

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nocdurna 25 micrograme liofilizat oral

Nocdurna 50 micrograme liofilizat oral

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare liofilizat oral conține acetat de desmopresină echivalent cu desmopresină 25 sau 50 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat oral.

Nocdurna 25 micrograme:

Liofilizat oral de formă rotundă și culoare albă, de aproximativ 12 mm, imprimat cu 25 pe o față.

Nocdurna 50 micrograme:

Liofilizat oral de formă rotundă și culoare albă, de aproximativ 12 mm, imprimat cu 50 pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nocdurna este indicat pentru tratamentul simptomatic al nicturiei cauzate de poliuria nocturnă idiopatică la adulți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

- Femei: 25 micrograme zilnic, cu o oră înainte de culcare, administrat sublingual, fără apă.
- Bărbați: 50 micrograme zilnic, cu o oră înainte de culcare, administrat sublingual, fără apă.

Nu se recomandă creșterea dozei acestui medicament la pacienții vârstnici ≥ 65 ani.

Dacă sunt avute în vedere doze mai mari pentru pacienții cu vârste sub 65 ani în caz de răspuns insuficient la Nocdurna, trebuie utilizate alte medicamente liofilizate orale cu desmopresină (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1)

În eventualitatea că apar semne sau simptome de retenție de apă și/sau hiponatremie (cefalee, greață/vărsături, creștere în greutate și, în cazuri severe, convulsii) tratamentul trebuie întrerupt și reevaluat. La reluarea tratamentului trebuie întreprinse măsuri stricte de restricționare a lichidelor și monitorizate concentrațiile plasmatiche ale sodiului (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Nocurna trebuie întrerupt în cazul în care concentrația plasmatică a sodiului scade sub limita inferioară a valorilor normale (de exemplu, 135 mmol/l).

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de apariție a hiponatremiei în urma tratamentului cu desmopresină și pot prezenta, de asemenea, o funcție renală diminuată. Prin urmare, la această grupă de vârstă este necesară prudență și nu trebuie utilizate doze zilnice care depășesc 25 micrograme la femei și 50 micrograme la bărbați. La pacienții vârstnici, înainte de inițierea tratamentului, concentrația plasmatică a sodiului trebuie să se încadreze în intervalul valorilor normale în prima săptămână (la 4-8 zile după inițiere) și din nou după o lună. Nocurna trebuie întrerupt în cazul în care concentrația plasmatică a sodiului scade sub limita inferioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată cu atenție în cazul pacienților vârstnici care nu prezintă semne de beneficiu terapeutic după 3 luni.

Insuficiența renală

Nocurna este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a Nocurna la copii și adolescenți pentru indicația de tratament simptomatic al nicturiei cauzate de poliuria nocturnă idiopatică.

Mod de administrare

Nocurna se așează sublingual, unde se dizolvă fără a fi nevoie de apă.

Consumul de alimente poate reduce intensitatea și durata efectului antidiuretic la doze scăzute de desmopresină (vezi pct. 5.2)

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Polidipsie habituală sau psihogenă (ducând la o diureză de peste 40 ml/kg/24 ore)
- Insuficiență cardiacă cunoscută sau suspectată sau alte afecțiuni asociate cu hipervolemie, suficient pentru a necesita tratament diuretic, inclusiv un istoric de afecțiuni similare
- Insuficiență renală moderată și severă (clearance-ul creatininei sub 50 ml/min)
- Antecedente cunoscute de hiponatremie
- Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu Nocurna, pacienții, mai ales cei vârstnici, trebuie să fie examinați clinic și anamnestice, dat fiind faptul că poliuria nocturnă poate fi un simptom al unei afecțiuni

cardiovasculare sau al altor afecțiuni medicale asociate cu hipervolemia. În cazul în care există orice suspiciune privind existența acestor afecțiuni concomitente, tratamentul cu desmopresină nu este recomandat (vezi și pct. 4.3).

