická populace

Terapeutické zvládnutí nočního pomočování u dětí obecně začíná opatřeními životního stylu a nočním alarmem pomočování. Je důležité, aby zdravotničtí pracovníci zvážili tato opatření před zahájením léčby desmopressinem.

U dětí s izolovanou noční enurézou má pacient před zahájením léčby zaznamenávat frekvenci močení a pití po dobu 48 hodin a počet mokrých nocí po dobu 7 dnů.

Monitorování léčby

Hyponatremie / Otrava vodou

U pacientů s urgencí/ urgentní inkontinencí, organickými příčinami zvýšené frekvence močení nebo nykturie (např. benigní hyperplazie prostaty, infekce močových cest, žlučové kameny/ nádory, polydipsie nebo maladaptivní diabetes mellitus), je třeba primárně řešit konkrétní příčinu potíží.

Při léčbě primární noční enurézy a nykturie, má být příjem tekutin snížen na minimum v období mezi 1 hodinou před podáním večerní dávky a minimálně 8 hodin po jejím podání (viz bod 4.2).

Sledování tělesné hmotnosti pacienta se doporučuje ve dnech následujících po zahájení léčby nebo zvýšení dávky. Rychlý a výrazný nárůst tělesné hmotnosti může být známkou nadměrného zadržování tekutin.

Bez současného snížení příjmu tekutin může léčba vést k zadržování vody a/nebo hyponatremie (bolest hlavy, nauzea/ zvracení, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a v těžkých případech křeče a kóma). V případě výskytu těchto příznaků v indikacích izolované noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých, musí být léčba přerušena a proveden krevní ionogram pro zjištění hladiny sodíku. Pokud je léčba obnovena, omezení tekutin má být přísnější.

Všichni pacienti nebo jejich ošetřovatelé mají být pečlivě poučeni o omezení příjmu tekutin.

U starších pacientů, pacientů s nízkou hladinou sodíku v plazmě a pacientů s velkým objemem denní moči (nad 2,8 až 3 litry) je zvýšené riziko hyponatremie.

Aby se zabránilo hyponatremii, je třeba věnovat zvláštní pozornost retenci tekutin a často sledovat plazmatické hladiny sodíku, a to za následujících stavů:

- současná léčba léky, o kterých je známo, že vyvolávají poruchy sekrece ADH (SIADH), např. jako jsou tricyklická antidepresiva, SSRI, chlorpromazin a karbamazepin,
- současná léčba NSAID.

Dále

V indikacích izolované noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých musí být léčba desmopressinem vysazena během interkurentních stavů charakterizovaných nerovnováhou vody a/nebo nerovnováhou elektrolytů, jako jsou: infekční epizoda, horečka, gastroenteritida.

Pomocné látky

Laktóza

Desmopressin Teva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné sublingvální tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, o kterých je známo, že vyvolávají poruchy sekrece ADH, např. tricyklická antidepresiva, SSRI, chlorpromazin a karbamazepin, dále antidiabetika ze skupiny sulfonylurey, zejména chlorpropamid, mohou vést k aditivnímu antidiuretickému účinku, který vede ke zvýšenému riziku retence tekutin (viz bod 4.4).

NSAID mohou vyvolat retenci vody/hyponatremii (viz bod 4.4).

Současná léčba diuretiky je kontraindikována (viz bod 4.3).

Současná léčba loperamidem může vést k trojnásobnému zvýšení plazmatických koncentrací desmopressinu, což může vést ke zvýšenému riziku retence vody a/nebo hyponatremie. Ačkoliv to nebylo prokázáno výzkumem, mohou stejný účinek vyvolávat i jiná léčiva, která zpomalují intestinální peristaltiku. To však nebylo zkoumáno.

Současná léčba dimetikonem může vést ke snížené absorpci desmopressinu.

Je nepravděpodobné, že by docházelo k interakcím mezi desmopressinem a látkami ovlivňujícími metabolismus jater, protože studie *in vitro* s lidskými mikrosomy neukázaly významný metabolismus desmopressinu játry. Studie interakcí *in vivo* však nebyly provedeny.

Současný příjem potravy nebyl studován u sublingválních tablet desmopressinu, ale u tablet desmopressinu. Standardizované jídlo s 27 % tuku užívané současně nebo 1,5 hodiny před tabletou desmopressinu snížilo absorpci (rychlost a stupeň) desmopressinu o 40 %. Nebyl pozorován žádný významný účinek s ohledem na farmakodynamiku (produkce moči nebo osmolalita). Nelze vyloučit, že u některých pacientů může při současném příjmu potravy dojít ke snížení antidiuretického účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie fertility nebyly provedeny. *In vitro* analýza modelu kotyledonu prokázala, že při podání terapeutické koncentrace odpovídající doporučené dávce desmopressin neprochází placentou.

