

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tunient 60 mikrograma sublingvalne tablete
Tunient 120 mikrograma sublingvalne tablete
Tunient 240 mikrograma sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tunient 60 mikrograma

Svaka sublingvalna tableta sadrži 60 mikrograma dezmopresina (u obliku dezmopresinacetata).

Tunient 120 mikrograma

Svaka sublingvalna tableta sadrži 120 mikrograma dezmopresina (u obliku dezmopresinacetata).

Tunient 240 mikrograma

Svaka sublingvalna tableta sadrži 240 mikrograma dezmopresina (u obliku dezmopresinacetata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka sublingvalna tableta sadrži 62 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Tunient 60 mikrograma sublingvalne tablete

Bijela ili gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta s utisnutom oznakom „I” na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani, promjera 6,5 mm i debljine 2 mm.

Tunient 120 mikrograma sublingvalne tablete

Bijela ili gotovo bijela, osmerokutna, bikonveksna tableta s utisnutom oznakom „II” na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani, duljine/širine 6,5 mm i debljine 2 mm.

Tunient 240 mikrograma sublingvalne tablete

Bijela ili gotovo bijela, četvrtasta, bikonveksna tableta s utisnutom oznakom „III” na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani, duljine/širine 6 mm i debljine 2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- liječenje centralnog dijabetes insipidusa,
- liječenje primarne noćne enureze u djece starije od 5 godina s normalnom sposobnošću koncentriranja mokraće,
- simptomatsko liječenje nikturije u odraslih osoba mlađih od 65 godina, povezane s noćnom poliurijom, tj. stvaranjem mokraće tijekom noći u količini koja nadmašuje kapacitet mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Dezmopresin uzrokuje reapsorpciju vode u bubrezima s posljedičnim zadržavanjem tekućine. Slijedom toga, tijekom liječenja dezmopresinom preporučuje se:

- započeti liječenje s najnižom preporučenom dozom,
- postupno i oprezno povećavati dozu (bez prekoračenja maksimalne preporučene doze),
- poštivati ograničenje unosa tekućine,
- osigurati da se u pedijatrijskim slučajevima primjena odvija pod nadzorom odrasle osobe.

Doziranje

Općenito

U slučaju znakova i simptoma zadržavanja vode i/ili hiponatrijemije (glavobolja, mučnina/povraćanje, povećanje tjelesne težine i u teškim slučajevima konvulzije i koma), liječenje se mora privremeno obustaviti sve dok se bolesnik potpuno ne oporavi.

Kod ponovnog početka liječenja potrebno je strogo ograničiti unos tekućine i pratiti razine natrija u serumu (vidjeti dio 4.4.). Možda će biti potrebno prilagoditi dozu. U svim slučajevima dozu treba progresivno prilagođavati s obzirom na dostatno razdoblje između svake razine doze.

Ako se u roku od 4 tjedna uz tjedne titracije doze ne postigne odgovarajući klinički učinak, liječenje je potrebno obustaviti.

Centralni dijabetes insipidus

Odrasli i djeca: prikladna početna doza je 60 mikrograma sublingvalno 3 puta dnevno. Doza se zatim prilagođava u skladu s odgovorom bolesnika. Prema kliničkom iskustvu, dnevna doza varira između 120 mikrograma i 720 mikrograma sublingvalno. Za većinu bolesnika doza održavanja iznosi 60 – 120 mikrograma sublingvalno 3 puta dnevno.

Primarna noćna enureza

Odgovarajuća početna doza iznosi 120 mikrograma sublingvalno noću. Doza se može povećati do 240 mikrograma sublingvalno ako niža doza nije dovoljno učinkovita. Potrebno je ograničiti unos tekućine.

Ovaj lijek namijenjen je razdoblju liječenja od najviše 3 mjeseca. Potreba za daljnjim liječenjem mora se utvrditi tako da se primjena lijeka obustavi na najmanje tjedan dana.