Consumul de lichide trebuie limitat cel puțin cu 1 oră înainte de și până la 8 ore după administrare. Tratamentul fără reducerea concomitentă a consumului de lichide poate avea ca rezultat retenția prelungită de lichide și/sau hiponatremie, semnalate sau nu de semne și simptome asociate (cefalee, greață/vărsături, creștere în greutate și, în cazuri severe, convulsii).

Pacienții vârstnici cu valori plasmatică ale sodiului care se situează înspre limita inferioară a valorilor normale pot prezenta un risc crescut de hiponatremie. La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste este necesară monitorizarea sodiului plasmatic înainte de inițierea tratamentului, în prima săptămână de tratament (4-8 zile) și din nou la o lună după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2).

În cazul unei doze de 50 micrograme, femeile pot prezenta un risc crescut de hiponatremie comparativ cu bărbații (vezi pct. 5.1). Prin urmare, este important să fie respectate recomandările de dozaj specifice pentru sexul feminin, respectiv pentru sexul masculin.

Administrarea Nocturna trebuie întreruptă în cazul în care concentrația plasmatică a sodiului scade sub limita inferioară a valorilor normale.

Desmopresina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni caracterizate prin dezechilibru lichidian și/sau electrolitic.

Tratamentul cu desmopresină trebuie întrerupt și reevaluat în cursul bolilor intercurrente acute caracterizate prin dezechilibru lichidian și/sau electrolitic (cum sunt infecții sistemice, febră și gastroenterită).

Se impun precauții pentru evitarea hiponatremiei, inclusiv urmărirea cu atenție a restricționării lichidelor și monitorizarea mai frecventă a sodiului plasmatic, în cazul tratamentului concomitent cu medicamente despre care se știe că induc sindromul SIADH, ca de exemplu, antidepressivele triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, clorpromazina, diureticele și carbamazepina și unele medicamente antidiabetice din clasa sulfonilureelor, în special clorpropamidă și în caz de tratament concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Se impun precauții speciale la pacienții care utilizează tratament cu tiazidă sau diuretice de ansă pentru hipertensiune arterială sau alte afecțiuni medicale neasociate cu hipervolemie. La acești pacienți este justificată monitorizarea sodiului plasmatic.

Înainte de inițierea tratamentului trebuie avute în vedere disfuncția severă a vezicii urinare și obstrucția severă a meatului urinar.

Se impun precauții în caz de fibroză chistică, boală coronariană, hipertensiune, boală renală cronică și pre-eclampsie.

În cazul în care diureza nocturnă nu scade după inițierea tratamentului cu desmopresină, trebuie avut în vedere un diagnostic de diabet insipid nefrogen.

Se impun precauții speciale la pacienții care utilizează tratament cu litiu în cazul în care, prin administrarea desmopresinei pentru indicația de nicturie, este mascat un diabet insipid nefrogen incipient indus de litiu. Desmopresina nu este recomandată la pacienții cu suspiciune de diabet insipid nefrogen indus de litiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamentele despre care se știe că induc sindromul SIADH pot determina un risc crescut de retenție de apă/hiponatremie (de exemplu antidepresivele triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, clorpromazina, diureticele și carbamazepina, precum și unele antidiabetice din clasa sulfonilureelor, în special clorpropamida) (vezi pct. 4.4).

AINS și oxitocina pot potența efectul antidiuretic al desmopresinei și pot induce retenția de apă/hiponatremia (vezi pct. 4.4).

Litiul poate diminua efectul antidiuretic.

Interacțiuni farmacocinetice

Tratamentul concomitent cu loperamidă poate avea ca rezultat o creștere de trei ori a concentrațiilor plasmatice ale desmopresinei după administrarea orală, ceea ce poate duce la un risc crescut de retenție hidrică/hiponatremie. Deși nu s-a investigat acest lucru, alte medicamente care încetinesc tranzitul intestinal pot avea același efect.

Un meniu standardizat cu 27% grăsimi a scăzut în mod semnificativ absorbția (ca frecvență și extindere) în cazul desmopresinei administrate sub formă de comprimate. Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra farmacodinamicii (diureză sau osmolaritate).

