

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІНІРИН

(MINIRIN®)

Склад:

діюча речовина: десмопресин;

1 таблетка містить десмопресину ацетат 0,1 мг, що відповідає десмопресину основи 0,089 мг або десмопресину ацетат 0,2 мг, що відповідає десмопресину основи 0,178 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

білі овальні двоопуклі таблетки з насічкою з одного боку та тисненням «0.1» з іншого;

білі круглі двоопуклі таблетки з насічкою з одного боку та тисненням «0.2» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування, окрім статевих гормонів та інсулінів. Гормони задньої частки гіпофіза. Код АТХ H01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить десмопресин – структурний аналог природного гормону гіпофізу – аргінін вазопресину. Різниця між ними полягає у дезамінуванні цистеїну та заміні L-аргініну на D-аргінін. Це призводить до значного збільшення часу дії та повної відсутності пресорного ефекту в клінічно застосовуваних дозах. EC_{50} (напівмаксимальна ефективна концентрація) десмопресина, яка спричиняє антидіуретичний ефект, становить 1,6 пг/мл. Після перорального застосування ефект триває від 6 до 14 годин.

Фармакокінетика.

Повна біодоступність Мінірину, таблеток, становить 0,16 % при 95 % довірчому інтервалі 0,17 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2

годин. Одночасний прийом їжі знижує швидкість та ступінь всмоктування на 40 %.

Розподіл.

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

Біотрансформація.

Метаболізм десмопресину *in vivo* не вивчали. Дослідження мікросомального метаболізму у клітинах печінки людини *in vitro* виявили відсутність будь-яких значущих кількостей десмопресину, метаболізованого системою цитохрому P450.

Таким чином, метаболізм десмопресину у печінці *in vivo* маловірогідний.

Вплив десмопресину на концентрацію у плазмі крові інших препаратів, вірогідно, мінімальний у зв'язку з відсутністю впливу на систему цитохрому P450.

Виділення.

Повний кліренс десмопресину становить 7,6 л/год. Кінцевий час напівжиття десмопресину становить 2,8 години, у здорових добровольців частка препарату, виділеного в незміненому вигляді, становила 52 % (44 %-60 %).

Лінійність/нелінійність.

Відсутні дані щодо нелінійності будь-якого фармакокінетичного параметра десмопресину.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Нецукровий діабет центрального генезу;
- первинний нічний енурез у дітей віком більше 5 років із нормальною концентраційною функцією нирок;
- симптоматичне лікування ніктурії, пов'язаної з нічною поліурією, у дорослих.

Протипоказання.

- Звичайна або психогенна полідипсія (продукування сечі перевищує 40 мл/кг/24 год);
- серцева недостатність або інші стани, що потребують призначення сечогінних препаратів;
- ниркова недостатність від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв);

- гіпонатріємія;
- синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону;
- гіперчутливість до десмопресину або до інших компонентів препарату;
- зловживання алкоголем;
- тяжкий класичний синдром Віллебранда-Юргенса (тип IIb), у пацієнтів з 5 % активністю фактора VIII, антитілами фактора VIII.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування препаратів, здатних спричинити синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, таких як трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, хлорпромазин і карбамазепін, а також деякі антидіабетичні засоби із групи сульфонілсечовини, особливо хлорпропамід, можуть посилювати антидіуретичний ефект препарату і призводити до підвищення ризику затримки рідини і гіпонатріємії.

Одночасне застосування з нестероїдними протизапальними засобами може спричиняти затримку рідини/гіпонатріємію.

При одночасному застосуванні з окситоцином слід взяти до уваги збільшення антидіуретичного ефекту та зниження перфузії матки. Клофібрат, індометацин можуть посилювати антидіуретичний ефект десмопресину, тоді як глібенкламід та солі літію можуть зменшити його.

Одночасне поєднання з лоперамідом може підвищити рівень десмопресину у 3 рази у плазмі крові і збільшити ризик виникнення побічних ефектів (затримки рідини і гіпонатріємії). Незважаючи на те, що подібні дослідження не проводили, існує імовірність того, що інші лікарські препарати, які знижують тонус і моторику гладкої мускулатури кишечника, можуть проявляти подібний ефект.

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.

Одночасне вживання їжі знижує швидкість і ступінь абсорбції Мінірин таблеток на 40 %. Стосовно фармакодинамічних властивостей (утворення або осмоляльності сечі) значущих ефектів не спостерігалось.