Nikturija u odraslih

Kako bi se postavila dijagnoza noćne poliurije, bolesnici koji boluju od nikturije trebaju najmanje 2 dana prije početka liječenja u dnevniku zabilježiti vrijeme i volumen svakog mokrenja. Količina urina proizvedenog tijekom noći koja prelazi funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura ili iznosi više od 1/3 mokraće proizvedene u razdoblju od 24 sata smatra se noćnom poliurijom.

Preporučena početna doza iznosi 60 mikrograma dezmopresina sublingvalno prije spavanja. Ako se ta doza ne pokaže dovoljno učinkovitom, može se povećati na 120 mikrograma, a zatim na 240 mikrograma sublingvalno u okviru tjednog povećanja doze. Potrebno je ograničiti unos tekućine. Razine natrija u plazmi potrebno je izmjeriti prije početka liječenja te 3 dana nakon početka liječenja. Isto vrijedi u slučaju povećanja doze i u drugim slučajevima tijekom liječenja kada nadležni liječnik smatra da je to potrebno; vidjeti dio 4.4.

Ako se u roku od 4 tjedna uz tjedne titracije doze ne postigne odgovarajući klinički učinak, liječenje je potrebno obustaviti.

Posebne populacije

Starije osobe

Liječenje nikturije se ne smije započeti u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega.

Tunient je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim i teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek indiciran je za liječenje centralnog dijabetes insipidusa i primarne noćne enureze u djece.

Preporuke za doziranje u slučaju dijabetes insipidusa u pedijatrijskih bolesnika iste su kao i za odrasle.

Ovaj lijek se ne smije koristiti za primarnu noćnu enurezu u djece mlađe od 5 godina.

Način primjene

Tunient se primjenjuje sublingvalno.

Ovaj se lijek stavlja pod jezik gdje se otapa bez vode.

Kod liječenja primarne noćne enureze i nikturije unos tekućine je potrebno smanjiti na najmanju moguću mjeru 1 sat prije primjene večernje doze do najmanje 8 sati nakon primjene (vidjeti dio 4.4.).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na dezmopresin ili neki drugi sastojak lijeka,
- perzistentna ili psihogena polidipsija (kod koje se proizvodi mokraća u količini većoj od 40 ml/kg unutar 24 sata),
- dokazano ili suspektno zatajenje srca i druga stanja kod kojih je potrebno liječenje diureticima,
- umjereno do teško zatajenje bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min),
- dokazana hiponatrijemija,
- sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH),
- bolesnici mlađi od 5 godina, ako se lijek koristi za liječenje primarne noćne enureze,
- bolesnici stariji od 65 godina, ako se lijek koristi za liječenje primarne noćne enureze ili nikturije,
- bolesnici koji se ne mogu pridržavati ograničenja unosa tekućine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja

Prije početka liječenja dezmopresinom za indikacije izolirane noćne enureze u djece i nikturije u odraslih potrebno je isključiti bilo koju organsku vezikosfinkternu anomaliju.

Dezmopresin treba primjenjivati s oprezom, a njegovu dozu nužno je prema potrebi smanjiti u starijih ispitanika i bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima (koronarna insuficijencija, arterijska hipertenzija), kao i u bolesnika s rizikom od intrakranijalne hipertenzije.

Dezmopresin treba primjenjivati s oprezom i prema potrebi smanjiti dozu u bolesnika koji boluju od astme, cistične fibroze, epilepsije, migrene ili stanja koja karakteriziraju poremećaji tekućine i/ili ravnoteže elektrolita.

Pri visokim dozama, osobito u slučaju dijabetes insipidusa, dezmopresin ponekad može uzrokovati blagi porast krvnog tlaka koji nestaje smanjenjem doze.

U slučaju kortikotropne insuficijencije ili insuficijencije štitnjače, takvo se stanje mora korigirati prije početka i tijekom liječenja dezmopresinom kako bi se izbjegla intoksikacija vodom.

