

## Plan zarządzania ryzykiem

### Część VI: Podsumowanie działań związanych z planem zarządzania ryzykiem dotyczącym produktu leczniczego

Substancja czynna:	Desmopresyna (1-deamino-8-D-argininowazopresyna)
Omawiany produkt(y) [nazwa(y) handlowa(e)]:	MINIRIN, OCTOSTIM, NOCDURNA Produkty lecznicze firmy Ferring zawierające desmopresynę zarejestrowane są pod kilkoma różnymi nazwami własnymi w zależności od kraju i regionu. Niniejszy raport dotyczy wszystkich produktów firmy Ferring zawierających desmopresynę, a nazwy MINIRIN, OCTOSTIM i NOCDURNA używane są w odniesieniu do wszystkich nazw własnych.
Nazwa Podmiotu odpowiedzialnego /Wnioskodawcy:	Ferring Pharmaceuticals A/S Kay Fiskers Plads 11 2300 Copenhagen S Dania

Zamknięcie okresu zbierania danych dla tego modułu:

30 listopada 2015

Wersja RMP w czasie ostatniego uaktualnienia tego modułu:

3.0

## VI.1 Elementy przeznaczone do tabel podsumowujących w (EPAR) Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym)

### VI.1.1 Tabela podsumowująca kwestie bezpieczeństwa

#### VI.1.1.1 Tabela podsumowująca kwestie bezpieczeństwa - produkty firmy Ferring zawierające desmopresynę

Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Hiponatremia z powodu zatrzymania wody, którą mogłoby także wywołać przedawkowanie Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna
Istotne potencjalne ryzyko	Zdarzenia zakrzepowe
Brakujące informacje	Ograniczone dane dotyczące ciąży

#### VI.1.1.2 Tabela podsumowująca kwestie bezpieczeństwa – specyficznym dla produktu Noqturina

Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)
Istotne potencjalne ryzyko	Przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca
Brakujące informacje	Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

#### VI.1.2 Tabela przedstawiająca prowadzone lub planowane badania w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu

Badanie/działanie Typ, tytuł i kategoria(1-3)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Status	Data złożenia raportu częstkowego lub końcowego (planowana lub bieżąca)
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa produktu Noqturina po wydaniu pozwolenia, kategoria 3	Określenie ryzyka hiponatremii oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nokturią spowodowaną nocną poliurią, leczonych produktem Noqturina, i zgromadzenie danych długoterminowych u pacjentów w podeszłym wieku	Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat) Przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca Przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nokturią leczonych produktem Noqturina Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Planowane	Końcowy raport planowany na 2023 rok.

### VI.1.3 Podsumowanie planu prowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy.

### VI.1.4 Tabela podsumowująca środki podejmowane w celu zminimalizowania ryzyka

#### VI.1.4.1 Tabela podsumowująca środki podejmowane w celu zminimalizowania ryzyka - produkty firmy Ferring zawierające desmopresynę

Kwestie Bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizujące ryzyko	Pozarutynowe środki minimalizujące ryzyko
Hiponatremia z powodu zatrzymania wody, którą mogłoby także wywołać przedawkowanie	ChPL - punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8. Ryzyko wystąpienia hiponatremii opisane jest w karcie danych podstawowych (CCDS)/ChPL w punkcie 4.3 „Przeciwwskazania”, 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji” oraz 4.8 „Działania niepożądane”. Ulotka dla pacjenta - punkty 2, 3 i 4	Nie dotyczy
Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna	ChPL - punkty 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.8 „Działania niepożądane”. Ulotka dla pacjenta - punkty 2 i 4	Nie dotyczy
Zdarzenia zakrzepowe	Nie są proponowane. Potencjalne ryzyko, które nie zostało potwierdzone w toku wieloletniego monitorowania po wprowadzeniu do obrotu.	Nie dotyczy.
Brakujące informacje: Ograniczone dane dotyczące ciąży	ChPL - punkt 4.6 Zachowanie ostrożności przy przepisywaniu leku kobietom w ciąży wyszczególnione jest w CCDS/ChPL w punkcie 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”. Ulotka dla pacjenta - punkt 2	Nie dotyczy.