Těhotenství

Údaje o limitovaném počtu (n=53) těhotných žen s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o limitovaném počtu (n=54) těhotných žen s von Willebrandovou chorobou, nepotvrdily

žádný nepříznivý účinek desmopressinu na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Zatím nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Studie na zvířatech neprokázaly přímý ani nepřímý vliv na těhotenství, na vývoj embrya či plodu, na porod, ani na vývoj po narození. Při předepisování desmopressinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení

Výsledky analýz mléka kojících matek, které byly léčeny vysokými dávkami desmopressinu (300 µg intranazálně), ukazují, že množství desmopressinu vyloučeného do mateřského mléka je podstatně nižší než množství, které je nezbytné pro ovlivnění diurézy. Zda se desmopressin hromadí v mateřském mléce při opakovaném podávání nebylo zkoumáno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Desmopressin Teva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinek u desmopressinu je hyponatremie, viz níže v části „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Dospělí

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (12 %). Další časté nežádoucí účinky byly hyponatremie (6 %), závrať (3 %), hypertenze (2 %) a gastrointestinální poruchy (nauzea (4 %), zvracení (1 %), bolesti břicha (3 %), průjem (2 %) a zácpa (1 %)). Méně častý je vliv na spánkový režim/úroveň vědomí projevující se jako např. insomnie (0,96 %), somnolence (0,4 %) nebo astenie (0,06 %).

Anafylaktické reakce nebyly v rámci klinických studií pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

Pediatrická populace

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (1 %). Méně časté byly psychiatrické poruchy (ovlivnění lability (0,1 %), agresivita (0,1 %), úzkost (0,05 %), změny nálady (0,05 %), noční můry (0,05 %), které obvykle ustoupily po ukončení léčby a gastrointestinální poruchy (bolest břicha (0,65 %), nauzea (0,35 %), zvracení (0,2 %) a průjem (0,15 %)).

Anafylaktické reakce nebyly v klinických studiích pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

Nykturie

Nežádoucí účinky desmopressinu byly popsány u pacientů, včetně populace ve věku 65 let a starších, léčených pro nykturii během klinických studií. Celkem přibližně 35 % pacientů zaznamenalo nežádoucí účinky během titrační fáze. Většina případů klinicky významné hyponatremie (sodík v séru <130 mmol/l) se vyskytla u pacientů ve věku 65 let nebo starších (viz bod 4.3). Hyponatremie se objevila buď brzy po zahájení léčby, nebo při zvýšení dávky. Jiné nežádoucí účinky, než hyponatremie jsou většinou nezávažné. Během dlouhodobé léčby zaznamenalo 24 % pacientů nežádoucí účinky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Dospělí

Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích provedených s perorálně podaným desmopressinem u dospělých pacientů při léčbě nykturie (n=1 557) kombinovaných s postmarketingovým sledováním u všech indikací pro dospělé pacienty (vč. CDI) jsou

uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky z postmarketingového sledování jsou uvedeny ve sloupci „Není známo“:

Tabulka 1: Tabulkový seznam nežádoucích účinků u dospělých

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie*			Dehydratace** Hypernatremie**
Psychiatrické poruchy			Insomnie	Stav zmatenosti*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	Závrať*	Somnolence Parestezie		Křeče* Astenie** Kóma*
Poruchy oka			Poruchy zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo*		
Srdeční poruchy			Palpitace		
Cévní poruchy		Hypertenze	Ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea* Bolest břicha* Průjem Zácpa Zvracení*	Dyspepsie Nadýmání flatulence a distenze		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pocení Pruritus Vyrážka Kopřivka	Alergická dermatitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové spasmy Myalgie		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest		Diskomfort močového měchýře a močové trubice			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém Únava	Malátnost* Bolest na hrudi, Onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření			Zvýšení tělesné hmotnosti* Zvýšení jaterních enzymů Hypokalemie		

*Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti, závrať, zmatenost, malátnost, poruchy paměti, vertigo a v závažných případech křeče a kóma.

** Bylo pozorováno pouze u centrální diabetu incipidu

Pediatrická populace

Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích provedených s perorálně podaným desmopressinem u dětí a dospívajících při léčbě primární noční enurézy a nykturie (n=1 923) jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky z postmarketingu jsou uvedeny ve sloupci „Není známo“.

