

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Nocdurna 25 mikrograma oralni liofilizat  
Nocdurna 50 mikrograma oralni liofilizat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki oralni liofilizat sadrži dezmopresinacetat što odgovara 25 ili 50 mikrograma dezmopresina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni liofilizat.

Nocdurna 25 mikrograma:

Bijeli, okrugli oralni liofilizat promjera oko 12 mm s oznakom 25 na jednoj strani.

Nocdurna 50 mikrograma:

Bijeli, okrugli oralni liofilizat promjera oko 12 mm s oznakom 50 na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Nocdurna je namijenjena za simptomatsko liječenje nokturije zbog idiopatske noćne poliurije u odraslih (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

- Žene: 25 mikrograma dnevno, sat vremena prije spavanja, primjenjeno sublingvalno bez vode.
- Muškarci: 50 mikrograma dnevno, sat vremena prije spavanja, primjenjeno sublingvalno bez vode.

Povećanje doze se kod ovog lijeka ne preporučuje za starije bolesnike ( $\geq 65$  godina).

U slučaju nedovoljnog odgovora na Nocdurnu, ako se razmatraju veće doze za bolesnike mlađe od 65 godina potrebno je upotrijebiti druge lijekove koji sadrže oralni liofilizat dezmopresin (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)

U slučaju znakova ili simptoma zadržavanja vode i/ili hiponatrijemije (glavobolja, mučnina/povraćanje, dobitak na težini, te u teškim slučajevima, konvulzije) liječenje se mora obustaviti i razmotriti. Prilikom ponovnog započinjanja liječenja unos tekućine mora biti strogo ograničen i mora se pratiti razina natrija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka Nocdurna mora se prekinuti ako razina natrija u serumu padne ispod donje granice normalnog raspona (tj. 135 mmol/L).

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici (65 godina i stariji)*

Stariji bolesnici izloženi su većem riziku od hiponatrijemije zbog liječenja dezmopresinom i mogu imati i oštećenu funkciju bubrega. Stoga u ovoj dobnoj skupini valja biti oprezan i ne primjenjivati dnevne doze iznad 25 mikrograma za žene i 50 mikrograma za muškarce. Kod starijih bolesnika prije početka liječenja, tijekom prvog tjedna (4-8 dana nakon početka) i ponovno nakon jednog mjeseca natrij u serumu mora biti unutar normalnog raspona, Nocdurna se mora prestati uzimati ako razina natrija u serumu padne ispod donje granice normalnog raspona (vidjeti dio 4.4.). Nastavak terapije u starijih bolesnika koji ne pokazuju znakove terapijske koristi nakon tri mjeseca potrebno je pažljivo razmotriti.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nocdurna je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim i teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Nocdurne u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju simptomatskog liječenja nokturije zbog idiopatske noćne poliurije.

#### Način primjene

Nocdurna se stavlja pod jezik gdje se rastapa bez potrebe za vodom.

Unos hrane može umanjiti intenzitet i trajanje antidiuretičkog učinka pri niskim dozama dezmopresina (vidjeti dio 5.2.).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Uobičajena ili psihogena polidipsija (koja za posljedicu ima proizvodnju urina veću od 40 ml/kg/24 sata)
- Dokazane srčane insuficijencije, srčane insuficijencije na koje se sumnja ili druga stanja povezana s nagomilavanjem tekućine, a za koja je potrebno liječenje diureticima, uključujući postojanje takvih stanja u anamnezi.
- Umjereno i teško zatajivanje bubrega (klirens kreatinina ispod 50 ml/min)
- Dokazana hiponatrijemija u anamnezi
- Sindrom neodgovarajućeg lučenja ADH-a (SIADH)

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnici, osobito stariji, moraju proći kliničke preglede i ispitivanja prije početka liječenja lijekom Nocdurna, s obzirom na to da noćna poliurija može biti simptom kardiovaskularnog ili drugog medicinskog stanja povezanog s preopterećenjem tekućinom. Ako se sumnja na postojanje takvih stanja, liječenje dezmopresinom se ne preporuča (vidjeti dio 4.3.).

