

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІНІРИН

(MINIRIN®)

Склад:

діюча речовина: десмопресин;

1 мл (10 доз) спрею містить десмопресину ацетату 0,1 мг, що еквівалентно десмопресину основи 0,089 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідрофосфат, дигідрат; бензалконію хлорид; вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Препарати гормонів для системного застосування, окрім статевих гормонів та інсулінів. Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та його аналоги. Код АТХ N01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Десмопресин – синтетичний аналог природного людського L-аргінін-вазопресину, який відрізняється від останнього тим, що аміногрупа цистеїну в першій позиції видалена, а L-аргінін замінений на стереоізомер D-аргінін. Ці зміни свідчать, що вазопресивна дія молекули значно послаблюється, тоді як антидіуретична дія посилюється та продовжується у багато разів.

Десмопресин збільшує водопроникність епітелію дистальних відділів звивистих каналців і прямих каналців нирок і, відповідно, реабсорбцію води з первинної сечі. При інтраназальному введенні десмопресину доза, необхідна для лікування нецукрового діабету, значно відрізняється інтер- та інтраіндивідуально. У середньому ефективність дії 20 мкг десмопресину, введеного інтраназально, зберігається більше 10 годин.

Біодоступність десмопресину після інтраназального введення становить приблизно 10 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність становить приблизно 3–5 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину.

Розподіл. Розподіл десмопресину найкраще описаний двофазною моделлю з об'ємом розподілу у фазі елімінації 0,3–0,5 л/кг.

Біотрансформація. Дослідження метаболізму десмопресину *in vivo* не проводили. Дослідження мікросомального метаболізму у клітинах печінки людини *in vitro* не виявили будь-яких значущих кількостей десмопресину, метаболізованого системою цитохрому P450. Таким чином, метаболізм десмопресину у печінці *in vivo* маловірогідний. Вплив десмопресину на фармакокінетику інших лікарських засобів, ймовірно, мінімальний у зв'язку з відсутністю впливу на систему цитохрому P450.

Виділення. Повний кліренс десмопресину становить 7,6 л/годину, а кінцевий період напіввиведення – 2,8 години. У здорових добровольців частка препарату, виділеного в незмінену вигляді, становила 52 % (44–60 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Як антидіуретичний засіб:

- лікування нецукрового діабету центрального генезу;
- при посттравматичній поліурії та полідипсії при наявності транзиторної недостатчі або відсутності антидіуретичного гормону після гіпофізектомії, операції у ділянці гіпофіза або черепномозкової травми.

Як діагностичний засіб:

- для експрес-тесту для визначення концентраційної здатності нирок;
- для диференційної діагностики нецукрового діабету.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до десмопресину або до інших компонентів препарату;
- первинна та психогенна полідипсія (призводить до вироблення сечі, що перевищує 40 мл/кг/24 години), полідипсія у хворих на алкоголізм;
- тяжкі форми класичної хвороби Віллебранда (тип IIb); зниження активності фактора VIII до 5 % та наявність антитіл до фактора VIII;
- серцева недостатність та інші стани, що вимагають призначення діуретиків;

- гіпонатріємія;
- помірна або виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв);
- синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, здатні спричинити синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ), наприклад трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, хлорпромазин та карбамазепін, а також деякі антидіабетичні препарати класу сульфонілсечовини (зокрема хлорпропамід) можуть посилювати антидіуретичний ефект та підвищувати ризик затримки рідини або гіпонатріємії.

Нестероїдні протизапальні препарати можуть спричиняти затримку рідини або гіпонатріємію.

При одночасному застосуванні окситоцину слід брати до уваги посилення антидіуретичного ефекту та зниження перфузії матки.

Клофібрат та індометацин можуть посилювати антидіуретичний ефект десмопресину, тоді як глібенкламід та солі літію можуть його послаблювати.

Якщо зазначені вище препарати застосовувати одночасно, слід контролювати артеріальний тиск, концентрацію натрію у плазмі крові та сечовиділення.

Взаємодія десмопресину з препаратами, що впливають на метаболізм у печінці, маловірогідна, оскільки дослідження мікросомального метаболізму в клітинах печінки людини *in vitro* не виявили значного метаболізму десмопресину. Проте офіційних досліджень взаємодії *in vivo* не проводили.

Особливості застосування.

Мінірин, спрей назальний, слід застосовувати тільки у разі, коли пероральне застосування десмопресину неможливе. Лікування слід розпочинати із застосування найнижчих доз, дозу підвищувати поступово, дотримуватися обережності.