#### VI.1.4.2 Tabela podsumowująca środki podejmowane w celu zminimalizowania ryzyka - specyficznie dla produktu Noqturina

Kwestie Bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizujące ryzyko	Pozarutynowe środki minimalizujące ryzyko
Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)	ChPL - punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8 Ryzyko wystąpienia hiponatremii opisane jest w karcie danych podstawowych(CCDS)/ChPL w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”, 4.3 „Przeciwwskazania”, 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji” oraz 4.8 „Działania niepożądane”. Punkt 4.2: „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”.	Nie dotyczy

<b>Kwestie Bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizujące ryzyko</b>	<b>Pozarutynowe środki minimalizujące ryzyko</b>
	Ulotka dla pacjenta – punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Noqturina”, punkt 3 „Jak stosować lek Noqturina” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”	
Przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca	ChPL - punkt 4.3 Ryzyko przyspieszonego wystąpienia jawnej zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca opisane jest w ChPL w punkcie 4.3 „Przeciwwskazania”. Ulotka dla pacjenta – punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Noqturina”, punkt 3 „Jak stosować lek Noqturina” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”	Nie dotyczy
Brakujące informacje: Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	ChPL - punkt 4.2 i 4.4 Ryzyko stosowania desmopresyny u pacjentów w podeszłym wieku opisane jest w CCDS/ChPL w punkcie 4.2 :Dawkowanie i sposób podawania” i w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” Ulotka dla pacjenta – punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Noqturina”, punkt 3 „Jak stosować lek Noqturina” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”	Nie dotyczy

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Noqturina przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Moczenie nocne**

Moczenie nocne (zwane także pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym) jest prawdopodobnie najczęstszą chorobą rozwojową dzieci występującą u 15% do 20% pięcioletków. Chorobę obserwuje się u 1% do 2% młodzieży. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, 1260 (15.5%) dzieci w wieku 7,5 lat moczy się w nocy; 12% „rzadziej niż raz w tygodniu” i 0.8% „raz w tygodniu”. Wynika z tego, że 82.9% moczących się w nocy dzieci moczy się „w większości przypadków raz w tygodniu”.

Patofizjologia moczenia nocnego jest złożona i wiąże się z neuroprzekaznikami, rytmem okołodobowym (niski poziom wazopresyny w nocy) oraz zakłóceniami w czynności pęcherza moczowego. Nie oczekuje się umieralności z powodu moczenia nocnego.

#### **Moczówka prosta ośrodkowa (Central Diabetes Insipidus – CDI)**

CDI jest niezbyt częstym zaburzeniem. Badania epidemiologiczne wskazują, że występuje ona u 20 do 30 na 100 000 osób. Dotyczy pacjentów w każdym wieku bez względu na płeć. Rocznie diagnozuje się 3 do 4 nowych przypadków CDI na 100 000 osób. Występowanie (prawdopodobnie) wrodzonej postaci CDI stwierdza się u 2 niemowląt na 100 000 niemowląt.

CDI powodowana jest przez brak wazopresyny i może wystąpić w wyniku uszkodzenia podwzgórza lub szypuły przysadki przez guzy, niedotlenienie, zapalenie mózgu, napromieniowanie, sarkoidozę i histiocytozę. Uraz głowy jest przyczyną CDI w 15.4% przypadków i sięga nawet 41% w przypadku przenikających urazów głowy.

Śmiertelność występuje rzadko u dorosłych. Jednak u dzieci, osób w wieku podeszłym i pacjentów z chorobami towarzyszącymi może wystąpić ciężkie odwodnienie, hipernatremia, gorączka, zapaść sercowo-naczyniowa i zgon.

CDI leczy się przede wszystkim desmopresyną. Dawkowanie desmopresyny u pacjentów z CDI ustala się indywidualnie, a następnie dostosowuje w zależności od reakcji pacjenta.

### **Nokturia z powodu nocnej poliurii**

Nokturia jest głównym objawem klinicznym nocnej poliurii u co najmniej 75% pacjentów zabiegających o leczenie z powodu uciążliwej nokturii. Częstość występowania nokturii (szczególnie wywołanej nocną poliurią) wzrasta wraz z wiekiem i dotyczy obu płci.

Nocną poliurię wiąże się z zaburzeniami okołodobowego rytmu wydzielania endogennego hormonu antydiuretycznego – wazopresyny.

