CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noctissin, 0,1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka leku zawiera 100 µg (0,1 mg) octanu desmopresyny *(Desmopressini acetas)* co odpowiada 89 µg (0,089 mg) desmopresyny *(Desmopressinum).*

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Noctissin 0,1 mg: tabletki są białe, okrągłe, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczeniem „D1" po drugiej stronie. Średnica 8 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy, w celu ułatwienia połknięcia tabletki. Obie połowy tabletki należy przyjąć razem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moczówka prosta ośrodkowa.
Moczenie nocne u dzieci w wieku powyżej 5 lat.
Leczenie nokturii z powodu nocnego wielomoczu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka leku Noctissin powinna być indywidualnie dostosowana. Desmopresynę należy zawsze przyjmować o stałej porze z uwzględnieniem pory posiłku, ponieważ posiłek zmniejsza wchłanianie (patrz punkt 4.5).

Moczówka prosta ośrodkowa

Dorośli i dzieci:
Dawka początkowa u dorosłych i dzieci wynosi 100 mikrogramów trzy razy na dobę. Schemat dawkowania powinien być dostosowany do odpowiedzi pacjenta. Doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że dawka dobowa wynosi 200-1200 mikrogramów (0,2 do 1,2 mg). Dawka podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 100-200 mikrogramów (0,1 do 0,2 mg) trzy razy na dobę. Jeśli wystąpią objawy zatrzymania płynów/hiponatremii, leczenie należy czasowo przerwać i dostosować dawkę.

Moczenie nocne
Dzieci w wieku powyżej 5 lat:
Zalecana dawka początkowa to 200 mikrogramów przed snem. Jeśli mniejsza dawka nie jest wystarczająco skuteczna, można ją zwiększyć do 400 mikrogramów (0,4 mg).

Podczas leczenia długoterminowego zalecana jest tygodniowa przerwa w leczeniu, co trzy miesiące, w celu określenia, czy wystąpiło samowyleczenie.

Spożywanie płynów musi zostać ograniczone i kontrolowane. Jeżeli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe zatrzymania płynów i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności/wymioty, zwiększenie masy ciała lub w ciężkich przypadkach drgawki, śpiączka), należy przerwać leczenie aż do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta. Po wznowieniu leczenia, konieczne jest ograniczenie spożycia płynów.

Nokturia:
Zalecana dawka początkowa wynosi 0,1 mg przed snem. Jeśli efekt nie jest wystarczający, dawka może zostać zwiększona do 0,2 mg po jednym tygodniu stosowania, a następnie do 0,4 mg. Spożywanie płynów musi zostać ograniczone i kontrolowane (patrz punkt 4.4).

Zanim zostanie zdiagnozowany nocny wielomocz, należy przeprowadzić obserwację częstości i objętości wydalanego moczu przez co najmniej 48 godzin. Nocny wielomocz rozpoznaje się, gdy ilość moczu produkowanego w nocy przekracza czynnościową pojemność pęcherza moczowego lub 1/3 dobowej produkcji moczu.

Jeżeli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe zatrzymania płynów i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności/wymioty, zwiększenie masy ciała lub w ciężkich przypadkach drgawki, śpiączka), należy przerwać leczenie aż do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta. Po wznowieniu leczenia, konieczne jest ograniczenie spożycia płynów i kontrolowanie stężenia sodu w osoczu krwi (patrz punkt 4.4).

Jeśli po 4 tygodniach dostosowywania dawki nie będzie oczekiwanych skutków klinicznych leczenia, leczenie należy przerwać.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli lekarz rozważa leczenie pacjentów w podeszłym wieku, należy oznaczać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i 3 dni po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki, a także w innych terminach w trakcie leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (desmopresynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Nawykowa lub psychogenna polidypsja (której wynikiem jest produkcja moczu większa niż 40 ml/kg/dobę).
Niewydolność serca lub inne choroby wymagające podawania leków moczopędnych.
Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min).
Istniejąca hiponatremia.
SIADH - Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego i nokturii, spożycie płynów należy ograniczyć do minimum, w czasie od 1 godziny przed podaniem leku, aż do następnego dnia rano i w każdym przypadku przez co najmniej 8 godzin po podaniu. Leczenie bez uwzględnienia jednoczesnego ograniczenia spożycia płynów może prowadzić do nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii z lub bez jednoczesnego wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych (ból głowy, nudności/wymioty, zwiększenie masy ciała i w ciężkich przypadkach drgawki, śpiączka). Wielokrotnie donoszono o występowaniu obrzęku mózgu u dzieci i młodych dorosłych leczonych desmopresyną w moczeniu nocnym.

