

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mitacclau, 60 mikrogrammi keelealused tabletid  
Mitacclau, 120 mikrogrammi keelealused tabletid  
Mitacclau, 240 mikrogrammi keelealused tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Mitacclau, 60 mikrogrammi

Üks Mitacclau, 60 mikrogrammi sublingvaalne tablett sisaldab 60 mikrogrammi desmopressiini (desmopressiinatsetaadina).

### Mitacclau, 120 mikrogrammi

Üks Mitacclau, 120 mikrogrammi sublingvaalne tablett sisaldab 120 mikrogrammi desmopressiini (desmopressiinatsetaadina).

### Mitacclau, 240 mikrogrammi

Üks Mitacclau, 240 mikrogrammi sublingvaalne tablett sisaldab 240 mikrogrammi desmopressiini (desmopressiinatsetaadina).

INN. *Desmopressinum*

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks sublingvaalne tablett sisaldab 62,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Keelealune tablett.

### Mitacclau, 60 mikrogrammi keelealused tabletid:

Valge või peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „I“ ja teine külg on sile, diameeter on 6,5 mm ja paksus 2 mm.

### Mitacclau, 120 mikrogrammi keelealused tabletid:

Valge või peaaegu valge, kaheksanurkne, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „II“ ja teine külg on sile, pikkus on 6,5 mm ja paksus 2 mm.

### Mitacclau, 240 mikrogrammi sublingvaalsed tabletid:

Valge või peaaegu valge, nelinurkne, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „III“ ja teine külg on sile, pikkus on 6,5 mm ja paksus 2 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Tsentraalse magediabeedi ravi.
- Primaarse öise enureesi ravi normaalse uriini kontsentratsiooniga 5-aastastel ja vanematel lastel.

- Öise polüüuriaga seotud noktuuria sümptomaatiline ravi alla 65-aastastel täiskasvanutel, st öine uriiniproduksioon ületab põie funktsionaalse mahu.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Desmopressiin põhjustab renaalset vee tagasiimendumist neerudes, mille tulemusena tekib vedelikupeetus.

Seetõttu on desmopressiiniga ravi ajal soovitatav:

- alustada ravi väikseima soovitusliku annusega
- suurendada annust järk-järgult ja ettevaatusega (ilma maksimaalset soovituslikku annust ületamata)
- pidada silmas vedeliku tarbimise piiranguid
- veenduda, et manustamine lastele toimub täiskasvanu järeelvalve all.

### Annustamine

#### *Üldine*

Kui esinevad veepeetuse ja/või hüponatreemia nähud või sümptomid (peavalu, iiveldus/oksendamine, kehakaalu suurenemine ja rasketel juhtudel krambid ja kooma) tuleb ravi katkestada seniks kuni patsient on täielikult taastunud.

Ravi uuesti alustamisel tuleb rangelt jälgida vedeliku piiratud tarbimist ja jälgida naatriumisaldust veres (vt lõik 4.4). Annust võib olla vajalik kohandada. Kõikidel juhtudel tuleb annust kohandada järk-järgult, võttes arvesse, et iga annuse vahele peab jääma piisav ajaperiood.

Kui nelja nädalaga pärast sobiva annuse tiitrimist piisavat ravivastust ei saavutata, tuleb ravi katkestada.

#### *Tsentraalne magediabeet*

Täiskasvanud ja lapsed: sobiv algannus on 60 mikrogrammi sublingvaalselt 3 korda ööpäevas. Seejärel kohaldatakse annust vastavalt patsiendi reageerimisele ravile. Kliinilise kogemuse põhjal jääb ööpäevane annus varieerub vahemikus 120...720 mikrogrammi sublingvaalselt. Enamusele patsientidest on säilitusannuseks 60...120 mikrogrammi sublingvaalselt 3 korda ööpäevas.

#### *Primaarne öine enurees*

Soovitatav algannus on 120 mikrogrammi sublingvaalselt enne magamaminekut. Kui see annus ei ole piisavalt efektiivne, võib seda suurendada kuni 240 mikrogrammini sublingvaalselt. Tuleb jälgida ka vedeliku tarbimise piiramist.