Consumul de alimente poate reduce intensitatea și durata efectului antidiuretic la doze orale mici de desmopresină comprimate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Se impune precauție în cazul prescrierii la femei gravide.

Datele obținute de la un număr limitat (n = 53) de gravide cu diabet insipid, precum și datele privind un număr limitat de gravide cu complicații hemoragice (n=216) expuse la tratamentul cu desmopresină indică absența reacțiilor adverse asupra sarcinii sau asupra stării de sănătate a fătului/nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Studiile la animale nu indică prezența unor efecte dăunătoare, directe sau indirecte, asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fetusului, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Studiile la animale privind reproducerea au arătat că nu există efecte clinic relevante asupra părinților și descendenților. Analiza *in vitro* a modelelor de cotiledon placentar uman a arătat că nu există un transport transplacentar al desmopresinei în cazul administrării în concentrația terapeutică ce corespunde dozei recomandate.

Alăptarea

Rezultatele analizelor efectuate pe laptele femeilor care alăptează și cărora li se administrează doze ridicate de acetat de desmopresină (300 micrograme intranasal) indică faptul că la copil se poate transfera o cantitate de desmopresină considerabil mai mică decât cantitățile necesare pentru a influența diureza. Prin urmare, nu este considerată necesară oprirea alăptării.

Fertilitatea

Studiile cu desmopresină la animale au arătat că fertilitatea nu este afectată la masculii și femelele de șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nocurna nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza frecvenței reacțiilor adverse raportate în studiile clinice cu Nocurna pentru indicația de nicturie, desfășurate la subiecți de sex masculin (50 mcg; N=222) și la subiecți de sex feminin (25 mcg; N=219), cele mai frecvente reacții adverse raportate în cursul tratamentului au fost xerostomia (13%), cefaleea (3%), hiponatremia (3%) și amețea (2%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

Cea mai gravă reacție adversă la administrarea desmopresinei este hiponatremia, care se asociază cu cefalee, greață, vărsături, scăderea sodiului plasmatic, creștere în greutate, stare de rău general, durere abdominală, crampe musculare, amețeli, confuzie, reducerea stării de conștiență și în cazuri severe convulsii și comă. Hiponatremia apare ca urmare a efectului antidiuretic al desmopresinei și rezultă din reabsorbția crescută a apei la nivelul tubulilor renali și din diluarea osmotică a plasmiei. În studiile efectuate la subiecți adulți tratați pentru nicturie, majoritatea subiecților a prezentat hiponatremie plasmatică în primele zile de tratament sau în relație cu creșterea dozei. Este necesar să se acorde o atenție specială precauțiilor abordate la pct. 4.4.

Femeile prezintă un risc mai mare de hiponatremie, care poate fi cauzată de sensibilitatea crescută a tubulilor renali la vasopresină și analogii săi, în cazul femeilor comparativ cu bărbații. Acest risc este diminuat prin recomandarea unei doze mai mici la femei. Riscul de hiponatremie la grupa de vârstă peste 65 ani este redus suplimentar prin monitorizarea sodiului plasmatic la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 de mai jos arată frecvențele reacțiilor adverse raportate. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse medicamentoase raportate (studii de faza III și raportări după punerea pe piață)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiponatremie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli	
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie*	Greață Diaree	Constipație Disconfort abdominal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Fatigabilitate Edem periferic

**Trebuie remarcat faptul că, în unele studii clinice, subiecții au fost întrebați în mod specific despre xerostomie.*

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome:

Supradozajul cu Nocurna determină o durată prelungită de acțiune, cu un risc crescut de retenție hidrică și hiponatremie.