Прийом їжі може зменшити інтенсивність та тривалість антидіуретичного ефекту при застосуванні низьких доз Мінірину таблеток.

Особливості застосування.

При прийомі Мінірину, таблетки для лікування нічного енурезу в якості запобіжного заходу слід обмежити вживання рідини за 1 годину до прийому та протягом періоду до

8 годин після прийому препарату Мінірин, обмежуючись об'ємом рідини тільки для тамування спраги. Лікування без одночасного обмеження вживання рідини може призвести до затримки рідини та/або гіпонатріємії з такими симптомами як головний біль, нудота, блювання, збільшення маси тіла та у тяжких випадках – набряк мозку, судоми та кома. Безпека довготривалого застосування препарату для лікування нічного енурезу не встановлювалася.

Неодноразово повідомлялося про набряк мозку та судоми у здорових дітей та дорослих молодих людей, які отримували десмопресин для лікування нічного енурезу. Цей ризик вважається особливо високим протягом першого тижня лікування.

Пацієнти літнього віку (>65 років) і пацієнти з рівнем натрію в сироватці крові на рівні нижньої межі мають підвищений ризик гіпонатріємії.

Тривалість дії препарату збільшується при підвищенні дози, отже, і ризик гіпонатріємії також підвищується. Дозування слід обережно титрувати в сторону підвищення.

Десмопресин слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам з кістозним фіброзом, ішемічною хворобою серця, гіпертензією, схильністю до тромбозу, хронічним захворюванням нирок, прееклампсією, підвищеним внутрішньочерепним тиском або водно-електролітним дисбалансом.

У пацієнтів з гіпертензією та хронічним захворюванням нирок може спостерігатися посилення симптомів, зазначених у розділі «Побічні ефекти». Дуже молодим пацієнтам або пацієнтам літнього віку, або при наявності факторів ризику, які можуть призвести до підвищення внутрішньочерепного тиску, застосовувати Мінірин слід з обережністю, щоб уникнути затримки рідини в організмі.

У разі відсутності одночасного обмеження вживання рідини лікування десмопресином може призвести до затримки рідини в організмі та гіпонатріємії.

Пацієнтів або їхніх батьків (у випадку лікування дітей) слід проінформувати, що необхідно уникати надмірного вживання рідини, і що у випадку появи блювання, діареї, системних інфекцій та пропасниці застосування десмопресину слід припинити до відновлення нормального балансу рідини в організмі.

Для зниження ризику гіпонатріємії або водної інтоксикації особливо важливо обмежити вживання рідини:

- при застосуванні лікарських засобів, відомих як індуктори синдрому недостатньої секреції АДГ (SIADH) (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, хлорпромазин, хлорпропамід і карбамазепін);
- під час супутнього лікування НПЗП.

Під час лікування важливо контролювати масу тіла.

У пацієнтів віком від 65 років слід визначити рівень натрію в сироватці крові до початку лікування та через 3 дні після початку лікування або після кожного підвищення дози. При появі головного болю та/або нудоти лікування слід припинити.

Необхідно виключити або забезпечити відповідне лікування органічних причин поліурії чи підвищеної частоти сечовипускання, або ніктурії, таких як доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), інфекції сечовивідних шляхів, камені або пухлини сечового міхура, розлади сфінктера сечового міхура, полідипсію або неадекватно лікований цукровий діабет. Перед початком терапії десмопресином слід провести лікування будь-якої недостатності надниркової або щитовидної залози.

Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати Мінірин, таблетки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Дослідження фертильності не було проведено.

Вагітність.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю вагітним жінкам та рекомендується контроль артеріального тиску.

Наявні дані в обмеженій кількості вагітних жінок (n=53) з нецукровим діабетом та вагітних жінок (n=54) з хворобою фон Віллебранда свідчать, що десмопресин не має негативного впливу на вагітність або стан здоров'я плоду чи новонародженого. На сьогодні жодних відповідних епідеміологічних даних немає. Дослідження у тварин не вказують на прямий чи опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріону/плода, пологи чи постнатальний розвиток.

Мінірин слід призначати вагітним жінкам тільки після ретельної оцінки переваг та ризиків лікування.

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.

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

Препарат не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами, що слід враховувати водіям та фахівцям, робота яких потребує підвищеної пильності. Необхідно враховувати можливий ризик виникнення запаморочення або сонливості при застосуванні препарату.

Спосіб застосування та дози.