U bolesnika s nikturijom potrebno je odrediti dnevnik mokrenja kojim se procjenjuje učestalost i volumen mokrenja za dijagnozu noćne poliurije tijekom najmanje 2 dana prije početka liječenja.

Pedijatrijska populacija

Terapijsko liječenje dječje noćne enureze se općenito započinje mjerama promjene životnog stila i alarmom za noćno mokrenje. Važno je da zdravstveni djelatnici prije početka liječenja dezmpresinom razmotre ove mjere.

U djece s izoliranom noćnom enurezom, prije početka liječenja bolesnik treba bilježiti učestalost mokrenja i vrijeme unosa tekućine tijekom 48 sati, a broj noći s mokrenjem tijekom 7 dana.

Praćenje liječenja

Hiponatrijemija / trovanje vodom

U bolesnika s urgentnim mokrenjem / urgentnom inkontinencijom, organskim uzrocima povećane učestalosti mokrenja ili nikturijom (npr. benigna hiperplazija prostate, infekcije mokraćnog sustava, žučni kamenci / tumori, polidipsija ili maladaptički dijabetes melitus), primarno je potrebno riješiti konkretni uzrok problema.

Pri liječenju primarne noćne enureze i nikturije unos tekućine potrebno je smanjiti na najmanju moguću mjeru 1 sat prije primjene večernje doze do najmanje 8 sati nakon primjene (vidjeti dio 4.2.).

Preporučuje se praćenje tjelesne težine bolesnika u danima nakon početka liječenja ili povećanja doze. Brzo i značajno povećanje težine može biti znak prekomjernog zadržavanja tekućine.

Ako se istodobno ne smanji unos tekućine, liječenje može dovesti do zadržavanja vode i/ili hiponatrijemije (glavobolja, mučnina/povraćanje, brzo dobivanje na težini i, u teškim slučajevima, konvulzije i koma). U slučaju pojave ovih simptoma, u indikacijama izolirane noćne enureze u djece i nikturije u odraslih, liječenje se mora prekinuti i mora se provesti mjerenje razine elektrolita u krvi, a posebice natrija. Ako se liječenje nastavi, potrebno je dodatno ograničiti unos tekućine.

Sve bolesnike ili njihove njegovatelje treba pažljivo educirati o ograničenju unosa tekućine.

Postoji povećan rizik od hiponatrijemije u starijih osoba i u bolesnika s niskim razinama natrija u plazmi i u bolesnika s velikim volumenom dnevnog urina (preko 2,8 do 3 litre).

Kako bi se izbjegla hiponatrijemija, potreban je poseban oprez u pogledu zadržavanja tekućine i čestog praćenja razine natrija u plazmi u sljedećim stanjima :

- istodobno liječenje lijekovima za koje se zna da induciraju poremećaje lučenja ADH-a (SIADH), kao što su triciklički antidepressivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin i karbamazepin,
- istodobno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Dodatno

U indikacijama izolirane noćne enureze u djece i nikturije u odraslih, liječenje dezmpresinom mora se prekinuti tijekom interkurentnih stanja u kojih dolazi do neravnoteže vode i/ili elektrolita kao što su: pojava infekcije, vrućica, gastroenteritis.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Tunient sadrži laktozu. Ovaj lijek ne smiju uzimati bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze , potpunim nedostatkom laktaze ili poremećajem apsorpcije glukoze/galaktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, odnosno zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari za koje se zna da izazivaju poremećaj lučenja ADH-a, npr., triciklički antidepressivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, klorpromazin i karbamazepin, kao i neki antidijabetici iz skupine sulfonilureje, osobito klorpropamid, mogu imati aditivni antidiuretski učinak koji dovodi do povećanog rizika od zadržavanja vode; vidjeti dio 4.4.

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izazvati zadržavanje vode/hiponatrijemiju; vidjeti dio 4.4.

Kontraindicirano je istodobno liječenje diureticima (vidjeti dio 4.3).