Unos tekućine mora se ograničiti na minimum od sat vremena prije do 8 sati nakon primjene. Liječenje bez istovremenog smanjenja unosa tekućina može dovesti do produljenog zadržavanja tekućina i/ili hiponatrijemije s popratnim znakovima upozorenja i simptomima (glavobolje, mučnine/povraćanja, dobitak na težini i u teškim slučajevima, konvulzije) ili bez njih.

Stariji bolesnici s razinama natrija u serumu u nižoj razini normalnih vrijednosti mogu imati povećan rizik od hiponatrijemije. Bolesnicima koji su stari 65 i više godina mora se pratiti razina natrija u serumu prije početka liječenja, u prvom tjednu liječenja (4-8 dana) i ponovno mjesec dana nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.2).

Pri dozi od 50 mikrograma žene mogu imati povećani rizik od hiponatrijemije u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.1). Stoga je važno pridržavati se preporuka doze povezanih sa spolom.

Ako razina natrija u serumu padne ispod donje granice normalnog raspona liječenje je potrebno prekinuti.

Dezmopresin se mora pažljivo koristiti u bolesnika koji imaju stanja karakterizirana neravnotežom tekućine i/ili elektrolita.

Liječenje dezmopresinom mora se zaustaviti i razmotriti tijekom akutnih interkurentnih bolesti karakteriziranih neravnotežom tekućine i/ili elektrolita (kao što su sistemske infekcije, vrućica i gastroenteritis).

Mjere opreza za izbjegavanje hiponatrijemije, uključujući pažljivo pridržavanje ograničenja tekućina i češće praćenje razine natrija u serumu, moraju se poduzeti u slučaju istovremenog liječenja lijekovima za koje se zna da uzrokuju SIADH, npr. triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin, diuretici i karbamazepin, te neki antidijabetici iz skupine sulfonilureje, osobito klorpropamid, te u slučaju istovremenog liječenja s nesteroidnim protupalnim lijekovima (NSAIL-ovi).

Posebnu pažnju potrebno je obratiti na bolesnike koji uzimaju tiazid ili diuretike Henleove petlje za hipertenziju ili druga medicinska stanja koja nisu povezana s preopterećenjem tekućinom. Obavezno je praćenje natrija u tih bolesnika.

Prije početka liječenja mora se razmotriti teška disfunkcija mjehura i opstrukcija mokraćne cijevi.

Potreban je oprez u slučajevima cistične fibroze, koronarne bolesti srca, hipertenzije, kronične bolesti bubrega i preeklampsije.

U razmatranje se mora uzeti dijagnoza nefrogenog dijabetesa insipidusa ako nema smanjenja proizvodnje urina tijekom noći nakon početka uzimanja dezmopresina.

Posebnu pažnju mora se pridati bolesnicima koji uzimaju litij da primjenom dezmopresina za indikaciju nokturijske ne dođe do prikriivanja ranog nefrogenog dijabetesa insipidusa uzrokovanog litijem. Dezmopresin se ne preporuča bolesnicima za koje se sumnja da boluju od nefrogenog dijabetesa insipidusa uzrokovanog litijem.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakodinamičke interakcije

Tvari za koje se zna da uzrokuju SIADH mogu dovesti do povećanog rizika zadržavanja vode / hiponatrijemije (npr. triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin, diuretici i karbamazepin, te neki antidijabetici iz skupine sulfonilureje, osobito klorpropamid) (vidjeti dio 4.4).

NSAIL-ovi i oksitocin mogu pojačati antidiuretički učinak dezmopresina i mogu uzrokovati zadržavanje vode / hiponatrijemiju (vidjeti dio 4.4).

Litij može umanjiti antidiuretski učinak.

### Farmakokinetičke interakcije

Istovremeno liječenje loperamidom može za posljedicu imati trostruko povećanje koncentracije dezmopresina u plazmi nakon oralne primjene, što može dovesti do povećanog rizika zadržavanja vode / hiponatrijemije. Iako to nije ispitano, drugi lijekovi koji usporavaju transport u crijevima mogu imati isti učinak.