Дозування таблеток десмопресину слід адаптувати індивідуально. Десмопресин завжди слід приймати в один і той же проміжок часу стосовно прийому їжі, оскільки їжа зменшує його абсорбцію.

Якщо після 4 тижнів лікування і коректування дози не спостерігається адекватного клінічного ефекту, продовжувати прийом препарату не рекомендується.

У випадку розвитку симптомів затримки рідини та/або гіпонатріємії (головний біль, набряк, нудота/блювання, збільшення маси тіла і в тяжкому випадку – судоми) лікування слід негайно припинити до повного одужання пацієнта. При поновленні лікування пацієнтам слід ретельніше стежити за обмеженням прийому рідини.

Для дітей рекомендовані дози такі ж, як для дорослої людини.

Нецукровий діабет центрального генезу.

Дозування є індивідуальним, але клінічний досвід показав, що загальна добова доза зазвичай лежить в діапазоні від 0,2 до 1,2 мг. Відповідна початкова доза у дорослих та дітей становить 0,1 мг 3 рази на добу. Цей режим дозування слід регулювати відповідно до реакції пацієнта. Для більшості пацієнтів підтримуюча доза становить від 0,1 мг до 0,2 мг 3 рази на добу.

Первинний нічний енурез.

Рекомендована початкова доза становить 0,2 мг перед сном. Якщо ця доза недостатньо ефективна, доза може бути збільшена до 0,4 мг. Під час лікування необхідно обмежити прийом рідини.

Курс лікування становить 3 місяці. Питання щодо необхідності продовження терапії слід вирішувати після тижневої перерви у прийомі Мінірину.

Ніктурія.

З метою діагностики нічної поліурії слід мати дані про об'єм та частоту сечовипускання у пацієнтів з ніктурією не пізніше 2-х днів до початку терапії. Нічна поліурія – виділення сечі, яке перевищує об'єм сечового міхура або перевищує $\frac{1}{3}$ добового діурезу.

Рекомендована початкова доза становить 0,1 мг на ніч. Якщо ця доза недостатньо ефективна протягом 1 тижня, то дозу збільшують до 0,2 мг і надалі при щотижневому збільшенні до 0,4 мг. Під час лікування необхідно обмежити прийом рідини.

Не рекомендується призначати лікування пацієнтам віком від 65 років. Якщо лікування було призначене, необхідно контролювати рівень натрію у крові перед початком лікування та через три дні після початку лікування або підвищення дози, а також в будь-який момент за призначенням лікаря.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 5 років із нормальною концентраційною функцією нирок для лікування первинного нічного енурезу.

Передозування.

У випадку гострого передозування препаратом Мінірин побічні ефекти можуть посилюватися.

Передозування препарату призводить до подовження тривалості дії з підвищеним ризиком затримки рідини і гіпонатріємії. Хоча лікування гіпонатріємії залежить від конкретного пацієнта, слід випробувати такі загальні рекомендації:

- у випадку безсимптомної гіпонатріємії лікування препаратом слід припинити та обмежити споживання рідини;
- у випадку гіпонатріємії з вираженими симптомами можна додатково призначити інфузії ізотонічного або гіпертонічного розчину хлориду натрію. При набряку мозку слід негайно перевести пацієнта у відділення інтенсивної терапії. Судоми у дітей також вимагають заходів інтенсивної терапії.

Побічні реакції.

Найбільш серйозною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням десмопресину, є гіпонатріємія, що може спричиняти головний біль, болі у животі, нудоту, блювання, збільшення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, а в тяжких випадках – судоми та кому.

У більшості дорослих, які отримували лікування з приводу ніктурії та у яких виявили гіпонатріємію, зниження вмісту натрію у сироватці крові відзначали після 3-х днів прийому препарату. У дорослих ризик гіпонатріємії підвищується зі збільшенням дози десмопресину та є більш вираженим у жінок.

У дорослих найчастішою побічною реакцією протягом лікування був головний біль (12 %). Іншими поширеними побічними реакціями були гіпонатріємія (6 %), запаморочення (3 %), артеріальна гіпертензія (2 %) та шлунково-кишкові розлади (нудота (4 %), блювання (1 %), болі у животі (3 %), діарея (2 %) та запори (1 %)). Менш поширеним виявився вплив на сон/рівень свідомості, а саме: безсоння (0,96 %), сонливість (0,4 %), астенія (0,06 %). Анафілактичні реакції у клінічних дослідженнях не спостерігалися, однак є поодинокі спостереження.