Tabulka 2 Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pediatrické populace

Třída orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy				Hyponatremie****
Psychiatrické poruchy		Afektivní labilita ** Agresivita ***	Úzkost Noční můry* Výkyvy nálady ****	Netypické chování Emoční poruchy Deprese Halucinace Insomnie

Třída orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*		Somnolence	Poruchy pozornosti Psychomotorická hyperaktivita Křeče*
Cévní poruchy			Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha* Nauzea* Zvracení* Průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Vyrážka Alergická dermatitida Pocení Kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest		Diskomfort močového měchýře a močové trubice syndrom		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní edém Únava	Podrážděnost	

*Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, nauzeu, zvracení a v závažných případech křeče a kóma

** Postmarketingová hlášení byla stejná u dětí a dospívajících (<18 let)

***Postmarketingová hlášení téměř výlučně u dětí a dospívajících (<18 let)

**** Postmarketingová hlášení primárně u dětí (<12 let)

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů a pacientů, u nichž je hladina sodíku v séru ve spodní hladině normálu, se může vyskytovat zvýšené riziko hyponatremie (viz body 4.2 a 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem desmopressinu je hyponatremie, která může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, zvýšení tělesné hmotnosti, závratě, zmatenost, malátnost a v závažných případech záchvaty křečí a kóma. Příčinou potenciální hyponatremie je očekávaný antidiuretický účinek. Hyponatremie je reverzibilní a u dětí se často vyskytuje v souvislosti se změnami v denním režimu, které ovlivňují příjem tekutin a/nebo pocení. Většina dospělých léčených pro nykturii, u kterých se rozvinula hyponatremie, vykazovala nízké hladiny sodíku v plazmě po 3 dnech podávání nebo po zvýšení dávky. Zvláštní opatrnosti je třeba věnovat dětem i dospělým (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě závažného předávkování s velkým rizikem intoxikace vodou jsou nutná specifická opatření v nemocničním prostředí s přísným klinickým a biologickým sledováním.

Toxicita

Předávkování desmopressinem vede k prodlouženému trvání účinku se zvýšeným rizikem retence vody a hyponatremie.

I běžné dávky spolu s velkým příjmem tekutin mohou způsobit intoxikaci vodou. Dávky od 0,3 mikrogramů/kg i.v. a 2,4 mikrogramů/kg intranazálně spolu s příjmem tekutin vedly k hyponatremii a záchvatům křečí u dětí a dospělých. Nicméně dávka 40 mikrogramů podaná intranazálně u 5měsíčního dítěte a 80 mikrogramů intranazálně u 5letého dítěte nezpůsobilo žádné příznaky. Dávka 4 mikrogramy podaná parenterálně novorozenci způsobily oligurii a zvýšení tělesné hmotnosti.

Symptomy

Předávkování desmopressinem vede ke zvýšenému riziku zadržování vody s příznaky, jako je bolest hlavy, nauzea, hyponatremie, hypoosmolalita, oligurie, deprese CNS, záchvaty křečí, plicní edém. Viz také bod 4.8.

Léčba

Ačkoli má být léčba hyponatremie individualizovaná, lze poskytnout následující obecná doporučení:

- Hyponatremie se léčí přerušением léčby desmopressinem a omezením příjmu tekutin.
- Pokud má pacient příznaky, může být podána infuze izotonického nebo hypertonického chloridu sodného.
- Závažné zadržování tekutin (záchvaty křečí a bezvědomí) se léčí furosemidem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga, vasopressin a analoga, desmopressin
ATC kód: H01BA02.

Přípravek Desmopressin Teva obsahuje desmopressin, strukturální analog přirozeného hormonu hypofýzy, vasopressinu.

Od toho se liší tím, že aminoskupina v cysteinu je odstraněna a L-arginin je nahrazen D-argininem. To má za následek podstatně delší dobu účinku a úplné potlačení presorického účinku v klinicky používaných dávkách.

Desmopressin se ve srovnání s přirozeným hormonem vyznačuje zvýšenou a prodlouženou antidiuretickou aktivitou, přičemž jeho vazopresorická aktivita je velmi snižena.

Desmopressin působí jako selektivní agonista na receptorech vasopressinu V2, umístěných primárně na buňkách sběrných kanálků ledvin.

Perorální podání dávky 0,1 až 0,2 mg desmopressinu v tabletě (což odpovídá 60 mikrogramům a 120 mikrogramům perorálního lyofilizátu) vyvolává antidiuretický účinek, který trvá přibližně 8 hodin s výraznými interindividuálními odchylkami.