Standardizirano jelo s 27 % masti značajno je smanjilo apsorpciju (brzinu i opseg) tableta dezmopresina. Nije zapažen značajni učinak s obzirom na farmakodinamiku (proizvodnja urina ili osmolalnost).

Unos hrane može umanjiti intenzitet i trajanje antidiuretskog učinka pri niskim oralnim dozama dezmopresin tableta.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Pri propisivanju lijeka trudnicama valja obratiti posebnu pažnju.

Podaci na ograničenom broju (n = 53) izloženih trudnoća u žena s dijabetesom insipidusom kao i podaci na ograničenom broju izloženih trudnoća u žena s komplikacijama krvarenja (n=216) ne indiciraju štetne učinke dezmopresina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama ne indiciraju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj.

Reproduktivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala klinički relevantne učinke na roditelje niti potomstvo. *In vitro* analiza modela ljudskog kotiledona pokazala je da nema transplacentalnog transporta dezmopresina kada se primjenjuje u terapijskim koncentracijama koje odgovaraju preporučenoj dozi.

### Dojenje

Rezultati dobiveni analizama mlijeka od majki koje doje dok uzimaju visoke doze dezmopresinacetata (300 mikrograma intranazalno) ukazuju na to da su količine dezmopresina koje se mogu prenijeti na dijete značajno manje od količina koje su potrebne za utjecanje na diurezu. Stoga se prestanak dojenja ne smatra potrebnim.

### Plodnost

Ispitivanja dezmopresina na životinjama nisu pokazala slabljenje plodnosti kod muških i ženskih štakora.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nocurna nema utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili je taj utjecaj zanemariv.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju učestalosti nuspojava na lijek koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima s Nocurnom za indikaciju nokturijske provedenima kod muških ispitanika (50 µg; N=222) i kod ženskih ispitanika (25 µg, N=219) najčešće prijavljena nuspojava tijekom liječenja je pojava suhih ustiju (13 %), glavobolja (3 %), hiponatrijemija (3 %) i omaglica (2 %).

### Opis odabranih nuspojava:

Najteža nuspojava dezmopresina je hiponatrijemija, koja se povezuje s glavoboljom, mučninom, povraćanjem, smanjenim natrijem u serumu, povećanjem tjelesne težine, malaksalošću, boli u abdomenu, grčevima mišića, omaglicom, zbuñjenošću, stanjem smanjene svijesti i u teškim slučajevima konvulzijama i komom. Hiponatrijemija je antidiuretski učinak koji je posljedica povišene reapsorpcije vode u bubrežnim kanalčićima i osmotskog razrjeđivanja plazme. U ispitivanjima s odraslim ispitanicima koji su liječeni za

nokturiju, većina ispitanika imala je niske razine natrija u serumu u prvim danima liječenja ili povezano s povećanjem doze. Posebnu pozornost treba obratiti na mjere opreza koje su navedene u dijelu 4.4. Žene imaju veći rizik od hiponatrijemije što može biti posljedica povećane osjetljivosti bubrežnih kanalića na vazopresin i njegove analoge u žena u usporedbi s muškarcima. Taj se rizik umanjuje preporukom manje doze za žene. Rizik od hiponatrijemije u dobnoj skupini od preko 65 godina dodatno se smanjuje praćenjem natrija u serumu kod te dobne skupine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Tablični popis nuspojava

Tablica 1 u nastavku navodi učestalost prijavljenih nuspojava. Učestalosti se određuju kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

Tablica 1: Učestalost prijavljenih nuspojava lijeka (ispitivanja faze III i izvješća nakon stavljanja na tržište)

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Često</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Manje često</b> ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica	
Gastrointestinalni poremećaji	Suha usta*	Mučnina Proljev	Konstipacija Nelagoda u abdomenu
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene			Umor Periferni edem

\*Potrebno je napomenuti da su ispitanici posebno upitani za suha usta u nekim kliničkim ispitivanjima.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

#### Simptomi:

Predoziiranje Nocdurnom dovodi do produženog djelovanja s povećanim rizikom od zadržavanja vode i hiponatrijemije.

