

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dursea 60 mikrogramů sublingvální tablety
Dursea 120 mikrogramů sublingvální tablety
Dursea 240 mikrogramů sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dursea 60 mikrogramů

Jedna sublingvální tableta obsahuje 60 mg desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Dursea 120 mikrogramů

Jedna sublingvální tableta obsahuje 120 mg desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Dursea 240 mikrogramů

Jedna sublingvální tableta obsahuje 240 mg 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

Dursea 60 mikrogramů sublingvální tableta

Bílá nebo téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „I“ na jedné straně a druhou stranou hladkou, o průměru 6,5 mm a tloušťce 2 mm.

Dursea 120 mikrogramů sublingvální tableta

Bílá až téměř bílá, osmihranná, bikonvexní tableta s vyraženým „II“ na jedné straně a druhou stranou hladkou, o rozměrech 6,5 mm na šířku/délku a tloušťce 2 mm.

Dursea 240 mikrogramů sublingvální tableta

Bílá až téměř bílá, čtvercová, bikonvexní tableta s vyraženým „III“ na jedné straně a druhou stranou hladkou, o rozměrech 6 mm na šířku/délku a tloušťce 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba centrálního diabetu insipidu.
- Léčba primární noční enurézy u dětí (od 5 let) s normální schopností koncentrovat moč.
- Symptomatická léčba nykturie u dospělých (do 65 let) spojené s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči překračující funkční 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)
- dodržovat restrikcii příjmu tekutin
- zajistit, aby u pediatrických pacientů bylo podávání přípravku pod dohledem dospělé osoby

Dávkování

Obecně

V případě známek retence vody/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 obnovení léčby se má zajistit přísná restrikce příjmu tekutin a mají být monitorovány hladiny sodíku v séru (viz bod 4.4). Může být nutné upravit dávku.

Ve všech případech má být úprava dávky prováděna postupně s ohledem na dostatečnou dobu mezi jednotlivými dávkami.

Jestliže se nedosáhne léčebného účinku v průběhu 4 týdnů při odpovídající titraci dávky v týdenních intervalech, léčba má být ukončena.

Centrální diabetes insipidus

Dospělí a děti: Vhodná počáteční dávka je 60 mikrogramů sublinguálně 3× denně. Dávkování se pak upravuje podle odpovědi pacienta. Klinické zkušenosti ukázaly, že denní dávka se pohybuje v rozsahu 120 mikrogramů až 720 mikrogramů sublinguálně. U většiny pacientů je udržovací dávka 60 až 120 mikrogramů 3× denně.

Primární noční enuréza

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

Tento léčivý 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

K diagnostikování noční polyurie mají pacienti s nykturií minimálně 2 dny před zahájením léčby sledovat četnost močení a měřit objem moči. Jestliže noční produkce moči převyšuje funkční kapacitu měchýře nebo třetinu 24hodinové produkce moči, je to považováno za noční polyurii.

Doporučená počáteční dávka je 60 mikrogramů desmopressinu sublinguálně před spaním. Není-li tato dávka po jednom týdnu dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 mikrogramů a následně na 240 mikrogramů sublinguálně vždy v týdenních intervalech. Je třeba dodržet restrikcii příjmu tekutin.

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

Není-li dosaženo adekvátního klinického účinku do 4 týdnů pomocí týdenní titrace dávky, má být léčba ukončena.

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 potřeba dávku snižovat.

Přípravek Dursea 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 u dětí k léčbě centrálního diabetu insipidu a primární noční enurézy.

Doporučené dávkování pro diabetes insipidus u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých. Tento léčivý přípravek se nemá používat k léčbě primární noční enurézy u dětí mladších 5 let.

Způsob podání

Přípravek Dursea se podává sublinguálně.

Tento léčivý přípravek se podá pod jazyk, kde se volně rozpustí bez zapití vodou.

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
- Habituální nebo psychogenní polydipsie (v jejímž důsledku dochází k tvorbě moči vyšší než 40 ml/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 než 5 let, pokud je léčivý přípravek používán k léčbě primární noční enurézy.
- Pacienti starší než 65 let, pokud je léčivý přípravek používán k léčbě primární noční enurézy nebo nykturie.
- Pacienti neschopní dodržovat restrikcí 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 se má vyloučit organická vezikosfinkterová anomálie.

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

Při vysokých dávkách, zejména 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 nutné 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 zahájení léčby.

Pediatrická populace

Terapeutické zvládnutí noční enurézy u dětí obecně začíná opatřeními v rámci životního stylu včetně nočního alarmu pomočování. Je důležité, aby zdravotničtí pracovníci zvážili tato opatření před zahájením léčby desmopressinem.

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

Monitorování léčby

Hyponatremie / Otrava vodou

U pacientů s 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 problému.

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

Ve dnech následujících po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky se doporučuje monitorovat tělesnou hmotnost pacienta. Rychlý a výrazný nárůst tělesné hmotnosti může být známkou nadměrné retence tekutin.