Nokturia jest najczęstszą przyczyną zakłóceń snu i może stanowić istotny problem u obu płci w każdym wieku. Nokturia spowodowana nocną poliurią może znacząco wpływać na sferę życia fizyczną, społeczną i emocjonalną pacjenta. Niektóre publikacje sugerują, że zakłócenia snu i funkcje metaboliczne/wydzielnicze są powiązane.

### **Choroba von Willebranda**

Choroba von Willebranda jest najczęstszym dziedzicznym zaburzeniem krwawienia. Szacuje się, że dotyczy 66 do 100 osób na milion w populacji ogólnej. Objawami choroby są: nadmierne krwawienie skóry, przedłużone sączenie z ran po zabiegach chirurgicznych oraz nadmierne krwawienie w czasie menstruacji u kobiet.

Postać nabyta choroby von Willebranda jest rzadkim zaburzeniem krwawienia powiązaniem z różnymi chorobami i stosowaniem niektórych leków; częstość występowania szacuje się na 0,04% do 0,2% w populacji ogólnej.

Choroba dotyczy obu płci i osób w każdym wieku. Nie ma danych dotyczących umieralności z powodu tej choroby. Jednak długotrwałe i nadmierne krwawienia w wyniku niewielkich skaleczeń/zabiegów chirurgicznych czy w czasie menstruacji lub ciąży stanowią duży problem. Nadmierne krwawienie podczas menstruacji (określane jako utrata > 80 ml krwi w czasie jednego cyklu menstruacyjnego) dotyczy 74% do 92% kobiet z chorobą von Willebranda, a odsetek ten wzrasta w zależności od ciężkości choroby.

### **Hemofilia A**

Szacuje się, że na hemofilię A choruje 20/100 000 mężczyzn, ale liczba ta znacząco różni się w poszczególnych krajach. Jest to choroba dziedziczna dotycząca wyłącznie chłopców. Hemofilia dotyczy osób bez względu na rasę czy pochodzenie etniczne.

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii obejmującym 6018 pacjentów z hemofilią wykazano, że śmiertelność (spowodowana krwawieniem i jego następstwami, chorobami wątroby i chorobą Hodgkina) jest wyższa niż w populacji ogólnej. Mediana oczekiwanej długości życia wynosiła 63 lata w ciężkiej postaci hemofilii i 75 lat w łagodnej do umiarkowanej postaci hemofilii

Pacjenci z ciężką hemofilią (aktywność czynnika krzepnięcia mniejsza niż 1% normy) doświadczają częstych (20-30 zdarzeń rocznie) i samoistnych krwotoków (zazwyczaj do mięśni lub stawów). U pacjentów z umiarkowaną hemofilią aktywność czynnika krzepnięcia wynosi 1–5% normy. Łagodna hemofilia (aktywność czynnika krzepnięcia od 6% do 25% normy) wyklucza krwawienie, chyba że po urazie lub zabiegu chirurgicznym. W 1995 roku w grupie 1978 zarejestrowanych pacjentów z hemofilią 32% miało postać ciężką, 19% umiarkowaną i 49% łagodną.

Główne leczenie: Uzupełnianie czynnika krzepnięcia i desmopresyna.

### **Przedłużony czas krwawienia**

Nieoczekiwane, przedłużone krwawienie w okresie okołoperacyjnym w ogólnej populacji operowanych pacjentów jest przypisywane głównie zaburzeniom hemostazy, w tym czynności płytek krwi i osoczymym czynnikom krzepnięcia – dziedzicznym lub nabytym. U około 3–5% pacjentów poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym obserwuje się zaburzoną hemostazę; są to pacjenci z krwawieniami w wywiadzie (około 70% to pierwotne i polekowe zaburzenia hemostazy, a około 30% to choroba von Willebranda), które nie zostały wcześniej wykryte w rutynowych przesiewowych badaniach krzepliwości krwi.

Przedłużony czas krwawienia występuje u obu płci i w każdym wieku. Może być wrodzony, ale w większości przypadków jest nabyty z powodu (przewlekłego) stosowania nioselektywnych, niesteroidowych leków przeciwbólowych, które pociągają za sobą duże ryzyko krwawienia w czasie doraźnych zabiegów chirurgicznych.

## VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

### **Pierwotne izolowane moczenie nocne, moczówka prosta ośrodkowa (CDI), badanie zdolności zagęszczania moczu przez nerki i wskazania hematologiczne**

Na przestrzeni wielu dekad desmopresyna stosowana była do leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego i moczówki prostej ośrodkowej, a następnie dodano wskazanie do badania zdolności zagęszczania moczu przez nerki i wskazania hematologiczne. Ferring nie prowadził programu badawczego w tych wskazaniach.

Korzystne działanie desmopresyny w tych wskazaniach jest poparte wieloletnim doświadczeniem klinicznym i danymi publikowanymi w międzynarodowym piśmiennictwie medycznym i naukowym.

### **Nokturia związana z nocną poliurią**

Trzy badania kliniczne [NOCT-2-A (mężczyźni), NOCT-3-A (kobiety), and NOCT-4 (obie płci)] dostarczyły pierwszych danych dotyczących skuteczności desmopresyny w leczeniu nokturii związanej z nocną poliurią. Przez 3 tygodnie pacjenci otrzymywali albo placebo (leczenie obojętne) albo desmopresynę w tabletkach. Liczba osób uczestniczących w badaniach [NOCT-2-A), NOCT-3-A] i [NOCT-4] wynosiła odpowiednio 146, 142 i 136. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był procent pacjentów z 50% zmniejszeniem liczby nocnych mikcji w ciągu 1 nocy. W każdym z badań liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, była znamienne większa w grupie z desmopresyną niż w grupie z placebo. Pierwszorzędowny punkt końcowy skuteczności analizowany był oddzielnie dla pacjentów w wieku poniżej i powyżej 65 lat, i działanie desmopresyny było podobne w obu grupach wiekowych.

Skuteczność produktu leczniczego Noqturina wykazano w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo u odpowiednio 268 kobiet (badanie CS40, porównujące desmopresynę liofilizat w dawce 25 mikrogramów z placebo) i 395 mężczyzn (badanie CS41, porównujące desmopresynę liofilizat w dawce 50 mikrogramów i 75 mikrogramów z placebo) z nokturią.

Współistniejącymi pierwszorzędownymi punktami końcowymi, mierzonymi od wartości wyjściowych do ostatniej wizyty po 3 miesiącach, były zmiana średniej liczby nocnych mikcji oraz odsetek pacjentów z >33% zmniejszeniem średniej liczby nocnych mikcji.

W obu badaniach zostały spełnione kryteria dwóch współistniejących pierwszorzędownych punktów końcowych ze statystycznie istotnymi różnicami na korzyść desmopresyny liofilizat w okresie 3 miesięcy.

Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie liczby nocnych mikcji w grupie leczonej desmopresyną liofilizat 25 mikrogramów (-1,46) w porównaniu do placebo (-1,24) w badaniu z udziałem kobiet ( $p=0,028$ ) oraz w grupie leczonej desmopresyną liofilizat 50 mikrogramów (-1,25) w porównaniu do placebo (-0,88) w badaniu z udziałem mężczyzn ( $p=0,0003$ )

Odsetek osób z >33% zmniejszeniem liczby nocnych mikcji był znamienne większy w grupach leczonych desmopresyną liofilizat. W obu badaniach stwierdzono znamienne poprawę w zakresie pierwszego nieprzerwanego okresu snu/czasu do pierwszej mikcji oraz jakości życia pacjentów leczonych desmopresyną.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie dotyczy.

## VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

### VI.2.4.1 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania - produkty firmy Ferring zawierające desmopresynę

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Hiponatremia z powodu zatrzymania wody, którą mogłoby także wywołać przedawkowanie	Zmniejszone stężenie sodu w krwi jest częstym działaniem niepożądanym i może wystąpić u około jednej na 100 osób leczonych desmopresyną. Zmniejszone stężenie sodu w krwi może powodować bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, uczucie dyskomfortu, ból brzucha, skurcze mięśni, zawroty głowy, splątanie, zmniejszenie poziomu świadomości, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączkę. Jednak zwykle objawy te ustępują całkowicie bez leczenia.	Hiponatremii można uniknąć, stosując środki ostrożności wymienione w informacji o leku oraz ograniczając podaż płynów, a także przestrzegając przeciwwskazań dotyczących interakcji z innymi lekami.  MINIRIN tabletki i MINIRIN Melt (nie dotyczy leku Noqturina) <i>Wskazanie nokturia</i> – <i>pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jeśli lekarz zdecyduje rozpocząć leczenie desmopresyną u tych pacjentów, należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i 3 dni po rozpoczęciu leczenia, lub po zwiększeniu dawki, a także w innym czasie podczas leczenia, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna	Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne, mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne, jeśli nie zastosuje się właściwego leczenia. Wywołany przez leki wstrząs anafilaktyczny lub reakcja anafilaktyczna może wystąpić w pacjentów w każdym wieku, jednak osoby w średnim i podeszłym wieku są szczególnie podatne, głównie z powodu współistniejących chorób, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby sercowo-naczyniowe.	Ryzyko opisane w ChPL w punkcie 4.3 i 4.8: Stosowanie u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)	Potencjalne ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi wiąże się z działaniem dużych dawek desmopresyny, która może powodować krzepnięcie po uwolnieniu czynników krzepnięcia w krwi pacjentów z innymi czynnikami ryzyka. Zakrzepy krwi są bardzo rzadkim działaniem niepożądanym i dane z monitorowania po wprowadzeniu do obrotu wskazują, że mogą wystąpić u około jednej osoby na milion osób leczonych desmopresyną. Objawy zakrzepów krwi zależą od ich wielkości i umiejscowienia; mogą obejmować ból, obrzęk lub zaczerwienienie nóg, nagłą duszność, ból w klatce piersiowej, nieregularna czynność serca, i może to być powikłane zapaścią, wstrząsem i zawałem mięśnia sercowego. Do znanych czynników ryzyka należą: zaburzenia krzepnięcia krwi, unieruchomienie, stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, palenie tytoniu a także uraz ścian naczyń krwionośnych.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Ograniczone dane dotyczące ciąży	Są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania desmopresyny u kobiet w ciąży, głównie u pacjentek z moczówką prostą ośrodkową i zaburzeniami krzepnięcia. Zgodnie z informacją o produkcie należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży i, tak jak ze wszystkimi lekami stosowanymi w ciąży. lekarz powinien w każdym przypadku porównać możliwe korzyści lecznicze i możliwe ryzyko.

### VI.2.4.2 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania - Noqturina

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)	Zmniejszone stężenie sodu w krwi jest częstym działaniem niepożądanym i może wystąpić u około jednej na 100 osób leczonych desmopresyną. Zmniejszone stężenie sodu w krwi może powodować bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, uczucie dyskomfortu, ból brzucha, skurcze mięśni, zawroty głowy, zamęt, splątanie świadomości, a w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączkę. Jednak objawy te mogą ustąpić całkowicie bez leczenia.	U pacjentów w podeszłym wieku stężenie sodu musi być w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym tygodniu (4-8 dni po rozpoczęciu leczenia) i miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Leczenie lekiem Noqturina należy przerwać, jeśli stężenie sodu zmniejsza się do poziomu poniżej dolnej granicy normy.



### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Pogorszenie istniejącej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca  (przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca)	Niewydolność serca jest zaburzeniem, w którym serce przepompowuje krew w stopniu niewystarczającym, prowadząc do zmniejszenia przepływu krwi. Organizm dysponuje wieloma mechanizmami kompensującymi niewydolność serca, jednak mogą one w końcu osłabić siłę mięśnia sercowego, co doprowadza do zalegania krwi w żyłach i płucach. Niewydolność serca jest szeroko rozpowszechnioną chorobą dotyczącą ponad 5,1 miliona ludzi w USA i ponad 23 milionów ludzi na całym świecie. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca są nadwaga, cukrzyca, palenie tytoniu, zwiększone ciśnienie krwi, przewlekła choroba płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc). Pacjenci z niewydolnością serca gromadzą wodę w tkankach ciała. Pacjenci ci mogą wytwarzać zwiększoną ilość moczu w nocy (nocna poliuria), ponieważ w pozycji leżącej nagromadzona woda przenika z powrotem z tkanek obwodowych części ciała (zwłaszcza z kończyn dolnych) do układu krwionośnego. Desmopresyny nie należy stosować w tej grupie pacjentów z uwagi na ryzyko nasilenia się gromadzenia wody w organizmie i zwiększone ryzyko hiponatremii (hiponatremia opisana jest powyżej)

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Okolo połowa pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z desmopresyną zastosowaną do leczenia nokturii, miała 65 lat lub więcej. Czas trwania leczenia desmopresyną wynosił dla większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych 6 miesięcy lub mniej.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących minimalizowania ryzyka.