See ravim on ette nähtud kuni 3-kuuliseks raviks. Jätkuva ravi vajadust tuleb hinnata manustamise katkestamise põhjal vähemalt 1-nädalasel perioodil.

#### *Täiskasvanute noktuuria*

Noktuuriaga patsientidel tuleb öise polüüuria diagnoosimiseks kasutada vähemalt 2 päeva jooksul enne ravi algust urineerimise sageduse/mahu kaarti. Öise uriini produktsioon, mis ületab põie funktsionaalse mahu või ületab 1/3 24-tunnisest uriini produktsioonist loetakse öiseks polüüuriaks.

Soovitatav algannus on 60 mikrogrammi sublingvaalselt enne magamaminekut. Kui see annus ei tekita ühe nädala möödudes piisavat ravitoimet, võib annust suurendada kuni 120 mikrogrammini ja seejärel ühe nädala järel annuse suurendamisega kuni 240 mikrogrammini. Tuleb jälgida ka vedeliku tarbimise piiramist. Naatriumisaldust seerumis tuleb määrata enne ravi algust ja samuti 3 päeva pärast ravi alustamist. Sama kehtib ka annuse suurendamisel või muul ajal ravi jooksul, kui arst peab seda vajalikuks, vt lõik 4.4.

Kui nelja nädalaga pärast sobiva annuse tiitrimist piisavat ravivastust ei saavutata, tuleb ravi katkestada.

### *Patsientide erirühmad*

#### Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole soovitatav ravi alustada (vt lõik 4.3).

#### Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.3).

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

See ravim on näidustatud tsentraalse magediabeedi sümptomaatilise ja primaarse öise enureesi raviks lastel. Tsentraalse magediabeedi puhul on soovitatav annustamine sama mis täiskasvanutel. Seda ravimit ei tohi kasutada primaarse öise enureesi raviks alla 5-aastastel lastel.

#### Manustamisviis

Miticlau on keelealuseks kasutamiseks.

See ravim asetatakse keele alla, kus see lahustub ilma veeta.

Kui ravimit kasutatakse primaarse öise enureesi või noktuuria raviks, tuleb vedeliku tarbimist piirata miinimumini 1 tund enne ravimi manustamist ja vähemalt 8 tundi pärast ravimi manustamist (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus desmopressiini või selle ravimi mis tahes abiainete suhtes.
- Harjumuslik ja psühhogeenne polüdüpsia (mille tulemusel suureneb uriini eritus 40 ml/kg/24 tunni jooksul).
- Teadaolev või kahtlustatav südamepuudulikkus ja teised diureetikumravi vajavad seisundid.
- Mõõdukas kuni raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min).
- Teadaolev hüponatreemia.
- Ebapiisav antidiureetilise hormooni sündroom (SIADH).
- Alla 5-aastased patsiendid, kui ravimit kasutatakse primaarse öise enureesi või noktuuria raviks.
- Üle 65-aastased patsiendid, kui ravimit kasutatakse primaarse öise enureesi või noktuuria raviks.
- Patsiendid, kes ei suuda kinni pidada vedeliku tarbimise piirangust.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Enne ravi alustamist

Enne ravi alustamist desmopressiniga öise enureesi raviks lastel ja noktuuria raviks täiskasvanutel, tuleb välistada mis tahes vesiko-ureteraalne anomaalia.

Eakatele ja kardiovaskulaarsete häiretega (koronaarpuudulikkus, arteriaalne hüpertensioon) patsientidele, samuti intrakraniaalse hüpertensiooni riskiga patsientidele tuleb desmopressiini manustada ettevaatusega ning selle annust tuleb vajadusel vähendada.

Astmaga, tsüstilise fibroosiga, epilepsiaga, migreeniga või vedeliku ja/või elektrolüütide tasakaaluhäiretega patsientidele tuleb desmopressiini manustada ettevaatusega ning selle annust tuleb vajadusel vähendada.

