

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noqturina, 25 mikrogramów, liofilizat doustny

Noqturina, 50 mikrogramów, liofilizat doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden liofilizat doustny zawiera 25 lub 50 mikrogramów desmopresyny (*Desmopressinum*) w postaci desmopresyny octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat doustny

Noqturina, 25 mikrogramów:

Biały, okrągły liofilizat doustny o średnicy około 12 mm z oznakowaniem 25 po jednej stronie.

Noqturina, 50 mikrogramów:

Biały, okrągły liofilizat doustny o średnicy około 12 mm z oznakowaniem 50 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noqturina wskazany jest do objawowego leczenia nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Kobiety: 25 mikrogramów na dobę, na 1 godzinę przed snem, podane podjęzykowo bez popijania wodą.
- Mężczyźni: 50 mikrogramów na dobę, na 1 godzinę przed snem, podane podjęzykowo bez popijania wodą.

Nie zaleca się zwiększania dawki tego produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Jeśli w przypadku niewystarczającej reakcji na produkt leczniczy Noqturina rozważy się podanie większej dawki pacjentom w wieku poniżej 65 lat, należy zastosować inny produkt leczniczy zawierający desmopresynę w postaci liofilizatu doustnego (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

W razie wystąpienia objawów nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii (ból głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała i, w ciężkich przypadkach, drgawki) leczenie należy przerwać i poddać ponownej ocenie. W przypadku wznowienia leczenia konieczne jest egzekwowanie ścisłego ograniczenia przyjmowania płynów oraz kontrolowanie stężeń sodu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Noqturina, jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy (tj. 135 mmol/l).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas leczenia desmopresyną i może także występować upośledzenie czynności nerek. Należy zachować ostrożność w tej grupie wiekowej i nie należy stosować dawek dobowych większych niż 25 mikrogramów u kobiet i 50 mikrogramów u mężczyzn. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie sodu w surowicy musi mieścić się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu leczenia (4-8 dzień po rozpoczęciu leczenia) i ponownie po jednym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Noqturina, jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy (patrz punkt 4.4). Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów w podeszłym wieku, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu 3 miesięcy leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Noqturina jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu leczniczego Noqturina u dzieci i młodzieży w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Noqturina umieszcza się pod językiem, gdzie rozpuszcza się on bez potrzeby popijania wodą.

Przyjmowanie pokarmu może zmniejszać intensywność i czas działania przeciwdiuretycznego małych dawek desmopresyny (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nawykowa lub psychogenna polidypsja (powodująca wytwarzanie moczu w ilości większej niż 40 ml/kg / 24 godz.).
- Stwierdzona lub podejrzewana, także w przeszłości, niewydolność serca lub inny stan chorobowy związany z zatrzymaniem płynów i wymagający leczenia lekami moczopędnymi.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min).
- Potwierdzona w wywiadzie hiponatremia.
- Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zostać poddani badaniu lekarskiemu połączonemu z zebraniem wywiadu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Noqturina, ponieważ nocny wielomocz może być objawem choroby sercowo-naczyniowej lub innego stanu związanego z zatrzymaniem płynów. Jeśli występuje jakiegokolwiek podejrzenie współistnienia takiego stanu, nie zaleca się leczenia desmopresyną (patrz także punkt 4.3).

Podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem do 8 godzin po podaniu produktu leczniczego. Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia podaży płynów może prowadzić do nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii z występowaniem lub bez występowania objawów [ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała i, w ciężkich przypadkach, drgawki].

U pacjentów w podeszłym wieku ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hiponatremii. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych należy kontrolować stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu leczenia (4-8 dzień po rozpoczęciu leczenia) i ponownie po jednym miesiącu po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.2).

Przy dawce 50 mikrogramów kobiety są narażone na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii niż mężczyźni (patrz punkt 5.1). Dlatego ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących dawek specyficznych ze względu na płeć.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Noqturina, jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejsza się poniżej poziomu dolnej granicy normy.

Desmopresynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami równowagi wodnej i (lub) elektrolitowej.

Leczenie desmopresyną należy przerwać i poddać ponownej ocenie w przypadku wystąpienia ostrych chorób z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi (uogólnione zakażenie, choroby przebiegające z gorączką, zapalenie żołądka i jelit).