Klinické studie s tabletami desmopressinu při léčbě nykturie prokázaly následující:

- Průměrný počet epizod nykturie se snížil nejméně o 50 % u 39 % pacientů ve skupině s desmopressinem ve srovnání s 5 % ve skupině s placebem ($p < 0,0001$).
- Průměrný počet epizod nykturie za noc se snížil o 44 % ve skupině s desmopressinem ve srovnání s 15 % ve skupině s placebem ($p < 0,0001$).
- Medián trvání prvního období nenarušeného spánku se zvýšil o 64 % ve skupině s desmopressinem ve srovnání s 20 % ve skupině s placebem ($p < 0,0001$).
- Průměrná doba trvání první epizody nenarušeného spánku se zvýšila o 2 hodiny ve skupině s desmopressinem ve srovnání s 31 minutami ve skupině s placebem ($p < 0,0001$).

V souvislosti s nežádoucími účinky přerušilo 8 % ze 448 pacientů užívajících desmopressin léčbu během titrační fáze a 2 % z 295 pacientů během období dvojité zaslepené studie (0,63 % na desmopressinu a 1,45 % pod placebem).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Současný příjem potravy nebyl u sublingvální tablety desmopressinu studován, ale příjem potravy s tabletou desmopressinu snižuje rychlost a stupeň absorpce o 40 %.

Desmopressin vykazuje střední až vysokou variabilitu biologické dostupnosti, a to jak v rámci jednotlivců, tak mezi nimi. Plazmatické koncentrace desmopressinu se zvyšují úměrně s podanou dávkou a po podání dávek 200, 400 a 800 mikrogramů, C_{max} byla 14, 30 a 65 pg/ml, v daném pořadí. T_{max} bylo dosaženo po 0,5-2 hodinách.

Absolutní biologická dostupnost desmopressinu sublingvální cestou je v průměru 0,25 % (0,21 %-0,31 %). Níže uvedená tabulka uvádí ekvivalenci mezi tabletami a perorálními lyofilizáty desmopressinu:

Desmopressin-acetát tableta	Báze desmopressinu perorální lyofilizát	Báze desmopressinu tableta	Desmopressin-acetát perorální lyofilizát
0,1 mg	60 µg	89 µg	přibližně 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	přibližně 135 µg*
0,3 mg	240 µg	356 µg	přibližně 270 µg*

* počítáno pro účel srovnání

Distribuce

Distribuci desmopressinu lze nejlépe popsat pomocí dvoukompartmentového distribučního modelu s distribučním objemem během eliminační fáze 0,3-0,5 l/kg.

Desmopressin neprochází hematoencefalickou bariérou.

Metabolismus

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že desmopressin není významně metabolizován v játrech, a tudíž není pravděpodobné, že by se desmopressin metabolizoval v lidských játrech.

Eliminace

Celková clearance desmopressinu byla vypočtena na 7,6 l/h. Terminální poločas se odhaduje na 2,8 hodiny. U zdravých jedinců se 52 % (44 %-60 %) množství podaného desmopressinu vylučuje v nezměněné podobě močí.

Linearita/nelinearita

Neexistují žádné známky nelinearity v žádném z farmakokinetických parametrů desmopressinu.

Pediatrická populace

Populační farmakokinetika tablet desmopressinu byla studována u dětí s primární noční enurézou a nebyl zjištěn žádný významný rozdíl od dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Současné studie farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Studie karcinogenity nebyly provedeny, protože desmopressin úzce souvisí s přirozeně se vyskytujícím peptidovým hormonem, vasopressinem.

In vitro analýza modelů lidských kotyledonů neukázala žádný placentární přenos desmopressinu při podávání v terapeutických koncentracích odpovídajících doporučeným dávkám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
kyselina citronová (E 330)
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
stearát hořečnatý (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistry

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje jakékoli zvláštní teplotní podmínky skladování.

HDPE lahvičky

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující OPA/Al/PVC/PE-AL standardní blistry nebo perforované jednodávkové blistry s integrovanou vysoušecí vrstvou, každý po 10 tabletech.

Velikost balení 10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 sublingválních tablet (v blistrech).

Velikost balení 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (v perforovaných jednodávkových blistrech).

HDPE lahvičky s PP uzávěry s integrovaným vysoušedlem obsahující 30 a 100 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 56/372/22-C Desmopressin Teva 60 mikrogramů sublingvální tablety

Reg. č.: 56/373/22-C Desmopressin Teva 120 mikrogramů sublingvální tablety

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 6. 2025