Suurte annuste kasutamisel, eriti magediabeedi puhul, võib desmopressiin mõnikord põhjustada mõningast vererõhu tõusu, mis kaob, kui annust vähendada.

Neerupealiste või kilpnäärme puudulikkuse korral, tuleb see enne desmopressiniga ravi alustamist ja kogu ravi jooksul korrigeerida, et vältida vee intoksikatsiooni teket.

Noktuuriaga patsientidel tuleb öise polüuuria diagnoosimiseks pidada päevikut vähemalt 2 päeva jooksul enne ravi algust urineerimise sageduse ja mahu hindamiseks.

### ***Lapsed***

Öise enureesi ravi lastel algab tavaliselt elustiililiste meetmetega ja öise voodimärgamist ennetava alarmiga. On oluline, et arstid rakendavad neid meetmeid enne ravi alustamist desmopressiiniga.

Lastel, kellel öine enurees esineb harva, peab patsient enne ravi alustamist üles märkima urineerimise sageduse ja vedeliku tarbimise 48 tunni jooksul ning “märgade ööde” arvu 7 päeva jooksul.

### **Ravi jälgimine**

#### ***Hüponatreemia / veemürgistus***

Uriinipidamatusega patsientidel tuleb suurenenud urineerimissageduse või noktuuria põhjuseid (nt eesnäärme healoomuline suurenemine, kuseteede infektsioonid, põiekivid/kasvajad, polüdüpsia või alaravitud diabeet) käsitleda esmalt lähtudes probleemi spetsiifikast.

Kui ravimit kasutatakse primaarse öise enureesi või noktuuria raviks tuleb vedeliku tarbimist piirata miinimumini 1 tund enne ravimi õhtuse annuse manustamist ja vähemalt 8 tundi pärast ravimi manustamist (vt lõik 4.2).

Vahetult pärast ravi alustamist või annuse suurendamist on soovitatav jälgida patsiendi kehakaalu. Kiire ja märkimisväärne kehakaalu tõus võib viidata liigsele veepeetusele.

Kui ravi ajal ei piirata vedeliku tarbimist võib kujuneda vedeliku peetus ja/või hüponatreemia kaasuvate sümptomitega (peavalu, iiveldus/oksendamine, kehakaalu tõus ja raskel juhul krampid ja kooma).

Kui lapsed saavad ravimit harvaesineva öise enureesi ja täiskasvanud noktuuria raviks ning sellised sümptomid tekivad, tuleb ravi katkestada ja teostada vereanalüüs, et määrata naatriumisisaldus. Kui raviga jätkatakse, peab vedelikutarbimine olema veel rangem.

Kõik patsiendid ja vajadusel patsiendi hooldaja peavad olema hoolikalt juhendatud, et kinni pidada vedeliku tarbimise piirangutest.

Eakatel patsientidel ja vere normaalsest madalama naatriumisisaldusega patsientidel ning neil, kellel uriini ööpäevane kogus on suur (üle 2,8 kuni 3 l) on suurenenud risk hüponatreemia tekkeks.

Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) esile kutsuva toimega ravimite, nt tritsükliliste antidepressantide, SSRI-de, kloorpromasiini, karbamasepiini ja MSPVAde samaaegsel kasutamisel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et vältida hüponatreemia teket, kaasa arvatud veepeetust, samuti tuleb sageli kontrollida seerumi naatriumisisaldust.

### ***Lisaks***

Harvaesineva öise enureesi ravi saavatel lastel ja noktuuria ravi saavatel täiskasvanutel tuleb desmopressiiniga ravi katkestada ägeda kaasuva haiguse ajal, mida iseloomustab vedeliku ja/või elektrolüütide tasakaalu häired nagu süsteemne infektsioon, palavik, gastroenteriit.