Лікування десмопресином без супутнього обмеження вживання рідини може призвести до затримки рідини та/або гіпонатріємії з певними ознаками та симптомами або без них

(головний біль, нудота/блювання, збільшення маси тіла та набряки). У тяжких випадках можливий розвиток набряку мозку, судом та коми.

Слід попередити усіх пацієнтів, батьків (якщо пацієнтами є діти) та медичний персонал про необхідність уникати перевантаження рідиною (у тому числі при плаванні). У разі виникнення блювання та діареї застосування десмопресину слід припинити, поки баланс рідини не відновиться.

Ризик гіпонатріємічних судом може бути зведений до мінімуму за умов підтримки

рекомендованої стартової дози та виключення супутнього застосовування препаратів, які підвищують секрецію вазопресину.

При застосуванні препарату з діагностичною метою вживання рідини не повинно перевищувати 0,5 л за 1 годину до введення та протягом щонайменше 8 годин після введення препарату.

При лікуванні нецукрового діабету центрального генезу тяжка гіпонатріємія може бути пов'язана із застосуванням Мінірину, спрею назального.

При наявності пошкоджень слизової оболонки носа (наприклад, рубці, набряк) інтраназальне введення може призвести до зміни всмоктування препарату. У таких випадках десмопресин застосовувати не слід.

Збільшення маси тіла може бути пов'язане з передозуванням або, частіше, з гіпергідратацією.

Затримку рідини слід контролювати шляхом моніторингу маси тіла пацієнта, а також визначення концентрації натрію у плазмі крові або осмоляльності плазми.

Перед початком лікування слід упевнитися у відсутності тяжкої дисфункції сечового міхура та обструкції вихідного отвору сечового міхура.

Підвищений ризик гіпонатріємії спостерігається у дітей, пацієнтів літнього віку та пацієнтів з низькою концентрацією натрію у сироватці крові. Лікування десмопресином необхідно припинити або ретельно скоригувати дозу у разі розвитку гострих інтеркурентних захворювань, які можуть призвести до рідинного та/або електролітного дисбалансу, таких як: системні інфекції, пропасниця, гастроентерит.

Мінірин, спрей назальний, слід застосовувати з обережністю:

- пацієнтам з ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску;
- при станах, що характеризуються рідинним та/або електролітним дисбалансом;
- пацієнтам з ризиком розвитку тромбозів.

Застережні заходи для запобігання гіпонатріємії, у т. ч. обмеження вживання рідини та регулярне визначення концентрації натрію у сироватці крові, слід проводити у таких випадках:

- супутнє застосування препаратів, які можуть спричинити СНАДГ, наприклад трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, хлорпромазину, карбамазепіну та деяких антидіабетичних препаратів класу сульфонілсечовини (зокрема хлорпропаміду);
- одночасне лікування нестероїдними протизапальними препаратами.

Протягом післяреєстраційного періоду надходили декілька повідомлень про розвиток тяжкої гіпонатріємії, пов'язаної з наявністю десмопресину у назальному спреї, що застосовувався для лікування нецукрового діабету центрального генезу.

Мінірин, спрей назальний, слід застосовувати з обережністю хворим на муковісцидоз.

Для попередження гіпергідратації необхідно підтримувати водний баланс.

Консервант бензалконію хлорид, який міститься у препараті, може спричинити набряк слизової оболонки носа, особливо при тривалому застосуванні. Якщо є підозра на таку реакцію (при хронічній закладеності носа), пацієнта слід перевести на назальну форму препарату без консерванта. Якщо такі препарати недоступні, слід розглянути можливість застосування препарату в іншій лікарській формі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дослідження застосування назальної форми десмопресину у період вагітності або період годування груддю не виявили жодних ознак негативних наслідків для матері або дитини. Мінірин, спрей назальний, можна застосовувати протягом вагітності для замісної терапії дефіциту антидіуретичного гормону.

Вагітність.

Опубліковані дані дослідження невеликої кількості вагітних жінок з нецукровим діабетом ($n = 53$) та вагітних жінок з геморагічними ускладненнями ($n = 216$) не виявили побічної дії десмопресину на перебіг вагітності та на здоров'я плода або новонародженої дитини. На сьогодні інші відповідні епідеміологічні дані відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямої або опосередкованої несприятливої дії на перебіг вагітності, розвиток ембріона і плода, пологи або післяпологовий розвиток.

Вагітним жінкам слід призначати десмопресин з обережністю.

Дослідження репродуктивної функції на тваринах не виявили клінічно релевантної дії на тварин та їхнє потомство. Аналіз моделей людського плацентарного котиледону *in vitro* показав, що при застосуванні десмопресину у терапевтичній концентрації, що відповідає рекомендованій дозі, трансплацентарного перенесення десмопресину не відбувається.