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 równoczesnego stosowania leków powodujących nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, leki moczopędne, karbamazepina i niektóre leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, zwłaszcza chloropropamid, a także w przypadku równoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Szczególność ostrożności należy zachować u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe lub pętłowe do leczenia nadciśnienia lub innych chorób nie związanych z zatrzymaniem płynów. U pacjentów tych konieczne jest kontrolowanie stężeń sodu.

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ciężkie zaburzenia czynności pęcherza moczowego i przeszkodę podpęcherzową.

Ostrożność wymagana jest w przypadku mukowiscydozy, choroby wieńcowej serca, nadciśnienia, przewlekłych chorób nerek i stanu przedrzucawkowego.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia desmopresyną ilość moczu oddawanego w nocy nie zmniejsza się, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie moczówki prostej pochodzenia nerkowego.

Szczególność ostrożności należy zachować u pacjentów przyjmujących lit, w razie gdyby podanie desmopresyny w celu leczenia nokturii maskowało wczesny etap moczówki prostej pochodzenia nerkowego wywołanej przez lit. Nie zaleca się stosowania desmopresyny u pacjentów, u których stwierdza się lub podejrzewa moczówkę prostą pochodzenia nerkowego wywołaną przez lit.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki powodujące nieprawidłowe uwalnianie hormonu antydiuretycznego (SIADH) mogą zwiększać ryzyko nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, chloropromazyna, leki moczopędne i karbamazepina, a także leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, zwłaszcza chloropropamid) (patrz pkt. 4.4).

NLPZ i oksytocyna mogą nasilać przeciwdiuretyczne działania desmopresyny i mogą powodować nadmierne zatrzymanie wody w organizmie i (lub) hiponatremię (patrz punkt 4.4).

Lit może osłabiać działanie przeciwdiuretyczne.

Interakcje farmakokinetyczne

Równoczesne leczenie loperamidem może powodować trzykrotne zwiększenie stężenia w osoczu desmopresyny podawanej doustnie. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii. Mimo braku odpowiednich badań, należy przyjąć, że inne leki powodujące zwolnienie pasażu jelitowego mogą dawać taki sam efekt.

Standardowy posiłek z 27% zawartością tłuszczów znacząco zmniejszał stopień i szybkość wchłaniania desmopresyny w postaci tabletek. Nie stwierdzono żadnego znaczącego wpływu na farmakodynamikę (wydalanie i osmolalność moczu). Spożycie pokarmu może zmniejszać siłę i czas działania przeciwdiuretycznego przy stosowaniu małych doustnych dawek desmopresyny w postaci tabletek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Dane dotyczące ograniczonej liczby (n = 53) kobiet w ciąży leczonych desmopresyną z powodu moczołki prostej ośrodkowej oraz dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży leczonych z powodu powikłań krwotocznych (n = 216) wskazują, że desmopresyna nie ma niepożądanego wpływu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodów i noworodków. Dotychczas nie są dostępne inne odpowiednie badania epidemiologiczne. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodkowy i płodowy, przebieg porodu i rozwój poporodowy.

Badania rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały znaczącego klinicznie wpływu na rodziców i potomstwo. 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.

Karmienie piersią

Wyniki badań zawartości desmopresyny w mleku kobiet karmiących piersią i otrzymujących desmopresynę w dużych dawkach (300 mikrogramów donosowo) wskazują, że ilość desmopresyny, jaka może być przekazana dziecku, jest znacząco mniejsza niż ilość niezbędna do wywołania wpływu na diurezę. Dlatego nie uważa się, aby konieczne było zaprzestanie karmienia piersią.

Płodność

Badania desmopresyny na zwierzętach nie wykazują zaburzeń płodności u samców i samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Noqturina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych produktu leczniczego Noqturina stosowanego w leczeniu nokturii u mężczyzn (50 µg; N=222) i kobiet (25 µg; N=219), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: suchość w jamie ustnej (13%), ból głowy (3%), hiponatremia (3%) i zawroty głowy (2%).