### **Teadaolevat toimet omav abiaine**

Mitacalau sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ravimid, mis põhjustavad antidiureetilise hormooni vabanemist, nt tritsüklilised antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, kloorpromasiin ja karbamasepiin nagu ka sulfonüüluurea grupi antidiabeetikum kloorpropamiid võivad potentseerida antidiureetilist toimet ja suurendada vee retentsiooni/ hüponatreemia riski (vt lõik 4.4).

MSPVA-d võivad indutseerida vee retentsiooni ja/või hüponatreemiat, vt lõik 4.4.

Samaaegne ravi diureetikumidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Samaaegne ravi loperamiidiga võib põhjustada desmopressiini kuni kolmekordse kontsentratsiooni tõusu vereplasmas, mis omakorda suurendab vee retentsiooni/hüponatreemia riski. Teised ravimid, millel on soolesisene transport, võivad omada sama toimet. Siiski, seda pole uuritud.

Samaaegne ravi dimetikooniga, võib põhjustada desmopressiini imendumise vähenemist.

On vähetõenäoline, et desmopressiin omab koostoimet maksa ainevahetust mõjutavate ravimitega. *In vitro* uuringutes inimese mikrosoomidega on näidatud, et desmopressiin ei metaboliseeru olulisel määral maksas. Siiski vastavaid ametlikke *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud.

Võtmine samaaegselt koos toiduga vähendas desmopressiini imendumist 40%. Mingisugust märgatavat toimet farmakodünaamikale (uriini produktsioon või osmolaalsus) ei ole täheldatud (vt lõik 5.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Fertiilsus*

Fertiilsuse uuringuid ei ole läbi viidud. Inimese platsenta sagara mudeli *in vitro* analüüs on näidanud, et desmopressiini manustamisel terapeutilistes kontsentratsioonides, ei läbinud desmopressiin platsentat.

##### *Rasedus*

Andmed piiratud arvu (n = 53) magediabeeti põdevate rasedate naistega nagu ka andmed piiratud arvu (n=54) von Willebrand'i haigust põdevate rasedate naistega ei näita mingeid desmopressiini kõrvaltoimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Käesolevaks ajaks pole muid asjakohaseid epidemioloogilisi andmeid saadaval. Loomkatsed ei viita otsestele või kaudsetele kahjulikele toimetele, rasedusele, loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule. Ravimi määramisega rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

##### *Imetamine*

Imetavatelt emadelt, kes said desmopressiini intranasaalselt annuses 300 µg, võetud rinnapiima analüüsi tulemused näitasid et desmopressiini kogused, mis võivad kanduda üle lapsele, on väikesed ning tõenäoliselt väiksemad kui kogused, mis on vajalikud diureesi mõjutamiseks.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mitaclau ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisem desmopressiini kõrvaltoime on hüponatreemia, vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

##### *Täiskasvanud*

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli peavalu (12%). Teisteks sageli esinevateks kõrvaltoimeteks olid hüponatreemia (6%), pearinglus (3%), hüpertensioon (2%) ja seedetrakti häired (iiveldus (4%), oksendamine (1%), kõhuvalu (3%), kõhulahtisus (2%) ja kõhukinnisus (1%)). Vähem

sagedamini esineb toime une kvaliteedile/teadvuse tasemele, mis avaldub unetusena (0,96%), uimasusena (0,4%) või väsimusena (0,06%). Kliinilistes uuringutes ei ole anafülaktilisi reaktsioone täheldatud, kuid sellekohaseid teateid on saadud spontaansetest kõrvaltoime teatistest.

### *Lapsed*

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli peavalu (1%). Vähem esines psühhiaatrilisi häireid (mõju labiilsusele (0,1%), agressiivsus (0,1%), ärevus (0,05%), meeleolu kõikumine (0,05%), õudusunenäod (0,05 %)), mis üldjuhul ravi katkestamisel kadusid ja seedetrakti häired (kõhuvalu (0,65%), iiveldus (0,35%), oksendamine (0,2%) ja kõhulahtisus (0,15%). Kliinilistes uuringutes ei ole anafülaktilisi reaktsioone täheldatud, kuid sellekohaseid teateid on saadud spontaansetest kõrvaltoime teatistest.