#### Liječenje:

Iako se liječenje hiponatrijemije mora individualizirati, mogu se pružiti sljedeće općenite preporuke. Hiponatrijemija se liječi prestankom liječenja dezmopresinom, ograničavanjem unosa tekućina i simptomatskim liječenjem prema potrebi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Vazopresin i analozi.  
ATK oznaka: H01B A02

### Mehanizam djelovanja

Nocdurna sadržava dezmpresin, sintetički analog antidiuretičkog hormona arginin vazopresina (AVP) koji se prirodno pojavljuje. Dezmpresin imitira antidiuretički učinak vazopresina, veže se na V2 receptore u bubrežnim kanalčićima za prikupljanje, što dovodi do reapsorpcije vode u tijelo. Ta reapsorpcija zatim smanjuje proizvodnju urina tijekom noći. Zbog preporučenih niskih doza za spolove (25 mikrograma za žene i 50 mikrograma za muškarce) i ograničenog vremena djelovanja Nocdurne, antidiuretička aktivnost je ograničena na razdoblje noćnog sna.

### Farmakodinamički učinci

U ispitivanju CS29 doza Nocdurne prilagođena težini koja je inducirala 50 % maksimalnog učinka lijeka koji se može postići na noćnu količinu urina značajno se razlikovala između žena i muškaraca. Procijenjene vrijednosti izloženosti za muškarce bile su veće 2,7 puta (95 % CI: 1,3-8,1) od vrijednosti za žene da bi se postigao isti dinamički učinak, što odgovara većoj osjetljivosti žena na dezmpresin. Pojava hiponatrijemije ovisi o dozi. Žene su izložene većem riziku od pojave hiponatrijemije od muškaraca. Incidencija hiponatrijemije povećava se sa starošću (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