Istodobno liječenje loperamidom može uzrokovati trostruko povećanje koncentracije dezmopresina u plazmi, što može dovesti do povećanog rizika od zadržavanja vode i/ili hiponatrijemije. Drugi lijekovi koji usporavaju peristaltiku mogu imati isti učinak. Međutim, to nije istraženo.

Istodobno liječenje dimetikonom može uzrokovati smanjenu apsorpciju dezmopresina.

Nije vjerojatno da će dezmopresin stupiti u interakciju s lijekovima koji utječu na metabolizam jetre jer su *in vitro* ispitivanja na ljudskim mikrosomima pokazala da se dezmopresin ne metabolizira u jetri u značajnoj mjeri. Međutim, službena *in vitro* ispitivanja interakcija nisu provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Ispitivanja utjecaja na plodnost nisu provedena. *In vitro* analiza na modelu ljudskih kotiledona je pokazala da ne postoji transplacentalni prijenos dezmopresina kod terapijskih koncentracija koje odgovaraju preporučenoj dozi.

Trudnoća

Podaci prikupljeni na temelju ograničenog broja (n=53) trudnica s dijabetes insipidusom, kao i podaci prikupljeni na temelju ograničenog broja (n=54) trudnica s von Willebrandovom bolešću, nisu pokazali da dezmopresin ima štetne učinke na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorođenčeta. Za sada nema drugih relevantnih epidemioloških podataka.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju da postoje izravni ili neizravni štetni učinci na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, parturiciju ili postnatalni razvoj.

Potreban je oprez kad se lijek propisuje trudnicama.

Dojenje

Rezultati analiza mlijeka dojilja koje su primale visoke doze dezmopresina (300 µg intranazalno) pokazuju da su količine dezmopresina koje se mogu prenijeti djetetu male te vjerojatno manje od količina potrebnih da bi utjecale na diurezu. Nije ispitano nakuplja li se dezmopresin u majčinom mlijeku uz opetovano doziranje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tunient ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava dezmopresina je hiponatrijemija; vidjeti u nastavku pod „Opis odabranih nuspojava”.

Odrasli

Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja (12 %). Druge česte nuspojave bile su hiponatrijemija (6 %), omaglica (3 %), hipertenzija (2 %) i probavni poremećaji (mučnina (4 %), povraćanje (1 %), bolovi u trbuhu (3 %), proljev (2 %) i zatvor (1 %)). Manje je često bio zabilježen utjecaj na obrazac spavanja / razinu svijesti, što se manifestiralo npr. nesanicom (0,96 %), somnolencijom (0,4 %) ili astenijom (0,06 %).

Anafilaktičke reakcije nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja, ali zaprimljene su spontane prijave.

Pedijatrijska populacija

Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja (1%). Manje česti su bili psihijatrijski poremećaji (afektivna nestabilnost (0,1 %), agresivnost (0,1 %), tjeskoba (0,05 %), promjene raspoloženja (0,05 %), noćne more (0,05 %), koji bi se obično povukli nakon prekida liječenja, te probavni poremećaji (bolovi u trbuhu (0,65 %), mučnina (0,35 %), povraćanje (0,2 %) i proljev (0,15 %)). Anafilaktičke reakcije nisu primijećene tijekom kliničkih ispitivanja, ali zaprimljene su spontane prijave.

Nikturija

Nuspojave dezmopresina opisane su u bolesnika, uključujući populaciju u dobi od 65 godina i više, liječenih zbog nikturije tijekom kliničkih ispitivanja. Ukupno je oko 35 % bolesnika imalo nuspojave tijekom faze titracije. Većina slučajeva klinički značajne hiponatrijemije (razina natrija u serumu manja od 130 mmol/l) se javila u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (vidjeti dio 4.3.). Hiponatrijemija se pojavila ili rano nakon početka liječenja ili tijekom povećanja doze. Druge nuspojave osim hiponatrijemije se uglavnom manjeg značaja. Tijekom dugoročnog razdoblja liječenja nuspojava je imalo 24 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Odrasli

U tablici 1. prikazana je učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima peroralno primijenjenog dezmopresina u odraslih bolesnika liječenih zbog nikturije (N=1557) i nuspojava zabilježenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet za sve indikacije u odraslih (uključujući centralni dijabetes insipidus). Nuspojave primijećene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u stupcu „Nepoznato”.