Період годування груддю.

Результат аналізу грудного молока матерів, які приймали високі дози десмопресину (300 мкг інтраназально), свідчить, що кількість десмопресину, яка може передаватися немовляті, значно менша за ту, яка необхідна для впливу на діурез.

Лише дуже мала кількість Мінірину, спрею назального, проникає у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Мінірин, спрей назальний, не впливає або має дуже незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати інтраназально.

Перед застосуванням слід очистити ніс. Вставити назальний аплікатор точно усередину ніздрі та натиснути 1 раз. 1 впорскування забезпечує дозу 10 мкг.

Якщо необхідне введення більшої дози, потрібно вводити препарат в іншу ніздрю. При впорскуванні слід спокійно дихати через ніс. Після застосування потрібно надіти на аплікатор захисний ковпачок.

Нецукровий діабет та посттравматичні поліурія та полідипсія центрального генезу

Дозу слід підбирати індивідуально. Середня добова доза для дітей становить 10 мкг, для дорослих – 10–20 мкг. Неможливо ввести дозу десмопресину менше 10 мкг за допомогою Мінірину, спрею назального.

Якщо спостерігаються ознаки затримки рідини та/або гіпонатріємії, слід тимчасово припинити лікування та скоригувати дозу.

Інтраназальне введення (добову дозу ділити на 1-2 разові дози)		
Групи пацієнтів	Добова доза (мкг)	Кількість введень
Дорослі	10–20 мкг	1–2 впорскування
Діти віком від 1 року	10 мкг	1 впорскування

До початку лікування лікар повинен визначити об'єм сечовипускання та осмоляльність сечі для титрування оптимальної дози. У разі неефективності лікування дозу слід збільшити. Лікування має бути орієнтоване на два параметри: адекватну тривалість сну та адекватний водний баланс.

Експрес-тест для визначення концентраційної здатності нирок та для диференційної діагностики нецукрового діабету

Інтраназальне введення		
Групи пацієнтів	Добова доза (мкг)	Кількість введень
Дорослі	1 × 40 мкг	4 впорскування
Діти віком від 1 року	1 × 20 мкг	2 впорскування
Діти віком до 1 року	1 × 10 мкг	1 впорскування

Експрес-тест використовують для диференційної діагностики нецукрового діабету та поліуричного синдрому іншого генезу з метою їх розрізнення, а також для визначення зниженої концентраційної здатності нирок, пов'язаної з інфекцією сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит). Також цей тест можна використовувати для ранньої діагностики

тубулоінтерстиціального ураження, наприклад, спричиненого препаратами літію, анальгетиками, хіміотерапевтичними препаратами та імуносупресорами.

Перед початком тесту слід визначити осмоляльність сечі. Після введення десмопресину брати 2 проби сечі (бажано через 2 та 4 години). Сечу, отриману протягом першої години, слід зібрати окремо та вилити. Осмоляльність визначати в обох пробах сечі. Для визначення концентраційної здатності нирок найбільше отримане значення осмоляльності порівняти зі значенням перед дослідженням або з референтним значенням, що відповідає віку пацієнта (для дорослих 800–1000 мОсм/кг). Низькі значення, відсутність збільшення або невелике збільшення осмоляльності сечі вказують на порушення концентраційної здатності нирок. У разі якщо осмоляльність сечі значно підвищується, а об'єм сечі значно зменшується, це означає, що поліурія пов'язана з нецукровим діабетом центрального генезу.

Діти.

Застосовувати дітям під наглядом дорослих з метою контролю дози препарату.

Тест на концентраційну здатність нирок у дітей віком до 1 року виконувати винятково в умовах стаціонару і з подальшим спостереженням.

Передозування.

Передозування Мінірину, спрею назального, призводить до подовження тривалості дії з підвищеним ризиком затримки рідини та гіпонатріємії.

Симптоми передозування можуть виникати у таких випадках:

- занадто висока застосована доза;
- вживання надто великої кількості рідини під час або невдовзі після застосування десмопресину;
- наявність особливих умов для всмоктування при інтраназальному введенні.

Передозування проявляється такими симптомами, як збільшення маси тіла (затримка рідини), головний біль, нудота, помірна гіпертензія, тахікардія, припливи, у тяжких випадках – гіпергідратація та судом.

У дітей передозування можливе через недостатньо ретельний підбір дози.