Opis wybranych działań niepożądanych:

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, nudności, wymioty, zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, zwiększenie masy ciała, złe samopoczucie, ból brzucha, kurcze mięśni, zawroty głowy, splątanie, obniżenie poziomu świadomości i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę. Hiponatremia jest efektem działania przeciwdiuretycznego wynikającym ze zwiększonego wchłaniania zwrotnego wody w kanalikach nerkowych i osmotycznego rozcieńczenia

osocza. U osób dorosłych leczonych z powodu nokturii w ramach badań klinicznych, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie sodu, dochodziło do tego w ciągu pierwszych dni leczenia lub w związku ze zwiększeniem dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na środki ostrożności wymienione w punkcie 4.4.

U kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą u kobiet niż u mężczyzn wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi. Ryzyko to jest minimalizowane poprzez zalecenie stosowania mniejszej dawki u kobiet. Ryzyko wystąpienia hiponatremii u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest dodatkowo zmniejszane poprzez kontrolowanie stężenia sodu w surowicy w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela 1 przedstawia częstość zgłaszanych działań niepożądanych. Częstości określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Częstość zgłaszanych działań niepożądanych (zgłoszenia z badania III fazy i zgłoszenia w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej*	Nudności Biegunka	Zaparcie Dyskomfort w jamie brzusznej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie Obrzęki obwodowe

* Należy zauważyć, że w niektórych z badań klinicznych pacjentom zadawano konkretne pytanie o suchość w jamie ustnej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: +48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

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

Leczenie:

Leczenie hiponatremii powinno być indywidualne. Ogólne zalecenia są następujące: należy przerwać leczenie desmopresyną i wprowadzić ograniczenie podaży płynów, a jeśli potrzeba, zastosować leczenie objawowe.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Noqturina zawiera desmopresynę, syntetyczny analog naturalnie występującego hormonu przeciwdiuretycznego – argininowazopresyny (AVP). Desmopresyna naśladuje działanie przeciwdiuretyczne wazopresyny, wiążąc się z receptorami V2 w kanalikach zbiorczych nerek i powodując zwrotne wchłanianie wody do ustroju. To wchłanianie zwrotne zmniejsza z kolei wytwarzanie moczu w nocy. Ze względu na proponowane małe, specyficzne dla płci dawki (25 mikrogramów dla kobiet i 50 mikrogramów dla mężczyzn) oraz ograniczony czas działania produktu leczniczego Noqturina, aktywność przeciwdiuretyczna ogranicza się do okresu snu nocnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu CS29 skorygowana masa ciała dawka produktu leczniczego Noqturina, wywołująca 50% maksymalnego, możliwego do uzyskania wpływu na objętość moczu nocnego, różniła się znacząco pomiędzy kobietami i mężczyznami. Szacunkowa wartość ekspozycji dla mężczyzn była 2,7 razy (95% CI: 1,3-8,1) większa od wartości dla kobiet do uzyskania identycznego efektu dynamicznego, co odpowiadało większej wrażliwości na desmopresynę wśród kobiet. Rozwój hiponatremii jest zależny od dawki. U kobiet ryzyko wystąpienia hiponatremii jest większe niż u mężczyzn. Częstość występowania hiponatremii rośnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