Tablica 1. Tablični popis nuspojava u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nepoznato (ne može se utvrditi iz postojećih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija			Dehidracija** Hipernatrijemija**
Psihijatrijski poremećaji			Nesanica	Stanje smetenosti*	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja*	Omaglica*	Somnolencija Parestezije		Konvulzije* Astenija** Koma*
Poremećaji oka			Smetnje vida		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica*		
Srčani poremećaji			Palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	Ortostatska hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina* Bol u trbuhu* Proljev	Dispepsija Vjetrovi, nadutost i		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nepoznato (ne može se utvrditi iz postojećih podataka)
		Konstipacija Povraćanje*	distenzija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Znojenje Pruritus Osip Urtikarija	Alergijski dermatitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Grčevi u mišićima Mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Nelagoda u području mokraćnog mjehura i uretre			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Edem Umor	Malaksalost* Bol u prsištu Simptomi nalik gripi		
Pretrage			Povećanje tjelesne težine* Povišeni jetreni enzimi Hipokalijemija		

* Hiponatrijemija može prouzročiti glavobolju, bolove u trbuhu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, omaglicu, smetenost, malaksalost, vrtoglavicu te u teškim slučajevima konvulzije i komu

** Primijećeno samo uz indikaciju centralnog dijabetes insipidusa

Pedijatrijska populacija

U tablici 2. prikazana je učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima peroralno primijenjenog dezmodopresina u djece i adolescenata liječenih zbog primarne noćne enureze (N=1923). Nuspojave primijećene samo u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u stupcu „Nepoznato”.

Tablica 2. Tablični popis nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Klasifikacija organskih sustava	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nepoznato (ne može se utvrditi iz postojećih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hiponatrijemija****
Psihijatrijski poremećaji		Afektivna nestabilnost** Agresivnost***	Simptomi tjeskobe Noćne more**** Promjene	Poremećeno ponašanje Emocionalni poremećaj

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se utvrditi iz postojećih podataka)
			raspoloženja****	Depresija Halucinacije Nesanica
Poremećaji središnjeg i perifernog živčanog sustava	Glavobolja*		Somnolencija	Poremećaj pozornosti Psihomotorička hiperaktivnost Konvulzije*
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Krvarenje iz nosa
Poremećaji probavnog sustava		Bol u trbuhu* Mučnina* Povraćanje* Proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip Alergijski dermatitis Znojenje Urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Nelagoda u području mokraćnog mjehura i uretre		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem Umor	Razdražljivost	

* Hiponatrijemija može prouzročiti glavobolju, bol u trbuhu, mučninu, povraćanje te u teškim slučajevima konvulzije i komu

** Prijavljeno u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, ista učestalost u djece i adolescenata (mlađi od 18 godina)

*** Prijavljeno u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, gotovo isključivo u djece i adolescenata (mlađi od 18 godina)

**** Prijavljeno u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prvenstveno u djece (mlađi od 12 godina)

Posebna populacija

Stariji bolesnici i bolesnici s niskom razinom serumskog natrija mogu imati povećan rizik od razvoja hiponatrijemije; vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Najozbiljnija nuspojava dezmopresina jest hiponatrijemija, koja može prouzročiti glavobolju, bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, povećanje tjelesne težine, smetenost, malaksalost, vrtoglavicu te u teškim slučajevima konvulzije i komu. Uzrok potencijalne hiponatrijemije jest očekivani antidiuretski učinak. Hiponatrijemija je reverzibilna i njezin je nastanak u djece često povezan s promjenama u dnevnoj rutini koje utječu na unos tekućine i/ili znojenje. U većine odraslih ispitanika liječenih zbog nikturije u kojih se pojavila hiponatrijemija uočena je niska razina natrija u serumu nakon 3 dana liječenja ili nakon povećanja doze.