U pacjentów z nietrzymaniem moczu przy nagłym parciu należy najpierw wyeliminować lub poddać leczeniu organiczne przyczyny zwiększonej częstości oddawania moczu lub nokturii (np. łagodny

rozrost gruczołu krokowego, zakażenia układu moczowego, kamienie w pęcherzu moczowym/nowotwory pęcherza moczowego), polidypsję i niewłaściwie leczoną cukrzycę lub inną specyficzną przyczynę.

W celu uniknięcia hiponatremii należy podjąć środki ostrożności, np. ograniczenie spożycia płynów i pomiary stężenia sodu, jeżeli desmopresyna jest jednocześnie stosowana z lekami powodującymi uwalnianie hormonu antydiuretycznego, tj. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, chlorpromazyną, karbamazepiną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zmniejszonym stężeniem sodu może zwiększyć ryzyko hiponatremii.

W przypadku schorzenia charakteryzującego się zaburzeniem równowagi płynów i (lub) elektrolitów, leczenie desmopresyną należy przerwać (tj. w przypadku uogólnionych zakażeń, gorączki lub zapalenia błony śluzowej żołądka i jelit).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę poważne zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego i problemy z oddawaniem moczu.

Lek powinien być podawany z ostrożnością, a dawka powinna być zmniejszona, jeśli to konieczne, u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub u pacjentów z astmą, padaczką lub migreną.

Podczas leczenia desmopresyną może być konieczne kontrolowanie masy ciała, stężenia sodu i (lub) ciśnienia tętniczego krwi.

Lek zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki znane z tego, że powodują uwalnianie hormonu antydiuretycznego, tj. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, chlorpromazyna, karbamazepina, mogą wywierać dodatkowe działanie antydiuretyczne, zwiększając tym samym ryzyko nadmiernego zatrzymania wody w organizmie lub hiponatremii.

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

Jednoczesne stosowanie loperamidu może prowadzić do trzykrotnego zwiększenia stężenia desmopresyny w surowicy, w wyniku czego może zwiększać się ryzyko zatrzymania wody w organizmie lub hiponatremii. Inne produkty lecznicze powodujące zwolnienie pasażu jelitowego mogą powodować to samo działanie. Brak jest jednak odpowiednich badań.

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

Jednoczesne stosowanie dimetykonu może zmniejszać wchłanianie desmopresyny.

Standardowy posiłek z 27% zawartością tłuszczów zmniejszał wchłanianie (stopień i szybkość) o około 40% po doustnym podaniu desmopresyny. Nie stwierdzono żadnego znaczącego wpływu na farmakodynamikę (wydalanie i osmolalność moczu). Jednak nie można wykluczyć, że u niektórych pacjentów uzyska się inny wynik działania podczas podawania desmopresyny i równoczesnego spożycia posiłku. W małych dawkach oraz podczas przyjmowania posiłku może zmniejszać się

antydiuretyczne działanie leku.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Dane dotyczące ograniczonej liczby (n = 53) kobiet w ciąży leczonych desmopresyną z powodu moczówki prostej wskazują, że desmopresyna w rzadkich przypadkach powoduje zniekształcenia u dzieci narażonych na lek w okresie płodowym.
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.

Należy zachować ostrożność, zalecając desmopresynę kobietom w ciąży. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

Laktacja
Wyniki badań zawartości desmopresyny w mleku kobiet karmiących piersią leczonych dużymi dawkami desmopresyny (300 µg donosowo) wskazują, że ilość desmopresyny, jaka może być przekazana dziecku, jest prawdopodobnie mniejsza niż ilość niezbędna do wywołania diurezy.

Desmopresyna może być stosowana podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Brak przeprowadzonych badań dotyczących wpływu desmopresyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.
Nie jest znany wpływ desmopresyny na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia przyjmowania płynów może spowodować zatrzymanie płynów/hiponatremię z lub bez współistniejących ostrzegawczych objawów podmiotowych lub przedmiotowych. Objawy obejmują ból głowy, nudności/wymioty, zmniejszone stężenie sodu, zwiększenie masy ciała i w ciężkich przypadkach drgawki, śpiączkę (patrz punkt 4.4).

Częstość działań niepożądanych wymieniona poniżej została zdefiniowana przy zastosowaniu poniższej konwencji:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1000, <1/100); rzadko (≥1/10000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); nieznana (nie może być ustalona na postawie dostępnych danych).

Moczenie nocne i moczówka prosta:

Najczęściej występujące działanie niepożądane obejmuje bóle głowy i zaburzenia żołądka i jelit.

Zaburzenia układu immunologicznego Nieznana	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne Bardzo rzadko	Zaburzenia emocjonalne

Zaburzenia układu nerwowego Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Ból brzucha, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko	Skórne reakcje alergiczne

Nokturia:
W badaniach klinicznych u około 35% pacjentów wystąpiły działania niepożądane w trakcie dostosowywania dawki. Z powodu działań niepożądanych 8% pacjentów przerwało leczenie podczas dostosowywania dawki i 2% przerwało leczenie w następującym okresie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (0,63% w grupie desmopresyny i 1,45% w grupie placebo).