Tratament:

Deși tratamentul hiponatremiei trebuie individualizat, pot fi specificate următoarele recomandări generale. Hiponatremia este tratată prin întreruperea tratamentului cu desmopresină, restricție lichidiană și tratament simptomatic la nevoie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasopresină și analogi., codul ATC: H01B A02

Mecanismul de acțiune

Nocurna conține desmopresină, un analog sintetic al hormonului antidiuretic natural secretat, arginin vasopresina (AVP). Desmopresina mimează efectul antidiuretic al vasopresinei, fixându-se de receptorii V2 ai tubulilor renali colectori, determinând reabsorbția apei în organism. Drept urmare, această reabsorbție scade diureza nocturnă. Datorită dozelor mici cu specificitate de gen propuse (25 micrograme pentru femei și 50 micrograme pentru bărbați) și duratei limitate de acțiune a Nocurna, activitatea antidiuretică este limitată la perioada de somn nocturn.

Efecte farmacodinamice

În studiul CS29, doza de Nocurna corectată în funcție de greutatea corporală, care a inclus 50% din efectul farmacologic maxim realizabil asupra volumului de urină nocturnă a prezentat o diferență semnificativă între femei și bărbați. Valoarea estimată a expunerii în cazul bărbaților a fost de 2,7 ori (ÎI 95%: 1,3-8,1) mai mare decât valoarea în cazul femeilor pentru obținerea unui efect dinamic identic, corespunzând unei sensibilități mai mari la desmopresină în rândul femeilor. Apariția hiponatremiei este dependentă de doză. Femeile prezintă un risc mai mare de hiponatremie decât bărbații. Incidența hiponatremiei crește o dată cu înaintarea în vârstă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitate clinică

Eficacitatea Nocurna a fost demonstrată în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate la 268 de femei (studiul CS40, desmopresină Melt 25 micrograme *versus* placebo) și respectiv 395 de bărbați (studiul CS41, desmopresină Melt 50 micrograme și 75 micrograme *versus* placebo), nicturia fiind definită ca un număr mediu de ≥ 2 micțiuni nocturne *per* noapte și poliurie la 90% dintre femei și 87% dintre bărbați.

Ambele studii au realizat cele 2 criterii finale principale în condiții de diferență semnificativă statistic în favoarea desmopresinei Melt pe parcursul perioadei de 3 luni. S-a observat o reducere semnificativă statistic a numărului mediu ajustat de micțiuni nocturne în cursul tratamentului cu desmopresină Melt 25 micrograme față de valoarea inițială (-1,46) comparativ cu placebo (-1,24) în studiul efectuat la femei ($p=0,028$) (Fig. 1) și în cursul tratamentului cu desmopresină Melt 50 micrograme (-1,25) comparativ cu placebo (-0,88) în studiul efectuat la bărbați ($p=0,0003$) (Fig. 2). Proporția subiecților cu o scădere de >33% a numărului mediu de micțiuni nocturne (respondenți) a fost semnificativ crescută, aproape dublată. Riscul relativ pentru scăderea de >33% în cazul desmopresinei Melt 25 micrograme comparativ cu placebo a fost 1,85 ($p=0,006$) în studiul efectuat la femei și riscul relativ pentru scăderea de >33% în cazul desmopresinei Melt 50 micrograme comparativ cu placebo a fost 1,98 ($p=0,0009$) în studiul efectuat la bărbați.

În cazul criteriilor finale secundare, s-a observat o creștere de la momentul inițial până la 3 luni de tratament, a raportului dintre prima perioadă de somn netulburat (FUSP) și timpul până la prima micțiune, în condițiile unei diferențe de tratament de 49 minute în studiul efectuat la femei și 39 minute în studiul efectuat la bărbați. S-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a calității vieții în cazul desmopresinei Melt 25 micrograme (scor N-QoL total 27,24) comparativ cu placebo (21,90) ($p=0,0226$) la femei și o îmbunătățire în cazul desmopresinei Melt 50 micrograme (scor N-QoL total 18,37) comparativ cu placebo (13,88) ($p=0,0385$) la bărbați. În ambele studii s-a observat o asociere robustă ($p<0,0001$) între răspunsul la tratament (reducerea numărului de micțiuni nocturne și creșterea FUSP) și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Figura 1. Criteriu final co-principal: variația medie ajustată a micțiunilor nocturne pe parcursul a 3 luni de tratament față de momentul inițial – (Femei, setul complet de analiză populațională a studiului CS40)