Kako kod djece tako i kod odraslih potrebne su mjere opreza; vidjeti dio 4.4.

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

U slučaju značajnijeg predoziranja s velikim rizikom od intoksikacije vodom potrebne su posebne mjere u bolničkom okruženju uz strogo kliničko i biološko praćenje.

Toksičnost

Predoziranje dezmopresinom dovodi do produljenog trajanja djelovanja uz povećan rizik od zadržavanja vode i hiponatrijemije.

Čak i normalne doze uz unos velike količine tekućine mogu uzrokovati intoksikaciju vodom. Doze od 0,3 mikrograma/kg intravenozno i 2,4 mikrograma/kg intranazalno, uz unos tekućine, dovele su do hiponatrijemije i napadaja u djece i odraslih. Međutim, 40 mikrograma intranazalno kod petomjesečnog djeteta i 80 mikrograma intranazalno kod petogodišnjaka nisu izazvali nikakve simptome. 4 mikrograma parenteralno kod novorođenčeta izazvalo je oliguriju i povećanje tjelesne težine.

Simptomi

Predoziranje dezmopresinom dovodi do povećanog rizika od zadržavanja vode uz simptome kao što su glavobolja, mučnina, hiponatrijemija, hipoosmolalnost, oligurija, depresija središnjeg živčanog sustava, napadaji, plućni edem. Vidjeti također dio 4.8.

Liječenje

Premda liječenje hiponatrijemije mora biti prilagođeno pojedinom bolesniku, mogu se dati sljedeće opće preporuke:

- hiponatrijemija se liječi obustavom liječenja dezmopresinom i ograničavanjem unosa tekućine,
- ako bolesnik pokazuje simptome, može se dati infuzija izotoničnog ili hipertoničnog natrijeva klorida,
- ozbiljno zadržavanje tekućine (napadaji i nesvjestica) liječi se furosemidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipofizni i hipotalamusni hormoni i analozi, vazopresin i analozi ATK oznaka: H01BA02.

Tunient sadrži dezmopresin, strukturni analog prirodnog antidiuretskog hormona vazopresina.

Od njega se razlikuje u tome što je amino skupina u cisteinu uklonjena, a L-arginin je zamijenjen D-argininom. Zbog toga je trajanje djelovanja znatno dulje i potpuno izostaje presorni učinak kad se primjenjuju kliničke doze.

U usporedbi s prirodnim hormonom, dezmopresin obilježava povećana i produljena antidiuretska aktivnost, dok je njegova vazopresorska aktivnost vrlo smanjena. Dezmopresin djeluje kao selektivni agonist na vazopresinske receptore V2 koji se prvenstveno nalaze na stanicama sabirnih kanala bubrega.

Peroralna primjena doze od 0,1 do 0,2 mg tablete dezmpresina (što odgovara 60 mikrograma i 120 mikrograma oralnog liofilizata) ima antidiuretski učinak koji traje približno 8 sati sa značajnim interindividualnim varijacijama.

Klinička ispitivanja tableta dezmpresina u liječenju nikturije pokazala su sljedeće:

- srednji broj epizoda nikturije smanjio se za najmanje 50 % u 39 % bolesnika u skupini liječenoj dezmpresinom u usporedbi s 5 % u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$),
- srednji broj epizoda nikturije po noći smanjio se za 44 % u skupini koja je primala dezmpresin u usporedbi s 15 % u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$),
- prosječno trajanje prvog razdoblja nesmetanog spavanja povećalo se za 64 % u skupini koja je primala dezmpresin u usporedbi s 20 % u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$),
- srednje trajanje prve epizode nesmetanog spavanja povećalo se za 2 sata u skupini koja je primala dezmpresin u usporedbi s 31 minutom u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$).