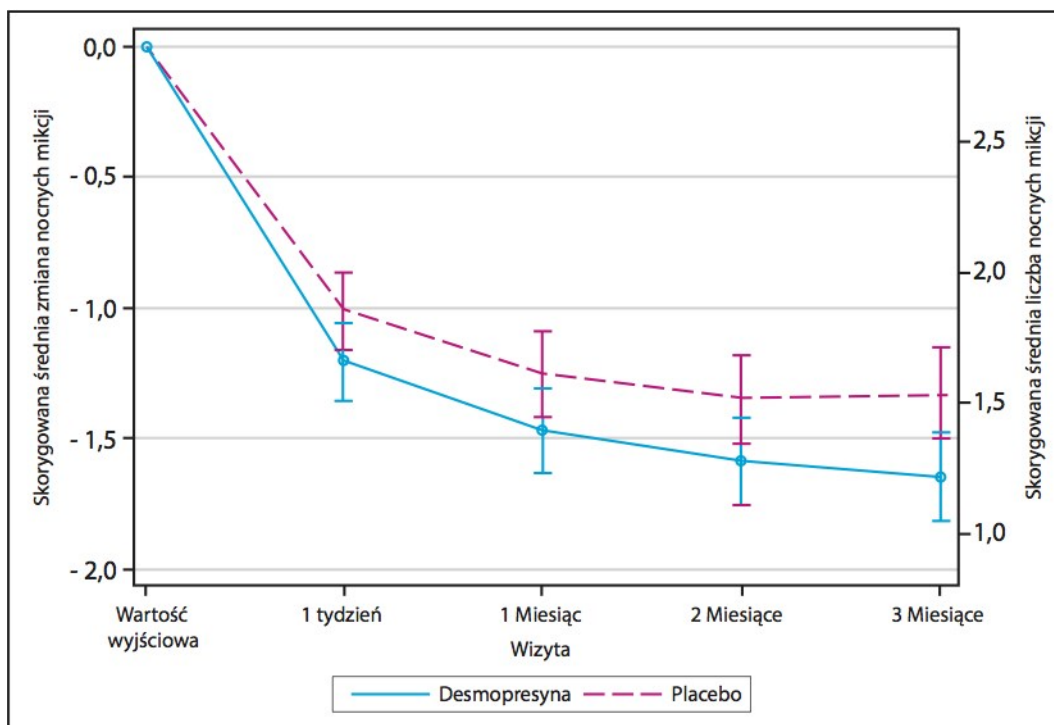
Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Noqturina wykazano w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepią próbą kontrolowanych placebo u odpowiednio 268 kobiet (badanie CS40, porównujące desmopresynę liofilizat w dawce 25 mikrogramów z placebo), oraz u 395 mężczyzn (badanie CS41, porównujące desmopresynę liofilizat w dawce 50 mikrogramów i 75 mikrogramów z placebo) z nokturią, określoną jako średnio ≥ 2 mikcje na noc, oraz wielomoczem u 90% kobiet i 87% mężczyzn.