### *Noktuuria*

Kliinilistes uuringutes on desmopressiini kõrvaltoimeid kirjeldatud patsientidel, sealhulgas üle 65-aastaste populatsioonis ja vanematel, keda raviti noktuuria näidustusel. Kokku täheldati kõrvaltoimeid tiitrimisfaasis ligikaud 35% patsientidest. Enamikel juhtudel ilmnis kliiniliselt oluline hüponatreemia (naatriumisaldus seerumis <130 mmol/l) 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.3). Hüponatreemia ilmnis kohe pärast ravi algust või annuse suurendamisel. Teised kõrvaltoimed peale hüponatreemia on peamiselt kerged. Pikaajalise ravi jooksul tekkisid kõrvaltoimed 24%-l patsientidest.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

#### *Täiskasvanud*

Suukaudse desmopressiiniga noktuuria raviks (N=1557) täiskasvanutel läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete sagedus kombineerituna turuletulekujärgsete teatistega kõikide näidustuste korral (sh tsentraalne magediabeet) täiskasvanutel on esitatud tabelis 1. Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud sageduse veerus „Teadmata“.

**Tabel 1 Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed tabelina**

| <b>MedDRA organ-süsteemi klass</b>                      | <b>Väga sage (≥1/10)</b> | <b>Sage (≥1/100 kuni &lt;1/10)</b> | <b>Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni &lt;1/100)</b> | <b>Harv (≥1/10000 kuni &lt;1/1000)</b> | <b>Teadmata</b>                           |
|---|--------------------------|------------------------------------|---|--|---|
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                            |                          |                                    |   |  | Anafülaktiline reaktsioon                 |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>                   |                          | Hüponatreemia*                     |   |  | Dehüdratatsioon*<br>*<br>Hüpernatreemia** |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          |                          |                                    | Unetus                                    | Segasustunne*                          |   |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | Peavalu*                 | Pearinglus*                        | Unisus<br>Paresteesia                     |  | Krambid*<br>Asteenia**<br>Kooma*          |
| <b>Silma kahjustused</b>                                |                          |                                    | Nägemise halvenemine                      |  |   |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   |                          |                                    | Vertiigo*                                 |  |   |
| <b>Südame häired</b>                                    |                          |                                    | Palpitatsioonid                           |  |   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              |                          | Hüpertensioon                      | Ortostaatiline hüpotensioon               |  |   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |                          |                                    | Düspnoe                                   |  |   |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |                          | Iiveldus*<br>Kõhuvalu*             | Düspepsia<br>Kõhupuhitus                  |  |   |

| MedDRA organ-süsteemi klass                          | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10)                | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)                                   | Harv (≥1/10000 kuni <1/1000) | Teadmata |
|--|-------------------|---|---|------------------------------|----------|
|  |                   | Diarröa<br>Kõhukinnisus<br>Oksendamine* | täiskõhu- ja pingetunne   |                              |          |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |                   |   | Higistamine<br>Pruuritus<br>Lööve<br>Urtikaaria                   | Allergiline dermatiit        |          |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>      |                   |   | Lihasspasmid<br>Müalgia   |                              |          |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                   |                   | Põie ja kuseteede sümptomid             |   |                              |          |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                   | Turse<br>Väsimus                        | Halb enesetunne*<br>Valu rinnus<br>Gripilaadsed sümptomid         |                              |          |
| <b>Uuringud</b>                                      |                   |   | Kehakaalu tõus*<br>Maksaensüümide aktiivsuse tõus<br>Hüpokaleemia |                              |          |

\* Hüponatreemia võib põhjustada peavalu, kõhuvalu, iiveldust, oksendamist, kehakaalu tõusu, pearinglust, segasust, halba enesetunnet, vertiigot ning rasketel juhtudel krampe ja koomat.

\*\* Täheldatud ainult tsentraalse magediabeedi näidustuse korral

### Lapsed

Suukaudse desmopressiiniga primaarse öise enureesi raviks (N=1923) lastel ja noorukitel läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete sagedus on esitatud tabelis 2. Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud sageduse veerus „Teadmata“.