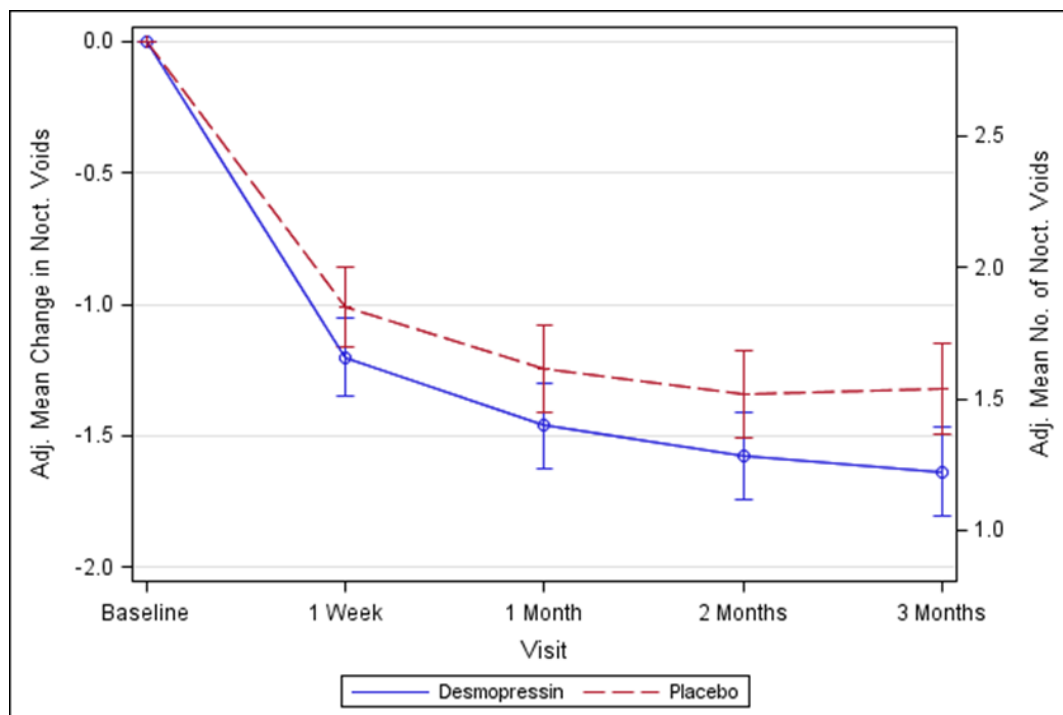
### Klinička djelotvornost

Djelotvornost Nocdurne dokazana je u dva randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja provedena na 268 žena (ispitivanje CS40, dezmpresin Melt 25 mikrograma naspram placebo) i 395 muškaraca (ispitivanje CS41, dezmpresin Melt 50 mikrograma i 75 mikrograma naspram placebo), gdje je nokturiya definirana kao prosječno  $\geq 2$  noćna pražnjenja po noći i poliurija u 90 % žena i 87 % muškaraca.

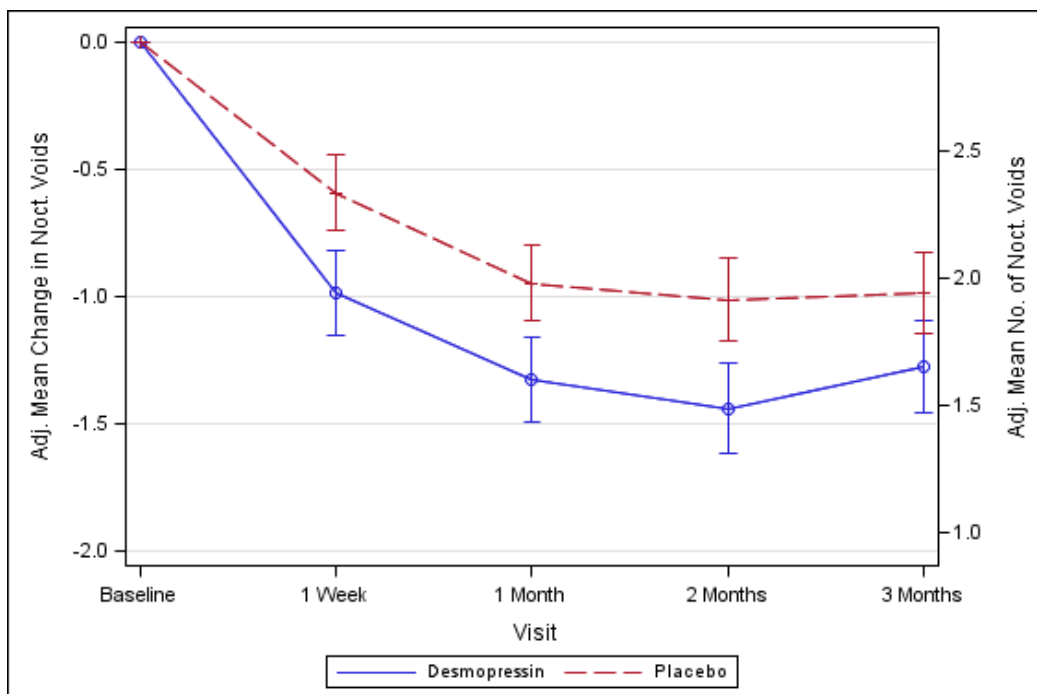
Oba su ispitivanja ispunila 2 koprimaryna ishoda sa statistički značajnim razlikama koje pokazuju da je dezmpresin Melt učinkovit u razdoblju od tri mjeseca. Postojalo je statistički značajno smanjenje u prilagodbi srednje vrijednosti broja noćnih pražnjenja od početne vrijednosti na dezmpresinu Melt od 25 mikrograma (-1,46) u odnosu na placebo (-1,24) u ispitivanju na ženama ( $p=0,028$ ) (Sl. 1.) i na dezmpresinu Melt od 50 mikrograma (-1,25) u odnosu na placebo (-0,88) u ispitivanju na muškarcima ( $p=0,0003$ ) (Sl. 2.). Udio ispitanika sa smanjenjem  $> 33$  % u srednjoj vrijednosti broja noćnih pražnjenja (ispitanici s odgovorom na terapiju) značajno je povećan, gotovo udvostručen. Omjer izgleda za smanjenje od  $> 33$  % s lijekom dezmpresin Melt od 25 mikrograma u usporedbi s placebo bio je 1,85 ( $p=0,006$ ) u ispitivanju na ženama i omjer izgleda za smanjenje od  $> 33$  % s lijekom dezmpresin Melt od 50 mikrograma u usporedbi s placebo bio je 1,98 ( $p=0,0009$ ) u ispitivanju na muškarcima.

