

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІНІРИН МЕЛТ

(MINIRIN MELT)

Склад:

діюча речовина: десмопресин;

1 ліофілізат оральний містить десмопресину ацетату 68 мкг або 136 мкг, або 272 мкг, що еквівалентно десмопресину основи 60 мкг або 120 мкг, або 240 мкг;

допоміжні речовини: желатин, манітол, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Ліофілізат оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат оральний круглої форми, білого кольору з маркуванням у вигляді краплі з одного боку для 60 мкг; з маркуванням у вигляді двох крапель – для 120 мкг; з маркуванням у вигляді трьох крапель – для 240 мкг.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування, окрім статевих гормонів та інсулінів. Гіпоталамічні та гіпофізарні гормони та аналоги. Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та його аналоги. Десмопресин. Код АТХ N01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить десмопресин, синтетичний аналог природного людського L-аргінін-вазопресину. Десмопресин відрізняється будовою молекули – аміногрупа 1-цистеїну видалена, а L-аргінін заміщений стереоізомером D-аргініном.

Ці структурні зміни призводять до втрати вазопресорної дії (значною мірою) та пролонгації антидіуретичного ефекту.

EC₅₀ (напівмаксимальна ефективна концентрація) десмопресина, яка спричиняє антидіуретичний ефект, становить 1,6 пг/мл. Після перорального застосування антидіуретичний ефект спостерігається через 6-14 годин або більше із значною інтер- та інтраіндивідуальною мінливістю.

Фармакокінетика.

Біодоступність десмопресину демонструє інтер- та інтраіндивідуальну мінливість від середнього до високого ступеня. Одночасний прийом їжі зменшує кількість та обсяг абсорбції десмопресину на 40 %.

Середня системна біодоступність десмопресину при сублінгвальному застосуванні, наприклад, препарату Мінірин у дозі 200 або 400, або 800 мкг, становить 0,25 % при 95 % довірливому інтервалі від 0,21 % до 0,31 %.

Максимальна концентрація становила 14, 30 та 65 пг/мл після введення 200, 400 та 800 мкг відповідно.

Максимальний період знаходження у крові становив від 0,5 до 2 годин після введення дози.

Середній геометричний показник періоду напіввиведення становить 2,8 (CV (коефіцієнт варіації) = 24 %) години.

Об'єм розподілу десмопресину після внутрішньовенного введення становить 33 л (0,41 л/кг). Таблиця порівняння таблеток Мінірин та ліофілізату орального Мінірин:

Мінірин (MINIRIN) таблетки	Мінірин (MINIRIN) таблетки	Мінірин (MINIRIN) ліофілізат оральний	Мінірин (MINIRIN) ліофілізат оральний
Десмопресину ацетат	Десмопресину вільна основа	Десмопресину вільна основа	Десмопресину ацетат
0,1 мг	89 мкг	60 мкг	приблизно 67 мкг*
0,2 мг	178 мкг	120 мкг	приблизно 135 мкг*
0,4 мг	356 мкг	240 мкг	приблизно 270 мкг*

*) розраховано з метою порівняння.

Десмопресин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

In vitro аналіз моделі людського котиледону засвідчив відсутність трансплацентарного транспортування десмопресину при застосуванні терапевтичних концентрацій препарату відповідно до рекомендованих доз.

In-vitro препарати мікросом печінки людини продемонстрували відсутність значного метаболізму десмопресину, що свідчить про малоймовірність метаболізму препарату у печінці *in vivo*.

Після внутрішньовенного введення 45 % десмопресину виводиться з сечею протягом 24 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нецукровий діабет центрального генезу;

первинний нічний енурез у пацієнтів (віком від 5 років) після виключення органічних розладів

з боку органів сечовиділення:

- застосування у рамках загальних принципів терапії, наприклад, у випадках неефективності інших немедикаментозних методів лікування або призначення в якості фармакотерапії;
- лікування стану, що спричинений нічною недостатністю АДГ (антидіуретичного гормону);

симптоматичне лікування ніктурії (щонайменше два випадки сечовипускання вночі) у дорослих у поєднанні з нічною поліурією.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до десмопресину або до інших компонентів препарату;
- вроджена або психогенна полідипсія (з об'ємом сечоутворення понад 40 мл/кг/добу), полідипсія у хворих на алкоголізм;
- діагностована або підозрювана серцева недостатність;
- стани, які потребують лікування діуретиками;
- діагностована гіпонатріємія;
- помірна та тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв);
- синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону;
- вік пацієнтів від 65 років, якщо десмопресин застосовувати для лікування ніктурії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Нестероїдні протизапальні препарати можуть спричинити затримку води/гіпонатріємію.