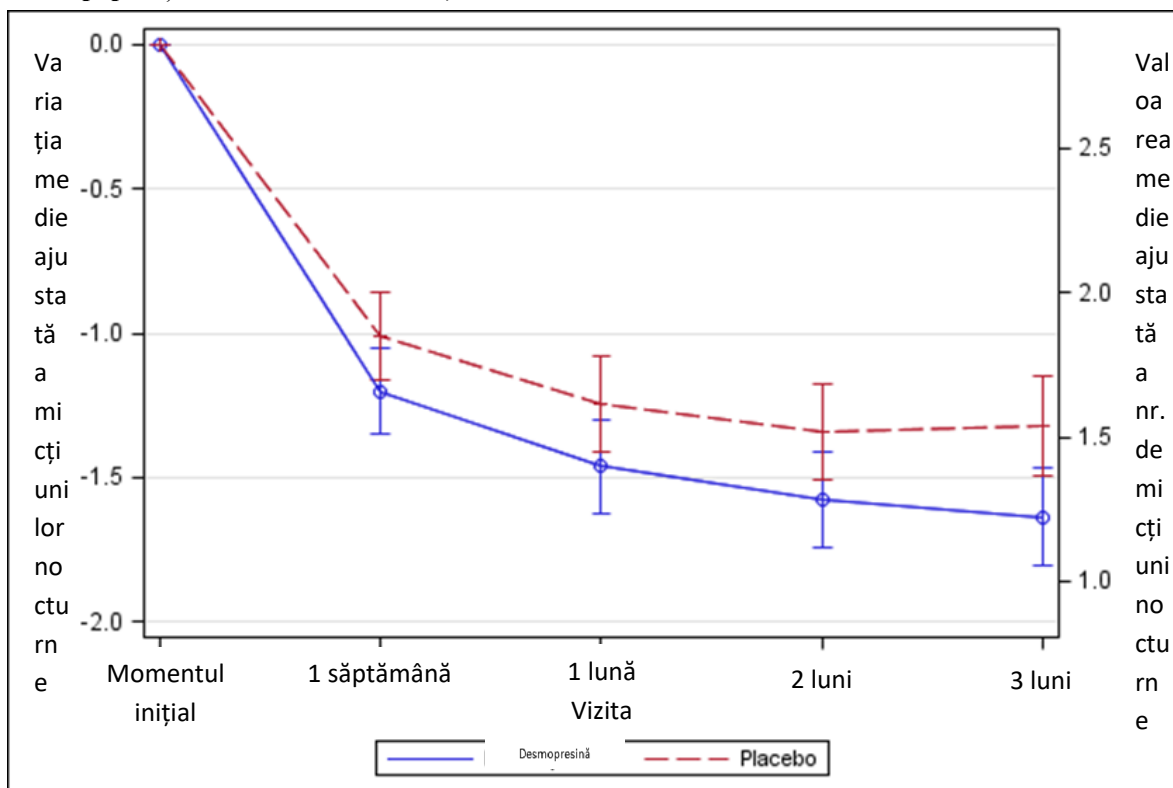
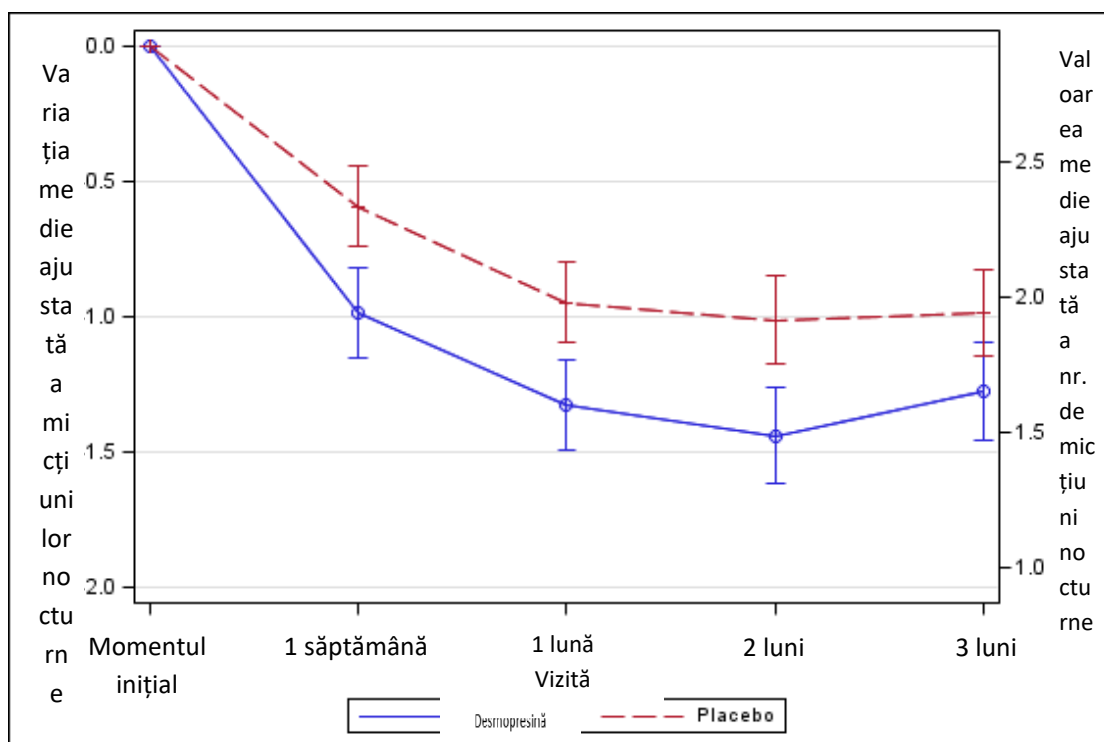