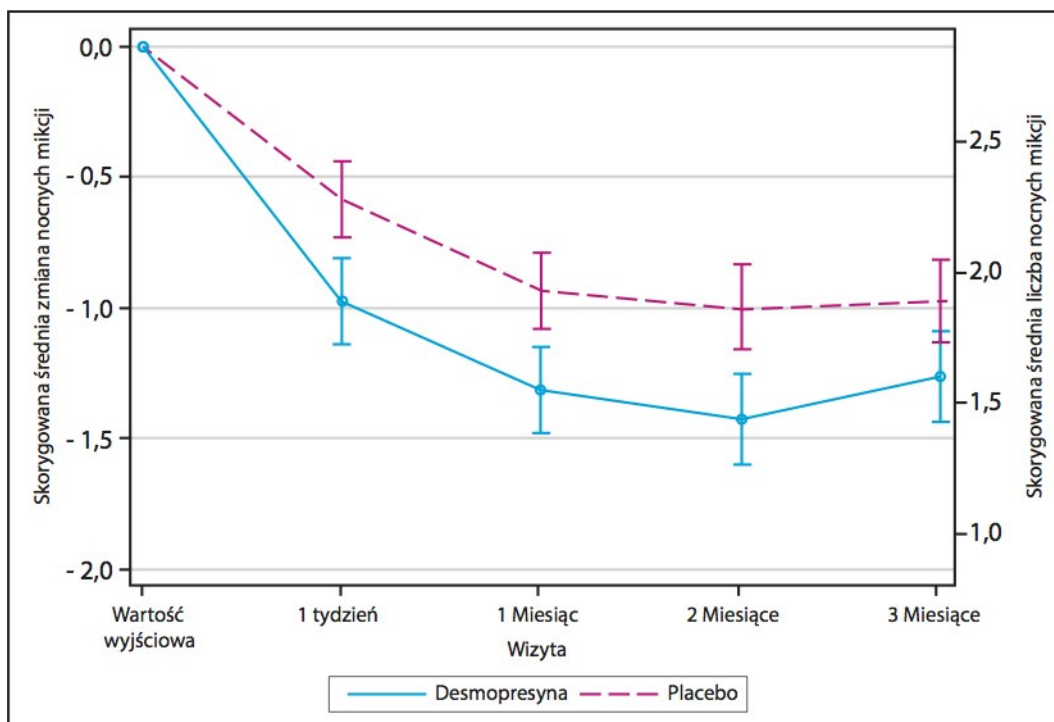
W obu badaniach zostały spełnione kryteria skojarzonych pierwszorzędowych punktów końcowych ze statystycznie istotnymi różnicami na korzyść desmopresyny liofilizat w okresie 3 miesięcy. Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie skorygowanej średniej liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentek leczonych desmopresyną liofilizat w dawce 25 mikrogramów (-1,46) w porównaniu do placebo (-1,24) w badaniu z udziałem kobiet ($p=0,028$) (Rycina 1) oraz u pacjentów leczonych desmopresyną liofilizat w dawce 50 mikrogramów (-1,25) w porównaniu do placebo (-0,88) w badaniu z udziałem mężczyzn ($p=0,0003$) (Rycina 2). Odsetek osób z $>33\%$ zmniejszeniem średniej liczby nocnych mikcji (osoby reagujące na leczenie) zwiększył się znamienne, niemal podwoił. Iloraz szans na $>33\%$ zmniejszenie [desmopresyna liofilizat 25 mikrogramów w porównaniu do placebo] wynosił 1,85 ($p=0,006$) w badaniu z udziałem kobiet, a iloraz szans na $>33\%$ zmniejszenie [desmopresyna liofilizat 50 mikrogramów w porównaniu do placebo] wynosił 1,98 ($p=0,0009$) w badaniu z udziałem mężczyzn.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, stwierdzono zwiększenie, od wartości wyjściowej do wartości po 3 miesiącach, pierwszego nieprzerwanego okresu snu (PNOS)/czasu do pierwszej mikcji z różnicą terapeutyczną wynoszącą 49 minut w badaniu z udziałem kobiet i 39 minut w badaniu z udziałem mężczyzn. Stwierdzono statystycznie znamienne poprawę jakości życia (*Nocturia-Quality of Life* - N-QoL) po leczeniu desmopresyną liofilizat 25 mikrogramów (N-QoL punktacja całkowita 27,24) w porównaniu do placebo (21,90) ($p=0,0226$) w badaniu z udziałem kobiet oraz poprawę po leczeniu desmopresyną liofilizat 50 mikrogramów (N-QoL punktacja całkowita 18,37) w porównaniu do placebo (13,88) ($p=0,0385$) w badaniu z udziałem mężczyzn. W obu badaniach występował silny związek ($p<0,0001$) pomiędzy reakcją na leczenie (zmniejszenie liczby nocnych mikcji i wydłużenie PNOS) i poprawą jakości życia pacjentów.

Rycina 1. Skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy: skorygowana średnia zmiana nocnych mikcji, w stosunku do wartości wyjściowej, podczas 3 miesięcy leczenia – (kobiety, CS40 pełna analiza)



Rycina 2. Skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy: skorygowana średnia zmiana nocnych mikcji, w stosunku do wartości wyjściowej, podczas 3 miesięcy leczenia – (mężczyźni, CS41 pełna analiza)



W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przez okres 3 miesięcy skojarzonej terapii desmopresyną w postaci liofilizatu i tolterodyną w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, w leczeniu nadreaktywnego pęcherza moczowego

z nokturią u kobiet. 49 uczestniczkom badania podawano produkt leczniczy Noqturina (desmopresyna w postaci liofilizatu) w dawce 25 mikrogramów w skojarzeniu z tolterodyną w dawce 4 miligramy. W badaniu tym nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych, a profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego był podobny do profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Noqturina 25 mikrogramów. Skuteczność, z punktu widzenia zmniejszenia średniej liczby nocnych mikcji w stosunku do wartości wyjściowej, podczas 3 miesięcy leczenia była w pełnej analizie liczbowo większa w grupie terapii skojarzonej niż w grupie monoterapii tolterodyną (różnica terapeutyczna, -0,34 mikcji), a w analizie według protokołu badania różnica ta osiągnęła znamienność statystyczną ($p=0,049$) z różnicą terapeutyczną wynoszącą -0,41 mikcji.