Поєднання з лоперамідом може підвищити рівень десмопресину в 3 рази у плазмі крові і збільшити ризик затримки води/гіпонатріємії. Незважаючи на те, що подібні дослідження не проводились, існує можливість, що інші лікарські препарати, які знижують тонус і моторику гладкої мускулатури кишечника, можуть володіти подібним ефектом.

Взаємодія десмопресину з речовинами, що впливають на печінковий метаболізм, є маловірогідною, оскільки в *in-vitro* дослідженнях мікросом людини не зафіксовано жодних суттєвих ознак метаболізму десмопресину в печінці. *In-vivo* дослідження можливої міжлікарської взаємодії на даний час ще не проводили.

Стандартний раціон харчування з 27 % вмістом жирів суттєво знижує рівень абсорбції

(кількість та тривалість) десмопресину після перорального застосування. При цьому значного впливу на показники фармакодинаміки (продукування сечі або осмолярність) не зареєстровано. Одночасний прийом їжі при застосуванні низьких доз десмопресину може зменшувати інтенсивність і тривалість антидіуретичного ефекту.

При одночасному застосуванні з окситоцином слід прийняти до уваги збільшення антидіуретичного ефекту та зниження перфузії матки.

Клофібрат, індометацин та карбамазепін можуть посилювати антидіуретичний ефект десмопресину, а глібенкламід, навпаки, здатен його знижувати.

Особливості застосування.

Під час лікування первинного нічного енурезу та ніктурії необхідно зменшити прийом рідини щонайменше за 1 годину до застосування і протягом мінімум 8 годин після застосування препарату (до наступного ранку).

Лікування без обмеження вживання рідини може призвести до її затримки та/або гіпонатріємії з або без супутніми симптомами та ознаками (головний біль, нудота/блювання, збільшення маси тіла, а в тяжких випадках – набряк головного мозку, що іноді супроводжується затьмаренням або навіть втратою свідомості). Усі пацієнти та особи, які їх контролюють, мають бути ретельно проінструктовані про необхідність дотримання обмежень у вживанні рідини.

Десмопресин слід застосовувати з обережністю хворим з помірною нирковою недостатністю.

Перед початком лікування необхідно виключити тяжку дисфункцію сечового міхура та обструкцію його вихідного отвору.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькими рівнями натрію в сироватці на рівні нижньої межі мають підвищений ризик гіпонатріємії. Лікування препаратом слід припинити на тлі гострого інфекційного захворювання, яке характеризується водним та/або електролітним дисбалансом (системні інфекції, гарячка, гастроентерит). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску.

Наявність затримки рідини можна визначити шляхом моніторингу маси тіла пацієнта, концентрації натрію у плазмі крові або осмолярності.

Збільшення маси тіла може бути пов'язане з передозуванням препарату або частіше через гіпергідратацію.

Запобіжні заходи з попередження гіпонатріємії, включаючи ретельне дотримання обмежень вживання рідини та більш частий моніторинг натрію в сироватці крові, застосовувати у таких випадках:

- супутній прийом лікарських засобів, що здатні спричинити синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, наприклад, трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, хлорпромазину та карбамазепіну;
- супутнє лікування нестероїдними протизапальними препаратами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

З обережністю призначати у період вагітності. При цьому рекомендовано відстежувати рівень артеріального тиску.

Існують обмежені дані щодо застосування десмопресину у період вагітності (53 вагітні жінки з нецукровим діабетом та 54 вагітні жінки з хворобою Віллебранда).

У дослідженнях на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу препарату, що стосується репродуктивної токсичності.

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

Фертильність

У дослідженнях на щурах не виявлено порушень репродуктивної функції самців і самиць тварин. Відсутні дані впливу десмопресину на фертильність у людей.

Годування груддю

Лише невелика кількість десмопресину проникає в грудне молоко жінок. При застосуванні терапевтичних доз десмопресину не очікується будь-якого впливу на новонароджених/малюків.

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 механізмами, що треба враховувати водіям та фахівцям, робота яких потребує підвищеної пильності.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для сублінгвального застосування.