Skrócona wersja w języku potocznym dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Zalecenia dotyczące postępowania przedstawione w tych dokumentach znane jest jako rutynowe środki minimalizujące ryzyko.

Ten lek nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

### VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Badanie/ działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa/ skuteczności	Status	Planowana data złożenia raportu częstkowego i końcowego
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa produktu Noqturina po wydaniu pozwolenia, kategoria 3	Określenie ryzyka hiponatremii oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nokturią spowodowaną nocną poliurią, leczonych produktem Noqturina, i zgromadzenie danych długoterminowych u pacjentów w podeszłym wieku	Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat) Przyspieszone wystąpienie jawnej zastoinowej niewydolności serca. Przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nokturią leczonych produktem Noqturina. Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	W fazie planowania	Końcowy raport spodziewany w 2023 roku.

**Badania, których przeprowadzenie jest warunkiem dopuszczenia do obrotu produktu.**

Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa produktu Noqturina po wydaniu pozwolenia, kategoria 3 (patrz powyżej)

### VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 1: Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	23/02/2016	Ryzyka specyficzne dla produktu Noqturina: Zidentyfikowane ryzyko: „Hiponatremia u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)” Potencjalne zagrożenie: „Pogorszenie istniejącej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca” Brakujące informacje zostały zmienione na: „Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku”	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zostały uaktualnione zgodnie z rekomendacjami otrzymanymi w czasie procedury zdecentralizowanej dla produktu Noqturina SE/H/1507/01-02/DC w 2016 roku. Stosując się do rekomendacji, „Długotrwałe stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek zostało usunięte jako „Brakująca informacja”

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.0	16/12/2015	<p>„Reakcja anafilaktyczna (w tym reakcje alergiczne na żelatynę rybną w rozpuszczalnej postaci farmaceutycznej - Melt)” została usunięta jako potencjalne ryzyko, natomiast „Reakcje alergiczne i nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna” zostały dodane jako istotne zidentyfikowane ryzyko.</p> <p>Nazwa istotnego zidentyfikowanego ryzyka „Hiponatremia” została zmieniona. Zgodnie z uwagą PRAC, sformułowanie „Przedawkowanie, prowadzące do zatrzymania wody i hiponatremii” może w nieodpowiedni sposób wiązać hiponatremię wyłącznie z przedawkowaniem; dlatego, aby właściwie opisać warunki, gdy hiponatremia może wystąpić bez przedawkowania desmopresyny, nazwa ryzyka „Hiponatremia” została zmieniona na „Hiponatremia z powodu zatrzymania wody, którą mogłoby także wywołać przedawkowanie”.</p> <p>Specyficznie dla produktu Noqturina:                      „Zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> lat), stężeniem sodu w surowicy krwi poniżej dolnej granicy normy i z równoczesnym stosowaniem diuretyków.</p> <p>Istotne potencjalne ryzyko dodano specyficznie dla produktu Noqturina: „Pogorszenie istniejącej niewydolności serca u pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca”.</p> <p>Brakujące informacje:                      Dodano „Ograniczone dane dotyczące ciąży” oraz specyficznie dla produktu Noqturina:                      „Długotrwałe stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek”</p>	<p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zostały uaktualnione zgodnie z rekomendacjami zawartymi w ocenie PSUR w 2015 roku (PSUSA/00000964/201412, EMA/PRAC/589834/2015), i rekomendacjami otrzymanymi w czasie procedury zdecentralizowanej dla produktu Noqturina SE/H/1507/01-02/DC w 2015 roku.</p>
1.0	23/03/2015	<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:                      „Hiponatremia”                      Istotne potencjalne ryzyko:                      „Zakrzepica”                      „Reakcja anafilaktyczna (w tym reakcje alergiczne na żelatynę rybną w rozpuszczalnej postaci farmaceutycznej - Melt)”                      Brakujące informacje”                      Brak</p>	