Różnice dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej w zależności od płci

W badaniu klinicznym [FE992026 CS029] analizowano reakcję na dawkę produktu leczniczego Noqturina podawanego kobietom i mężczyznom w dawkach w zakresie od 10 do 100 mikrogramów. U kobiet nie stwierdzano dalszego wzmocnienia efektu farmakodynamicznego powyżej dawki 25 mikrogramów, co wskazuje, że u kobiet plateau reakcji na dawkę było osiągane przy dawce 25 mikrogramów. U mężczyzn ograniczenie objętości moczu było większe przy dawce 50 mikrogramów, ale niewiele większe przy dawce 100 mikrogramów. Zwiększanie dawki do 50 mikrogramów u kobiet nie poprawiało skuteczności, natomiast było związane z 5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia hiponatremii w porównaniu do mężczyzn w grupie wiekowej powyżej 50 lat ($p=0,015$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność desmopresyny podawanej podjęzykowo, określona we wcześniejszych badaniach służących ustaleniu zakresu dawek, z dawkami 200, 400 i 800 mikrogramów, wynosi 0,25% przy przedziale ufności 95% w zakresie 0,21-0,31%. Desmopresyna wykazuje umiarkowaną do wysokiej zmienność biodostępności, zarówno wewnątrzsobniczą jak i międzysobniczą. Desmopresyna wykazuje liniowość dawki w odniesieniu do wartości AUC i C_{max} w zakresie od 60 do 240 μg . Jednakże, nie oceniano biodostępności dawek mniejszych niż 60 μg .

Dystrybucja

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

Metabolizm

Nie badano metabolizmu desmopresyny *in vivo*. Badania *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazały, że żadne znaczące ilości desmopresyny nie są metabolizowane w wątrobie przez system cytochromu P450. Jest zatem mało prawdopodobne, aby desmopresyna była metabolizowana w ludzkiej wątrobie przez system cytochromu P450 *in vivo*. Wpływ desmopresyny na farmakokinetykę innych leków jest prawdopodobnie minimalny, z powodu braku hamowania metabolizmu leków zachodzącego z udziałem systemu cytochromu P450.

Eliminacja

Całkowity klirens desmopresyny został obliczony na 7,6 l/godz. Okres półtrwania desmopresyny w końcowej fazie eliminacji szacowany jest na 2,8 godziny. U zdrowych osób frakcja wydalana w postaci niezmienionej wynosiła 52% (44% - 60%).

Liniowość lub nieliniowość

Nic nie wskazuje na nieliniowość któregokolwiek z parametrów farmakokinetycznych desmopresyny.

Charakterystyka dotycząca specjalnych grup pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W zależności od stopnia zaburzeń czynności nerek wartości AUC i okresu półtrwania zwiększały się wraz z ciężkością zaburzeń czynności nerek. Stosowanie desmopresyny jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min).

Tabela 2: Parametry farmakokinetyczne dla różnych stopni niewydolności nerek. Dane z CS001.

	Klirens kreatyniny	Czynność nerek	AUC (Godz.*pg/ml)	T_{1/2} (Godz.)
Zdrowie	>80 ml/min	Normalna	186	2,8
Łagodny	50-80 ml/min	Łagodnie upośledzona	281	4,0
Umiarkowany	30-49 ml/min	Umiarkowanie upośledzona	453	6,7
Ciężki	5-29 ml/min	Ciężko upośledzona	682	8,7

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów.

Jest mało prawdopodobne, aby desmopresyna wchodziła w interakcje z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy, gdyż w badaniach *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazano, że desmopresyna nie ulega znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

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 zagrożenie dla człowieka.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna

Mannitol (E 421)

Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Użyć natychmiast po otwarciu jednostki blistra z liofilizatem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister jednodawkowy PVC/OPA/Aluminium/OPA/PVC/Aluminium/PET/papier, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

10x1, 30x1, 90x1 lub 100x1 liofilizatów doustnych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noqturina, 25 mikrogramów, liofilizat doustny: pozwolenie nr 23258

Noqturina, 50 mikrogramów, liofilizat doustny: pozwolenie nr 23259

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 kwietnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29/04/2021