Bez současného snížení příjmu tekutin může léčba vést k retenci vody a/nebo hyponatremii (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, je nutné léčbu přerušit a vyšetřit krevní obraz se zhodnocením hladiny sodíku. Pokud je léčba obnovena, restrikce tekutin má být přísnější.

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

Zvýšené riziko hyponatremie je u starších pacientů a u pacientů s nízkou hladinou sodíku v plazmě a u pacientů s vysokým objemem diurnální moči (nad 2,8 až 3 litry).

Aby se předešlo hyponatremii, je třeba věnovat zvláštní pozornost retenci tekutin a častému monitorování plazmatických hladin sodíku za následujících stavů:

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

Dále

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

Pomocné látky se známým účinkem

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, o nichž je známo, že stimulují vylučování ADH, například tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), chlorpromazin a karbamazepin, stejně tak jako antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey např. chlorpropamid mohou vyvolávat doplňkový antidiuretický účinek vedoucí ke zvýšení nebezpečí retence vody (viz bod 4.4).

Retenci vody/hyponatremii mohou vyvolávat i nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), viz bod 4.4.

Souběžná léčba diuretiky je kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžná léčba loperamidem může mít za následek trojnásobné zvýšení koncentrace desmopressinu v séru, což může vést ke zvýšenému nebezpečí retence vody a/nebo hyponatremie. Ačkoliv to nebylo zkoumáno, stejný účinek mohou vyvolat i jiná léčiva zpomalující intestinální peristaltiku. Toto však nebylo zkoumáno.

Souběžná 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.

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 léčených s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o limitovaném počtu (n = 54) těhotných žen s von Willebrandovou chorobou, neprokazují 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 škodlivý vliv na těhotenství, na embryonální/fetální vývoj, na porod, ani na vývoj po narození.
Desmopressin má být těhotným ženám podáván s opatrností.

Kojení

Výsledky analýz mateřského mléka kojících matek, které užívaly vysoké dávky desmopressinu (300 µg intranazálně) ukazují, že desmopressin přechází do mateřského mléka, ale množství desmopressinu, které může přejít na dítě, je značně nízké, a pravděpodobně nižší, než je potřebné k ovlivnění diurézy. Zda se desmopressin hromadí v mateřském mléce při opakovaném podávání, nebylo studováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Dospělí

Nejčastějším 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 %), bolest břicha (3 %), průjem (2 %) a zácpa (1 %)). Méně časté nežádoucí účinky jsou ovlivnění spánkových vzorců/úrovně vědomí, které se prezentují jako insomnie (0,96 %), somnolence (0,4 %) nebo astenie (0,06 %).

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

Pediatrická populace

Nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (1 %). Méně časté byly psychické poruchy (ovlivnění lability (0,1 %), agresivita (0,1 %), úzkost (0,05 %), výkyvy nálady (0,05 %), noční můry (0,05 %)), které obvykle po přerušení léčby vymizí, a gastrointestinální poruchy (bolest břicha (0,65 %), nauzea (0,35 %), zvracení (0,2 %) a průjem (0,15 %)).

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

Nykturie

Nežádoucí účinky desmopressinu byly popsány u pacientů, včetně populace ve věku 65 let a starších, léčených s nykturií 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 objevila u pacientů ve věku 65 let nebo starších (viz bod 4.3). Hyponatremie se objevila buď brzy po zahájení léčby, nebo během 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 hlášených 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 (včetně CDI) jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky z postmarketingu jsou ve sloupci „Není známo“).

Tabulka 1 Tabulkový seznam nežádoucích účinků u dospělých

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/100)	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					Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie			Dehydratace** Hypernatremie**
Psychiatrické poruchy			Insomnie	Stav zmatenosti*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	Závrat*	Somnolence Parestezie		Křeče* Astenie** Kóma*
Poruchy oka			Poruchy zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo*		
Srdeční poruchy			Palpitace		
Cévní poruchy		Hypertenze	Ortostatická hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea* Bolest břicha* Průjem Zácpa Zvracení	Dyspepsie Flatulence, nadýmání a distenze		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Pocení Pruritus Vyrážka Kopřivka	Alergická dermatitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové spasmy Myalgie		
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, závrat, zmatenost, malátnost, vertigo a v závažných případech křeče a kóma.

** Bylo pozorováno pouze u CDI.

Pediatrické populace

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

Tabulka 2 Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pediatrické populace

Třídy orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/100)	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				Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy				Hyponatremie****
Psychiatrické poruchy		Ovlivnění lability** Agresivita***	Úzkost Noční můry**** Výkyvy nálady****	Netypické chování Emoční poruchy Deprese Halucinace Insomnie
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		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní edém Únava	Podrážděnost	

*Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče a kóma.