Zbog nuspojava, 8 % od 448 bolesnika koji su uzimali dezmpresin prekinulo je liječenje tijekom faze titracije, a 2 % od 295 bolesnika prekinulo ga je tijekom dvostruko slijepog razdoblja (0,63 % je uzimalo dezmpresin i 1,45 % je uzimalo placebo).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Istodobni unos hrane uz liofilizirane tablete dezmpresina nije ispitan, ali unos hrane uz tablete dezmpresina smanjuje brzinu i stupanj apsorpcije za 40 %. Dezmpresin pokazuje umjerene do velike varijacije u bioraspoloživosti, kako unutar tako i između pojedinaca. Koncentracije dezmpresina u plazmi povećavaju se proporcionalno danoj dozi, a C_{max} nakon primjene doze od 200mg je iznosio 14 pg/ml, nakon doze od 400 mg 30 pg/ml, a nakon doze od 800 mg 65 pg/ml. T_{max} je ostvaren nakon 0,5 – 2 sata.

Apsolutna bioraspoloživost dezmpresina sublingvalnim putem u prosjeku iznosi 0,25 % (0,21 % – 0,31 %). Tablica u nastavku prikazuje ekvivalentnost između tableta i oralnih liofilizata dezmpresina:

Dezmpresin acetat tableta	Baza dezmpresina oralni liofilizat	Baza dezmpresina tableta	Dezmpresin acetat oralni liofilizat
0,1 mg	60 µg	89 µg	Oko 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Oko 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Oko 270 µg*

*izračunano za usporedbu

Distribucija

Distribuciju dezmpresina najbolje opisuje model raspodjele u dva odjeljka, uz volumen raspodjele tijekom faze eliminacije od 0,3 – 0,5 l/kg.

Dezmpresin ne prelazi krvno-moždanu barijeru.

Metabolizam

In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se u jetri ne metabolizira značajna količina dezmpresina. Stoga vjerojatno neće doći do metabolizma dezmpresina u ljudskoj jetri.

Eliminacija

Izračunalo se da je ukupni klirens dezmpresina 7.6 l po satu. Procijenilo se da je terminalni poluživot dezmpresina 2,8 sati. U zdravih ispitanika udio primijenjenog dezmpresina koji se izlučuje u neizmijenjenom obliku u urinu iznosi 52 % (44 % – 60 %).

Linearnost/nelinearnost

Nijedan farmakokinetički parametar dezmpresina ne pokazuje znakove nelinearnosti.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetika tableta dezmopresina ispitivala se u djece s primarnom noćnom enurezom i nije pokazala da postoji značajna razlika u odnosu na odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Postojeća istraživanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i reprodukcije toksičnosti nisu pokazala da postoji poseban rizik za ljude.

Nisu se provela ispitivanja kancerogenosti dezmopresina jer je vrlo sličan vazopresinu, peptidnom hormonu koji se prirodno proizvodi u tijelu.

In vitro analiza modela ljudskog kotiledona pokazala je da nema placentarnog prijenosa dezmopresina kada se primjenjuje u terapijskim koncentracijama koje su u skladu s preporučenim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
limunska kiselina (E 330)
karmelozanatrij, umrežena (E 468)
magnezijev stearat (E 470b)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za blistere

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Za HDPE spremnike

Čuvati u originalnom pakiranju. Držati bočicu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija koja sadrži blistere OPA/Al/PVC/PE-AL ili blistere jediničnom doze s integriranim slojem sredstva za sušenje s 10 tableta po blisteru.

Veličine pakiranja:

10, 20, 30, 50, 60, 90 ili 100 sublingvalnih tableta (u blisterima)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (u blisterima s jediničnom dozom)

HDPE bočica s PP zatvaračem i integriranim sredstvom za sušenje koja sadrži 30 ili 100 sublingvalnih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tunient 60 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-350810717
Tunient 120 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-641179705
Tunient 240 mikrograma sublingvalne tablete: HR-H-145881636

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. listopada 2023.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. rujna 2024.