Figura 2. Criteriu final co-principal: variația medie ajustată a micțiunilor nocturne pe parcursul a 3 luni de tratament față de momentul inițial – (Bărbați, setul complet de analiză populațională a studiului CS41)



Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, a fost investigată eficacitatea și siguranța unui tratament combinat cu desmopresină Melt și tolterodină capsule cu eliberare prelungită în tratamentul sindromului de vezică urinară hiperactivă însoțită de nicturie la femei, pentru o perioadă de 3 luni. Patruzeci și nouă de subiecți au fost expuși la administrarea unei combinații de Nocurna (desmopresină Melt) 25 micrograme și tolterodină 4 miligrame. În acest studiu nu au fost observate evenimente adverse grave și profilul de siguranță a tratamentului combinat a fost similar cu profilul de siguranță a Nocurna 25 micrograme. În setul complet de analiză populațională, eficacitatea exprimată în termenii scăderii față de momentul inițial a numărului mediu de micțiuni nocturne pe parcursul a 3 luni de tratament a fost numeric superioară în grupul de tratament combinat *versus* grupul de tratament cu tolterodină în monoterapie (diferența de tratament -0,34 micțiuni), iar decalajul a atins semnificația statistică ($p=0,049$) în condițiile unei diferențe de tratament de -0.41 micțiuni în setul de analiză populațională *per protocol*.