У дітей найчастішою побічною реакцією протягом лікування був головний біль (1 %), рідко відзначалися психічні розлади (схильність до афектів (0,1 %), агресія (0,1 %), тривожність (0,05 %), перепади настрою (0,05 %), кошмари (0,05 %), що зменшилися після закінчення лікування, та шлунково-кишкові розлади (болі у животі (0,65 %), нудота (0,35 %), блювання (0,2 %), діарея (0,15 %)). Анафілактичні реакції у ході клінічних досліджень не спостерігалися, однак є поодинокі прояви.

Дорослі

Нижче зазначені побічні реакції, про які повідомлялося під час клінічних випробувань десмопресину для орального застосування, проведених у дорослих для лікування ніктурії (N=1557) у поєднанні з постмаркетинговими дослідженнями у дорослих з усіма показаннями (включаючи нецукровий діабет центрального генезу). Частоту реакцій, про які повідомляли у постмаркетинговий період, зазначено як «Частота невідома».

Побічні реакції розподілені за частотою таким чином: дуже часто (> 10 %), часто (1-10 %), нечасто (0,1-1 %), поодинокі (0,1-0,01 %), частота невідома.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: часто – гіпонатріємія*; частота невідома – дегідратація**, гіпернатріємія*.

Психічні порушення: нечасто – безсоння; поодинокі – сплутаність свідомості*.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль*; часто – запаморочення*; нечасто – сонливість, парестезії; частота невідома – судомид*, астенія*, кома*.

З боку органів зору: нечасто – порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярні розлади: нечасто – вертиго*.

З боку серця: нечасто – відчуття серцебиття.

Судинні порушення: часто – артеріальна гіпертензія; нечасто – ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота*, біль у животі*, діарея, запор, блювання*; нечасто – диспепсія, (ТВР¹) метеоризм, здуття живота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – пітливість, свербіж, висипання, кропив'янка; поодинокі – алергічний дерматит.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто – м'язові судомиди, міальгія.

З боку нирок і сечовивідної системи: часто – (ТВР¹) симптоми з боку сечового міхура та уретральні симптоми.

Загальні порушення: часто – (ТВР¹) набряки, підвищена втомлюваність; нечасто – дискомфорт*, біль у грудях, грипоподібний стан.

Дослідження: нечасто – підвищення маси тіла*, підвищення рівня печінкових ферментів, гіпокаліємія.

*Гіпонатріємія може спричиняти головний біль, болі у животі, нудоту, блювання, підвищення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, судомиди та кому.

** Тільки при нецукровому діабеті.

¹ Термін високого рівня.

Діти та підлітки

Нижче зазначені побічні реакції, про які повідомлялося під час клінічних випробувань десмопресину для орального застосування у дітей та підлітків для лікування первинного нічного енурезу (N=1923). Частоту реакцій, про які повідомлялося у постмаркетинговий період, зазначено як «Частота невідома».

Побічні реакції розподілені за частотою таким чином: дуже часто (> 10 %), часто (1-10 %), нечасто (0,1-1 %), поодинокі (0,1-0,01 %), частота невідома.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: частота невідома – гіпонатріємія****.

Психічні порушення: нечасто – лабільність настрою**, агресія***; поодинокі – (ТВР¹) симптоми тривожності, кошмари*, зміни настрою*; частота невідома – аномальна поведінка, емоційні порушення, депресія, галюцинації, безсоння.

З боку нервової системи: часто – головний біль; поодинокі – сонливість; частота невідома – порушення уваги, психомоторна гіперактивність, судоми*.

Судинні порушення: поодинокі – артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи: частота невідома – носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – біль у животі, нудота, блювання, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома – висипання, алергічний дерматит, пітливість, кропив'янка.

З боку нирок і сечовивідної системи: нечасто – (ТВР¹) симптоми з боку сечового міхура та уретральні симптоми.

Загальні порушення: нечасто – периферичні набряки, підвищена втомлюваність; поодинокі – підвищена збудливість.

*Гіпонатріємія може спричиняти головний біль, болі у животі, нудоту, блювання, підвищення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, судоми та кому.

** У постмаркетингових дослідженнях спостерігалось однаково часто у дітей та підлітків (<18 років).

*** У постмаркетингових дослідженнях спостерігалось винятково у дітей та підлітків (<18 років).

**** У постмаркетингових дослідженнях первинно спостерігалось у дітей (<12 років).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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