У разі передозування, залежно від ступеня тяжкості, слід зменшити дозу, збільшити інтервал між окремими прийомами або припинити застосування препарату. Наявність набряку мозку потребує негайної госпіталізації пацієнта у відділення реанімації. Судоми у дітей також потребують негайного інтенсивного лікування. Специфічного антидоту до десмопресину не існує. Якщо є показання для діуретичної терапії, можливе застосування салуретиків, наприклад фуросеміду.

Побічні реакції.

Найбільш серйозною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням десмопресину, є гіпонатріємія, що може спричиняти головний біль, нудоту, блювання, зниження концентрації натрію у сироватці крові, збільшення маси тіла, загальне нездужання, біль у животі, м'язові судороги, запаморочення, сплутаність свідомості, зниження свідомості та у тяжких випадках – судороги та кому.

Більшість інших явищ були класифіковані як несерйозні.

Найбільш частими зареєстрованими побічними реакціями протягом лікування були закладеність носа (27 %), висока температура тіла (15 %) та риніт (12 %). Іншими поширеними побічними реакціями були головний біль (9 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (7 %), біль у животі (5 %). У ході клінічних досліджень анафілактичних реакцій не спостерігалось, але були отримані поодинокі спонтанні повідомлення про ці реакції.

Побічні реакції, що зареєстровані у ході клінічних досліджень Мінірину спрею назального за участю дітей та дорослих, які отримували зазначений препарат для лікування нецукрового діабету центрального генезу (НДЦГ), первинного нічного енурезу та для тестування концентраційної здатності нирок, зазначені за частотою виникнення. Також наведені реакції, про які повідомлялося у період післяреєстраційного застосування при усіх показаннях. Реакції, які спостерігалися тільки у післяреєстраційний період або при застосуванні інших лікарських форм десмопресину, зазначені як «Частота невідома».

Побічні реакції розподілені за частотою таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідко ($< 1/10000$), частота невідома.

З боку імунної системи: частота невідома – алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування: нечасто – гіпонатріємія; частота невідома – зневоднення***.

З боку психіки: часто – безсоння, афективна лабільність**, кошмари**, знервованість**, агресивність**; частота невідома – стан сплутаної свідомості*.

З боку нервової системи: часто – головний біль; поодинокі – набряк головного мозку, гіпонатріємічні судороги; частота невідома – судороги*, кома*, запаморочення*, сонливість.

З боку серцево-судинної системи: частота невідома – артеріальна гіпертензія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часто – закладеність носа, риніт; часто – носова кровотеча, інфекція верхніх дихальних шляхів**; частота невідома – задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – гастроентерит, нудота, блювання, біль у животі; частота невідома – діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – алергічні реакції, реакції гіперчутливості (свербіж, екзантема, гарячка, бронхоспазм, анафілаксія); частота невідома – висипання, кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: частота невідома – м'язові спазми*.

Загальні порушення і порушення у місці введення: рідко – алергічні реакції, реакції

гіперчутливості (свербіж, екзантема, лихоманка, бронхоспазм, анафілаксія); частота невідома – підвищена стомлюваність*, периферичний набряк*, біль у грудній клітці, озноб.

Дослідження: дуже часто – підвищена температура тіла**; частота невідома – збільшення маси тіла*.

*Зареєстровано у зв'язку з гіпонатріємією.

**Зареєстровано головним чином у дітей та підлітків.

***Зареєстровано при застосуванні для лікування НДЦГ.

Огляд деяких побічних реакцій

Найбільш серйозною побічною реакцією при застосуванні десмопресину є гіпонатріємія, зареєстрована з показником частоти виникнення «нечасто».

Серцево-судинні розлади

У зв'язку зі збільшенням реабсорбції рідини може зростати артеріальний тиск, а в деяких випадках може розвинути артеріальна гіпертензія. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця можлива поява нападів стенокардії.

Перелічених побічних ефектів, за винятком алергічних реакцій, можна уникнути або позбутися шляхом зниження дози.

Діти.

Гіпонатріємія є оборотним станом, у дітей вона часто спостерігається у зв'язку зі змінами у розпорядку дня, що впливають на вживання води та/або потовиділення.

Інші особливі групи пацієнтів

У дітей, пацієнтів літнього віку та пацієнтів, у яких концентрація натрію у сироватці знаходиться на нижній межі норми, може спостерігатися підвищений ризик гіпонатріємії.

Термін придатності. 3 роки.

Після першого застосування препарат слід зберігати протягом 2 місяців при температурі не вище 25 °С.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Після першого застосування препарат слід зберігати у вертикальному положенні.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі з темного скла (з дозуючим пристроєм, назальним аплікатором та захисним ковпачком); по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вітланд 11, 24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.