**Tabel 2 Lastel esinevad kõrvaltoimed tabelina**

| MedDRA organsüsteemi klass            | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)        | Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)   | Teadmata   |
|---------------------------------------|--------------------------|--|--|--|
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>          |                          |  |  | Anafülaktiline reaktsioon  |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b> |                          |  |  | Hüponatreemia*   |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>        |                          | Mõju labiilsusele**<br>Agressiivsus*** | Ärevuse sümptomid<br>Õudusunenäod*<br>***<br>Meeleolu kõikumised**** | Ebanormaalne käitumine<br>Emotsionaalne häire<br>Depressioon<br>Hallutsinatsioonid<br>Unetus |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>           | Peavalu*                 |  | Unisus   | Keskendumishäire<br>Psühhomotoorne hüperaktiivsus<br>Krambid*                                |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>            |                          |  | Hüpertensioon  |  |

| MedDRA organsüsteemi klass                              | Sage<br>(≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt<br>(≥1/1000 kuni <1/100)                     | Harv<br>(≥1/10000 kuni <1/1000) | Teadmata  |
|---|-----------------------------|--|---------------------------------|---|
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |                             |  |                                 | Epistaksis  |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |                             | Kõhuvalu*<br>Iiveldus*<br>Oksendamine*<br>Kõhulahtisus |                                 |   |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  |                             |  |                                 | Lööve<br>Allergiline dermatiit<br>Higistamine<br>Urtikaaria |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                      |                             | Põie ja kuseteede sümptomid                            |                                 |   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    |                             | Perifeerne turse<br>Väsimus                            | Ärritus                         |   |

\* Hüponatreemia võib põhjustada peavalu, kõhuvalu, iiveldust, oksendamist ning rasketel juhtudel krampe ja koomat.

\*\* Turuletulekujärgselt täheldatud võrdselt lastel ja noorukitel (<18 aastat)

\*\*\* Turuletulekujärgselt täheldatud peaaegu ainult lastel ja noorukitel (<18 aastat)

\*\*\*\* Turuletulekujärgselt täheldatud peamiselt lastel (<12 aastat)

#### *Patsientide erirühmad*

Eakatel ja vere normaalsest madalama naatriumisaldusega patsientidel on suurenenud risk hüponatreemia tekkeks (vt lõik 4.4).

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige tõsisem desmopressiini kõrvaltoime on hüponatreemia, millega võivad kaasuda peavalu, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kehakaalu tõus, peapööritus, segasus, halb enesetunne, pearinglus ja rasketel juhtudel krambid ja kooma. Võimaliku hüponatreemia põhjuseks on ette aimatav desmopressiini antidiureetiline toime. Hüponatreemia on pöörduv ning lastel täheldatakse sageli see tekkivat seoses päevarežiimi muutustega, mis mõjutavad ka vedeliku tarbimist ja/või higistamist. Enamus täiskasvanud patsiente, kellel ravitakse noktuuriat ja kellel tekib hüponatreemia, täheldati naatriumi madalat sisaldust veres pärast kolme-päevast annustamist või annuse suurendamist. Nii täiskasvanutel kui lastel tuleb erilist tähelepanu pöörata lõigus 4.4 toodud hoiatustele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Raske üleannustamise korral, kui esineb suur risk veemürgistuse tekkeks, tuleb haiglas rakendada spetsiaalseid meetmeid koos range kliinilise ja bioloogilise jälgimisega.

#### *Toksilisus*

Desmopressiini üleannustamine põhjustab toime pikenemist, millega kaasneb veepeetuse ja hüponatreemia risk.