Eficacitate și siguranță clinică: diferențele de gen

Studiul clinic [FE992026 CS029] a analizat relația doză-răspuns în cazul administrării Nocdurna în doze care variază de la 10 la 100 micrograme, la femei și la bărbați: La femei nu s-a evidențiat niciun efect farmacodinamic suplimentar peste doza de 25 micrograme, indicând faptul că platoul doză-răspuns a fost atins în cazul dozei de 25 micrograme la femei. În cazul bărbaților, scăderea volumului de urină a fost mai mare la 50 micrograme, însă nu substanțial mai mare la 100 micrograme. La femei, creșterea dozei la valoarea de 50 micrograme nu a generat o eficacitate suplimentară, însă a fost asociată cu o creștere de 5 ori a riscului de hiponatremie comparativ cu bărbații din grupa de vârstă peste 50 ani ($p = 0,015$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Media generală a biodisponibilității absolute a desmopresinei administrate sublingual în studiile timpurii de testare a dozelor de 200, 400 și 800 micrograme este de 0,25%, cu un interval de încredere de 95% la 0,21 – 0,31 %. Desmopresina manifestă o variabilitate a biodisponibilității moderată-spre ridicată, atât intraindividuală, cât și interindividuală. Desmopresina prezintă o linearitate a dozei privind ASC și C_{max} în intervalul valoric 60 - 240 mcg. Totuși, biodisponibilitatea dozelor sub 60 nu a fost evaluată.

Distribuția

Distribuția desmopresinei este cel mai bine descrisă ca un model de distribuție bicompartimentală, cu un volum al distribuției în decursul fazei de eliminare de 0,3 - 0,5 l/kg.

Metabolizarea

Metabolismul *in vivo* al desmopresinei nu a fost studiat. Studiile cu desmopresină efectuate *in vitro* la om pentru investigarea metabolizării la nivelul microzomilor hepatici au arătat că în ficat nu este metabolizată nicio cantitate semnificativă prin sistemul citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil să se producă la om metabolizarea *in vivo* la nivel hepatic prin sistemul citocromului P450. Este posibil ca efectul desmopresinei asupra farmacocineticii altor medicamente să fie minim, dată fiind lipsa inhibării sistemului de metabolizare a medicamentelor prin acțiunea citocromului P450.

Eliminarea

Clearance-ul total al desmopresinei a fost calculat la valoarea de 7,6 l/oră. Timpul de înjumătățire terminal al desmopresinei este estimat la 2,8 ore. La subiecții sănătoși, fracțiunea excretată neschimbată a fost de 52% (44% - 60%).

Linearitate/non-linearitate

Nu există indicații privind non-linearitățile pentru niciunul din parametrii farmacocinetici ai desmopresinei.

Caracteristicile unor grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală:

În funcție de stadiul insuficienței renale, ASC și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut o dată cu severitatea insuficienței renale. Desmopresina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (clearance-ul creatininei sub 50 ml/min).

Tabelul 2: Parametrii farmacocinetici pentru stadiile diferite ale insuficienței renale. Date din studiul CS001.

	Clearance-ul creatininei	Funcția renală	ASC (Ore*pg/ml)	T _{1/2} (ore)

Sănătos	>80 ml/min	Normală	186	2,8
Ușoară	50-80 ml/min	Scădere ușoară	281	4,0
Moderată	30-49 ml/min	Scădere moderată	453	6,7
Severă	5-29 ml/min	Scădere severă	682	8,7

Insuficiența hepatică:

La această populație nu au fost efectuate studii.

Este improbabil ca desmopresina să interacționeze cu medicamentele care influențează metabolismul hepatic, întrucât studiile *in vitro* au arătat că desmopresina nu este metabolizată hepatic într-o măsură semnificativă la nivelul microzomilor umani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studii de carcinogenicitate asupra desmopresinei nu au fost efectuate, întrucât este strâns înrudită cu hormonul peptidic natural.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gelatină
Manitol (E 421)
Acid citric anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.
A se utiliza imediat după deschiderea blisterului individual de liofilizat oral.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate ambalate într-o cutie de carton. Folia blisterului de la bază și folia blisterului pentru capac sunt laminate, multistratificate, compuse din PVC/OPA/Alu/OPA/PVC și respectiv sigiliu lăcuit imprimat termic/Alu/PET/hârtie.

Mărimea ambalajului:

10x1, 30x1, 90x1 sau 100x1 liofilizate orale

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11, Kiel D-24109
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14052/2021/01-02-03-04
14053/2021/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - August 2016
Data ultimei reînnoiri: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021