W trakcie długoterminowego leczenia u około 24% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Większość działań niepożądanych to bóle głowy. U 15% pacjentów wystąpił ból głowy podczas dostosowywania dawki i 6% podczas leczenia długoterminowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	Hiponatremia (dostosowywanie dawki).
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często	Ból głowy (dostosowywanie dawki) Ból głowy (leczenie długoterminowe) Zawroty głowy.
Zaburzenia serca Często	Obrzęk obwodowy (leczenie długoterminowe).
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Nudności. Zwiększenie masy ciała (leczenie długoterminowe) Ból brzucha (dostosowywanie dawki) Suchość w jamie ustnej (dostosowywanie dawki).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często	Zwiększenie częstości oddawania moczu (leczenie długoterminowe)

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia czasu działania desmopresyny i zwiększonego ryzyka nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie i hiponatremii.

Objawy poważnego zatrzymania płynów:
Drgawki i utrata przytomności.

Leczenie:
Leczenie hiponatremii powinno być dostosowane do indywidualnego przypadku, ale ogólne zalecenia są następujące:
W przypadku hiponatremii należy przerwać leczenie desmopresyną, ograniczyć podaż płynów i o ile jest to konieczne, zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H 01B A02

Desmopresyna jest syntetycznym analogiem naturalnego hormonu argininowazopresyny.
Dwie zmiany w budowie chemicznej desmopresyny w stosunku do naturalnego hormonu to: dezaminacja 1-cysteiny oraz zastąpienie 8-L-argininy przez 8-D-argininę.
Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania antydiuretycznego i prawie całkowity brak działania skurczowego w stosowanych klinicznie dawkach,
Desmopresyna jest silnie działającym związkiem z EC_{50} wynoszącym 1,6 pg/ml dla działania antydiuretycznego. Po podaniu doustnym działanie utrzymuje się od 6 do 14 godzin lub dłużej.

Badania kliniczne dotyczące leczenia nokturii desmopresyną w tabletkach wykazały:
- Zmniejszenie średniej liczby opróżnień pęcherza w nocy o co najmniej 50% uzyskano u 39% pacjentów otrzymujących desmopresynę i u 5% pacjentów otrzymujących placebo ($p<0,0001$).
- Średnia liczba opróżnień pęcherza w nocy zmniejszyła się o 44% w przypadku desmopresyny i o 15% w przypadku placebo ($p<0,0001$).
- Średni czas trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu wzrósł o 64% w przypadku desmopresyny i o 20% w przypadku placebo (<0,0001).
- Średni czas trwania pierwszego nieprzerwanego okresu snu wzrósł o 2 godziny w przypadku desmopresyny i o 31 minut w przypadku placebo ($p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita biodostępność desmopresyny podawanej doustnie zmienia się między 0,08% a 0,16%. Desmopresyna wykazuje średnią do wysokiej zmienność biodostępności zarówno wewnątrzosobniczej jak i międzyosobniczej. Jednoczesne spożycie posiłku zmniejsza wchłanianie desmopresyny o około 40%. Maksymalne stężenie desmopresyny w surowicy krwi występuje w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Objętość dystrybucji wynosi 0,2-0,3 l/kg. Okres półtrwania w osoczu wynosi 2-3 godziny. Okres półtrwania desmopresyny po podaniu doustnym wynosi od 2 do 3 godzin.
Desmopresyna nie przenika przez barierę krew-mózg.

W badaniach *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazano, że żadne znaczące ilości desmopresyny nie są metabolizowane w wątrobie. Nie jest zatem prawdopodobne, aby desmopresyna była metabolizowana *in vivo* w wątrobie u ludzi.

Po wstrzyknięciu dożylnym, 45% podanej dawki desmopresyny przechodzi do moczu w ciągu 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaburzenia czynności nerek związane ze wzrostem kreatyniny w osoczu jak również zwyrodnienie szkliste nabłonka kanalików, obserwowano u szczurów po podaniu dawki dobowej 47,4 µg/kg mc., to jest przy ekspozycjach uważanych za wystarczająco przekraczających maksymalną dawkę stosowaną u ludzi. Zmiany były odwracalne po przerwaniu leczenia desmopresyną. Badania nad działaniem rakotwórczym nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
Skrobia ziemniaczana,
Powidon K 30,
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać w pojemniku szczelnie zamkniętym w celu ochrony przed wilgocią. Pochłaniacza wilgoci nie należy usuwać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik HDPE z wieczkiem HDPE/LDPE i pochłaniaczem wilgoci.

Wielkości opakowań: 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabletki mogą być rozkruszane, ale nie wolno ich zawieszać w wodzie.

Wszystkie niewykorzystane lub pozostałe materiały należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17166

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-09-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-09-06