Za sekundarne ishode, došlo je do povećanja od početne vrijednosti do tri mjeseca u prvom neometanom razdoblju spavanja (FUSP) / vremenu do prvog pražnjenja s kontrastom liječenja od 49 minuta u ispitivanju na ženama i 39 minuta u ispitivanju na muškarcima. Vidjelo se statistički značajno poboljšanje u kvaliteti života za lijek dezmpresin Melt od 25 mikrograma (N-QoL ukupni rezultat 27,24) u usporedbi s placebo (21,90) ( $p=0,0226$ ) u ispitivanju na ženama i poboljšanje za lijek dezmpresin Melt od 50 mikrograma (N-QoL ukupni rezultat 18,37) u usporedbi s placebo (13,88) ( $p=0,0385$ ) u ispitivanju na muškarcima. Utvrđena je snažna povezanost ( $p < 0,0001$ ) u oba ispitivanja između odgovora na liječenje (smanjenje broja noćnih pražnjenja i produženja FUSP-a) i poboljšanja u kvaliteti života bolesnika.

**Slika 1. Koprimaryni ishod: Prilagođena promjena srednje vrijednosti od početne u noćnim pražnjenjima tijekom tri mjeseca liječenja – (Žene, CS40 cijeli set analiza)**



**Slika 2. Koprimaryni ishod: prilagođena promjena srednje vrijednosti od početne u noćnim pražnjenjima tijekom tri mjeseca liječenja – (Muškarci, CS41 cijeli set analiza)**



U dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju ispitana je djelotvornost i sigurnost kombinirane terapije lijekom dezmpresin Melt i tolterodin kapsulama s produženim otpuštanjem za liječenje pretjerano aktivnog mjehura s nokturijom u žena, u razdoblju od tri mjeseca. Ukupno 49 ispitanica primalo je kombinaciju Nocdurne (dezmpresin Melt) 25 mikrograma i tolterodina 4 miligrama. Nisu zapaženi ozbiljniji štetni događaji u tom ispitivanju i sigurnosni je profil kombiniranog liječenja bio sličan



sigurnosnom profilu Nocdurne od 25 mikrograma. Djelotvornost po pitanju smanjenja srednje vrijednosti od početne vrijednosti broja noćnih pražnjenja tijekom liječenja od tri mjeseca bila je numerički viša u skupini s kombiniranom terapijom naspram skupini s monoterapijom tolterodinom (kontrast liječenja, -0,34 pražnjenja) u cijelom setu analiza, a razlika je dosegla statističku značajnost ( $p=0,049$ ) s kontrastom liječenja od -0,41 pražnjenja u setu analiza po planu ispitivanja.

#### Razlike u spolovima u kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti

U kliničkom ispitivanju [FE992026 CS029] analiziran je odgovor na dozu za Nocdurnu u žena i muškaraca pri dozama u rasponu od 10 do 100 mikrograma: Kod žena nije bilo daljnjeg farmakodinamičkog učinka iznad doze od 25 mikrograma, što naznačuje da je plato odgovora na dozu u žena postignut kod 25 mikrograma. Kod muškaraca je smanjenje količine urina bilo veće kod 50 mikrograma, ali ne značajno više kod 100 mikrograma. Povećanje doze do razine od 50 mikrograma kod žena nije dovelo do dodatne djelotvornosti, ali je povezano s peterostrukim povećanjem rizika od hiponatrijemije u usporedbi s muškarcima u dobnoj skupini iznad 50 godina ( $p = 0,015$ ).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Sveukupna srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti dezmopresina koji se primjenjuje sublingvalno od ranijih ispitivanja raspona doza s dozama od 200, 400 i 800 mikrograma jest 0,25 % s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti od 0,21 – 0,31 %. Dezmopresin pokazuje srednju do visoku varijabilnost u bioraspoloživosti, i unutar ispitanika i od ispitanika do ispitanika. Dezmopresin ima linearnost doze po pitanju AUC i  $C_{max}$  u rasponu od 60 do 240 mikrograma. Međutim, bioraspoloživost doza ispod 60 nije bila ispitana.