Isegi tavapäraste annuste manustamine koos rohke vedeliku tarbimisega võib põhjustada vee intoksikatsiooni. Annused alates 0,3 mikrogrammi/kg kohta i.v kuni 2,4 mikrogrammi/kg kohta intranasaalselt, manustatuna koos vedelikuga, on põhjustanud lastel ja täiskasvanutel hüponatreemiat



ja krambihooge. Samas 40 mikrogrammi intranasaalne manustamine 5-kuusele lapsele ja 80 mikrogrammi intranasaalne manustamine 5-aastasele lapsele ei põhjustanud mingeid sümptomeid. 4 mikrogrammise annuse parenteraalne manustamine vastsündinule põhjustas oliguuriat ja kehakaalu tõusu.

### *Sümptomid*

An overdose of desmopressin leads to increased risk of water retention with symptoms such as headache, nausea, hyponatremia, hypoosmolality, oliguria, CNS depression, seizures, pulmonary oedema. See also section 4.8.

Desmopressiini üleannustamine suurendab vedeliku retentsiooni riski, millega kaasnevad sümptomid nagu peavalu, iiveldus, hüponatreemia, hüpoosmolaalsus, oliguuria, KNS-i depressioon, krambid, kopsuturse. Vt ka lõik 4.8.

### *Ravi*

Kuigi hüponatreemia ravi pean olema individuaalne, on üldised soovitusel on järgmised:

- Hüponatreemiat tuleb ravida lõpetades ravi desmopressiiniga ja piirata vedelikutarbimist.
- Kui patsiendil esinevad sümptomid, tuleb manustada naatriumkloriidi isotoonilise või hüpertonilise lahuse infusiooni.
- Rasket vedelikuretentsiooni (krambid ja teadvushäired), tuleb ravida furosemiidiga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpopüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, vasopressiin ja analoogid, ATC kood: H01BA02.

Mitaclau sisaldab desmopressiini, mis on struktuurilt sarnane loodusliku antidiureetilise hormooni vasopressiiniga.

See erineb sellest selle poolest, et tsüsteiini aminorühmast on eemaldatud L-arginiin ja asendatud D-arginiiniga. Selle tulemusel on märkimisväärselt pikenenud toimemehhanism ja täielik pressoorse toime puudumine kliinilisel annustamisel.

Võrreldes loodusliku hormooniga, iseloomustab desmopressiini tugevam ja pikem antidiureetiline aktiivsus, samas, kui selle vasopressoorne toime on palju väiksem. Desmopressioon toimib peamiselt neerude kogumistorukestes asuvate V2-retseptorite selektiivse agonistina. 0,1 mg kuni 0,2 mg desmopressiini tableti (vastab 60 mikrogrammisele ja 120 mikrogrammisele suukaudsele lüofilisaadile) suukaudne manustamine põhjustab antidiureetilise toime, mis kestab ligikaudu 8 tundi, mis võib aga indiviiditi märkimisväärselt erineda.

Kliinilised uuringud desmopressiini tablettidega noktuuria patsientidel on näidanud järgmist:

- Vähemalt 50% öiste põietühjenduste keskmise arvu langus saavutati 39% desmopressiini patsientidest võrreldes 5%-ga platseebo grupis ( $p < 0.0001$ ).
- Keskmise põietühjenduste arv langes desmopressiini grupis 44% võrra võrreldes 15%-ga platseebo grupis ( $p < 0.0001$ ).
- Keskmise häirimatu uneperioodi pikkus pikenes desmopressiini grupis 64% võrreldes 20%-ga platseebo grupis ( $p < 0.0001$ ).
- Keskmise esimese häirimatu uneperioodi pikkus pikenes desmopressiini grupis 2 tunnini võrreldes 31 minutiga platseebo grupis ( $p < 0.0001$ ).