** Hlášení z postmarketingu byla stejná u dětí a dospívajících (< 18 let).

***Hlášení z postmarketingu téměř výlučně u dětí a dospívajících (< 18 let).

****Hlášení z postmarketingu primárně u dětí (< 12 let).

Zvláštní populace

U starších pacientů a pacientů s nízkou hladinou sodíku v plazmě může být zvýšené riziko rozvoje 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, závrať, zmatenost, malátnost, vertigo a v závažných případech křeče 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 s nykturií, 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

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 intravenózně a 2,4 mikrogramů/kg intranazálně společně s příjmem tekutin vedly k hyponatremii a záchvatům křečí u dětí i dospělých. Nicméně dávka 40 mikrogramů intranazálně u 5měsíčního dítěte a dávka 80 mikrogramů intranazálně u 5letého dítěte nezpůsobily žádné příznaky. Dávka 4 mikrogramy podána parenterálně novorozenci způsobila oligurii a zvýšení tělesné hmotnosti.

Príznaky

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

Léčba

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

- Hyponatremie je léčena přerušением léčby desmopressinem a restrikcí příjmu tekutin.
- Pokud má pacient příznaky, může mu být podána infuze izotonického nebo hypertonického chloridu sodného.
- Závažná retence tekutin (záchvaty křečí a bezvědomí) je léčena furosemidem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypothalamické hormony a analoga, vasopressin a analoga; ATC kód: H01BA02.

Přípravek Dursea obsahuje desmopressin, strukturální analog přirozeného antidiuretického hormonu vasopressinu.

Rozdíl je dán desaminací cysteinu a substitucí L-argininu 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 vasopresorická aktivita je velmi snižena. Desmopressin působí jako selektivní agonista na receptorech vasopresinu V2, umístěných primárně na buňkách sběrných kanálků ledvin.

Perorální podání dávky 0,1 až 0,2 mg desmopressinu ve formě tablet (odpovídající 60 mikrogramům a 120 mikrogramům perorálního lyofilizátu) způsobuje antidiuretický účinek, který trvá přibližně 8 hodin s významnými individuálními rozdíly.

Klinické studie s tabletami desmopressinu při léčbě nykturie ukázaly následující:

- Průměrný počet nočních močení byl snížen minimálně o 50 % u 39 % pacientů ve skupině s desmopressinem oproti 5 % pacientů ze skupiny s placebem ($p < 0,0001$).
- Průměrný počet nočních močení poklesl u skupiny s desmopressinem o 44 % oproti 15 % u skupiny s placebem ($p < 0,0001$).
- Medián doby trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšil u skupiny s desmopressinem o 64 % oproti 20 % u skupiny s placebem ($p < 0,0001$).
- Průměrná doba trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšila u skupiny s desmopressinem o 2 hodiny oproti 31 minutám u skupiny s placebem ($p < 0,0001$).

V souvislosti s nežádoucími účinky přerušilo léčbu 8 % procent pacientů ze 448 pacientů léčených desmopressinem v průběhu období titrace dávky a 2 % pacientů z 295 pacientů v následném období dvojité zaslepené studie (0,63 % léčených desmopressinem a 1,45 %, kterým bylo podáváno placebo).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Souběžný příjem potravy nebyl u lyofilizované tablety desmopressinu studován, ale příjem potravy s tabletou desmopressinu snižuje rychlost a rozsah absorpce o 40 %.

Desmopressin vykazuje střední až vysokou variabilitu biologické dostupnosti, jak v rámci subjektů, tak mezi jednotlivými subjekty. Plazmatické koncentrace desmopressinu se zvyšují úměrně podané dávce a po podání dávek 200, 400 a 800 mikrogramů byla $C_{\max}$ 14, 30 a 65 pg/ml, respektive $T_{\max}$ bylo dosaženo po 0,5-2 hodinách.

Celková biologická dostupnost sublingválně podaného desmopressinu je 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*
0,4 mg	240 µg	356 µg	přibližně 270 µg*

*počítáno pro účel srovnání

Distribuce

Distribuce desmopressinu je nejlépe popsána pomocí dvoukompartimentového distribučního modelu s distribučním objemem 0,56 l/kg během eliminační fáze.

Desmopressin neprostupuje hematoencefalickou bariérou.

Metabolismus

In vitro studie s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že desmopressin není významně metabolizován v játrech. Proto je nepravděpodobné, 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 %) z 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 podání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

In vitro analýza modelů lidských kotyledonů neprokázala 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)
magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry

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

HDPE lahvičky

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující OPA/Al/PVC/PE-Al standardní blistry nebo jednodávkové blistry s integrovanou vysoušecí vrstvou po 10 tabletách.

Velikost balení:

10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 sublingválních tablet (v blistrech)

10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 100 × 1 tableta (v jednodávkových perforovaných blistrech)

HDPE lahvička s PP uzávěrem s integrovaným vysoušedlem obsahující 30 nebo 100 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Dursea 60 mikrogramů: 56/096/22-C

Dursea 120 mikrogramů: 56/097/22-C

Dursea 240 mikrogramů: 56/098/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 7. 2023