### Distribucija

Distribuciju dezmopresina najbolje opisuje model distribucije s dva odjeljka s volumenom distribucije tijekom faze eliminacije od 0,3 - 0,5 L/kg.

### Biotransformacija

In vivo metabolizam dezmopresina nije bio ispitivan. *In vitro* ispitivanja metabolizma dezmopresina koja se služe mikrosomima ljudske jetre pokazala su da sustav citokrom P450 nije metabolizirao značajnu količinu u jetri. Stoga je malo vjerojatno da će doći do metabolizma citokromom P450 u ljudskoj jetri *in vivo*. Učinak dezmopresina na farmakokinetiku drugih lijekova vjerojatno će biti minimalan zbog nedovoljne inhibicije citokroma P450, kao sustava za metaboliziranje lijeka.

### Eliminacija

Izračunato je da je ukupni klirens dezmopresina 7,6 L/h. Završni poluraspad dezmopresina je procijenjen na 2,8 sati. U zdravih ispitanika izlučeni udio nepromijenjenog dezmopresina je bio 52 % (44 % - 60 %).

### Linearnost/nelinearnost

Nema indikacija nelinearnosti ni u kojem od farmakokinetičkih parametara dezmopresina.

## **Karakteristike u specifičnim skupinama bolesnika**

### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Ovisno o stupnju oštećenja funkcije bubrega AUC i vrijeme poluraspada se povećalo s težinom oštećenja funkcije bubrega. Korištenje dezmopresina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjima funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 50 ml/min) je kontraindicirano.



Tablica 2: farmakokinetički parametri za različite stupnjeve oštećenja funkcije bubrega. Podaci iz CS001.

	<b>Klirens kreatinina</b>	<b>Funkcija bubrega</b>	<b>AUC (sati*pg/mL)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (sati)</b>
Zdravi	>80 mL/min	Normalna	186	2,8
Blago	50-80 mL/min	Blago oštećena	281	4,0
Umjereno	30-49 mL/min	Umjereno oštećena	453	6,7
Teško	5-29 mL/min	Teško oštećena	682	8,7

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

Nisu provedena ispitivanja na ovoj populaciji.

Mala je vjerojatnost da će dezmpresin s drugim lijekovima imati interakciju s utjecajem na metabolizam u jetri jer se u *in vitro* ispitivanjima s ljudskim mikrosomima pokazalo da dezmpresin ne prolazi značajan metabolizam u jetri.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci pokazali su da nema posebne opasnosti za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena za dezmpresin jer je on blisko povezan s peptidnim hormonom koji se prirodno pojavljuje.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Želatina

Manitol (E 421)

Citratna kiselina, bezvodna

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Upotrijebite odmah nakon otvaranja pojedinačnog blistera s tabletom

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze pakirani u kutiji. Donja folija blistera i pokrovna folija višeslojni su laminati koji se sastoje od PVC/OPA/Alu/OPA/PVC te toplinski zavarenog lak/Alu/PET/papir.

Veličina pakiranja:

10x1, 30x1, 90x1 ili 100x1 oralni liofilizat

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ferring GmbH  
Wittland 11, 24109 Kiel  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-250852502 - Nocurna 25 mikrograma oralni liofilizat

HR-H-211919045 - Nocurna 50 mikrograma oralni liofilizat

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

24.05.2016./ 10.05.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11.05.2021.