8% 448 patsiendist katkestas desmopressiini manustamise annuse tiitrimise faasis tekkinud kõrvaltoimete tõttu, ja 2% 295 patsiendist katkestas sellele järgnenud topeltipimeda faasi ajal (0,63 % desmopressiini ja 1,45 % platseebo grupist).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Desmopressiini lüofiliseeritud tableti manustamist samaaegselt koos toiduga ei ole uuritud, kuid manustamine koos toiduga vähendab desmopressiini tableti imendumist 40% võrra. Desmopressiini biosaadavus võib keskmisel kuni suurel määral erineda nii ühe patsiendi puhul, kui ka erinevate inimeste puhul. Desmopressiini plasmakontsentratsioonid suurenevad proportsionaalselt vastavalt manustatud annusele ning pärast 200, 400 ja 800 mikrogrammi manustamist oli  $C_{max}$  vastavalt 14, 30 ja 65 pg/ml.  $T_{max}$  saavutati 0,5...2,0 tundi pärast manustamist.

Desmopressiini absoluutne biosaadavus sublingvaalsel manustamisel on keskmiselt 0,25% (0,21%...0,31%). Allolevas tabelis on toodud desmopressiini ekvivalent tableti ja suukaudse lüofilisaadi vahel:

| Desmopressiinatsetaat<br>Tablett | Desmopressiin (vaba<br>alus)<br>Suukaudne lüofilisaat | Desmopressiin (vaba<br>alus)<br>tablett | Desmopressiinatsetaat<br>Suukaudne lüofilisaat |
|----------------------------------|---|---|--|
| 0,1 mg                           | 60 mikrogrammi  | 89 mikrogrammi                          | Ligikaudu<br>67 mikrogrammi *                  |
| 0,2 mg                           | 120 mikrogrammi                                       | 178 mikrogrammi                         | Ligikaudu<br>135 mikrogrammi *                 |
| 0,4 mg                           | 240 mikrogrammi                                       | 356 mikrogrammi                         | Ligikaudu<br>270 mikrogrammi *                 |

\*arvutatud võrdluseks

### *Jaotumine*

Desmopressiini jaotumist on kõige paremini kirjeldatud kahekambrilise jaotusmudeli abil jaotusruumalaga eliminatsioonifaasi ajal 0,3...0,5 l/kg. Desmopressiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

### *Biotransformatsioon*

*In vitro* metabolismi uuringud inimese maksamikrosoomidega on näidanud, et mingeid märkimisväärseid koguseid maksas ei metaboliseerita. Seega on ebatõenäoline, et desmopressiini metaboliseeritakse inimese maksas.

### *Eritumine*

Desmopressiini kogukliirensiks on arvatud 7,6 l/tunnis. Desmopressiini lõplik poolväärtusaeg on hinnanguliselt 2,8 tundi. Tervetel isikutel eritus 52% (44%...60%) manustatud desmopressiini annusest muutumatul kujul uriiniga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Desmopressiini mistahes farmakokineetilistes parameetrites puuduvad viited mittelineaarsusele.

### Lapsed

Desmopressiini tablettide populatsiooni farmakokineetikat on uuritud primaarse öise enureesiga lastel ning olulisi erinevusi võrreldes täiskasvanutega ei leitud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole desmopressiiniga läbi viidud, sest see on väga sarnane looduslikult esinevale peptiid-hormoonile vasopressiinile.

*In vitro* analüüs inimese maatriksudelil ei viidanud desmopressiini platsentaarset ülekanne, kui seda manustati terapeutilistes annustes vastavalt soovitatavatele annustele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Sidrunhape (E 330)  
Naatriumkroskarmelloos (E 468)  
Magneesiumstearaat (E 470b)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### *Blistrid*

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

#### *HDPE pudelid*

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karp sisaldab OPA/Al/PVC/PE-AL standardseid blistreid või üheannuselisi blistreid, mis on kaetud desikandi kihiga ja mis sisaldavad 10 tabletti.

Pakendi suurused:

10, 20, 30, 50, 60, 90 või 100 keelealust tabletti (blistrites)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 (üheannuselistes perforeeritud blistrites)

HDPE pudelid desikanti sisaldavate PP korkidega; sisaldavad 30 või 100 keelealust tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB Norameda  
Meistrų g. 8A  
LT-02189 Vilnius  
Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

60 mikrogrammi: 1128223

120 mikrogrammi: 1126823

240 mikrogrammi: 1127723

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2023