Мінірин Мелт приймати під язик, де він розчиняється без додавання води. Препарат застосовувати через деякий час після прийому їжі, оскільки прийом їжі може зменшити антидіуретичний ефект при застосуванні невеликих доз десмопресину та його тривалість. Якщо потрібний клінічний ефект не досягається протягом 4 тижнів у результаті адекватного підбору дози, лікування слід призупинити.

При виникненні симптомів затримки рідини та/або гіпонатріємії (головний біль, нудота/

блювання, підвищення маси тіла, у тяжких випадках – виникнення судом) лікування слід призупинити до повного зникнення цих симптомів. При поновленні лікування слід суворо обмежити вживання рідини.

Нецукровий діабет

Дозу підбирати індивідуально. Зазвичай добова доза знаходиться у межах 120-720 мкг. Рекомендована початкова доза для дітей і дорослих становить 60 мкг 3 рази на добу, сублінгвально. У подальшому дозу можна змінювати залежно від реакції на лікування. Для більшості пацієнтів оптимальною підтримуючою дозою є 60-120 мкг 3 рази на добу.

У випадку появи симптомів затримки рідини/гіпонатріємії лікування слід зупинити і провести відповідне коригування дози.

Первинний нічний енурез

Рекомендована початкова доза становить 120 мкг на ніч, сублінгвально. При відсутності ефекту дозу можна збільшити до 240 мкг. Необхідне обмеження вживання рідини. Курс лікування становить 3 місяці. При необхідності продовження лікування потрібна перерва не менш ніж 1 тиждень без прийому препарату.

Ніктурія з нічною поліурією

У пацієнтів з ніктурією з метою діагностики нічної поліурії слід мати дані про об'єм та частоту сечевипускання протягом двох днів до початку терапії. Нічна поліурія – це нічне виділення сечі, яке перевищує об'єм сечового міхура або перевищує $\frac{1}{3}$ добового діурезу. Рекомендована початкова доза – 60 мкг на ніч, сублінгвально. При відсутності ефекту протягом 1-го тижня дозу збільшувати до 120 мкг і в подальшому до 240 мкг при збільшенні дози з частотою не більше 1 разу на тиждень. Необхідне обмеження прийому рідини в нічний час.

Масу тіла пацієнта слід перевіряти протягом декількох днів на початку лікування та після підвищення дози.

Якщо після 1 тижня лікування з відповідним підбором дози не спостерігається задовільного клінічного ефекту, продовжувати прийом препарату не рекомендується.

Пацієнти літнього віку.

Не рекомендується розпочинати терапію пацієнтам літнього віку. Якщо прийнято рішення розпочати терапію десмопресином, у таких пацієнтів рівень сироваткового натрію необхідно визначити перед початком лікування та через три дні після початку лікування або підвищення дози, а також у будь-який момент за призначенням лікаря.

Діти. Застосовувати дітям віком від 5 років для лікування первинного нічного енурезу.

Передозування.

Передозування препарату призводить до подовження тривалості дії з підвищеним ризиком затримки рідини/гіпонатріємії.

Симптоми передозування можуть виникати за таких умов:

- прийом дуже високої дози;
- вживання надлишкової рідини одночасно або невдовзі після застосування десмопресину.

Симптоми передозування: збільшення маси тіла (за рахунок затримки води), головний біль, нудота, і в тяжких випадках водна інтоксикація з судомами, що іноді супроводжується затьмаренням або навіть втратою свідомості.

Зокрема, передозування може виникати у немовлят внаслідок неналежного підбору дози препарату.

Лікування гіпонатріємії індивідуальне. Загальні рекомендації включають припинення застосування десмопресину, обмеження вживання рідин та симптоматичне лікування за необхідністю.

У випадку передозування, залежно від тяжкості стану хворого, необхідно зменшити дозу препарату та збільшити інтервал між прийомом окремих доз. При підозрі на набряк мозку пацієнта слід негайно госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії. Судоми також вимагають застосування інтенсивних заходів лікування. Специфічний антидот десмопресина відсутній. У разі необхідності діурезу можна застосувати салуретик, наприклад, фуросемід, під контролем рівнів сироваткових електролітів.

Побічні реакції.

Найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними з застосуванням десмопресину, є гіпонатріємія, яка може спричинити головний біль, біль у животі, нудоту, блювання, підвищення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне недомагання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, а в тяжких випадках – судоми, набряк головного мозку, що іноді супроводжується затьмаренням або навіть втратою свідомості, та кому. Це, зокрема, стосується маленьких дітей віком до 1 року та осіб літнього віку залежно від загального стану їхнього здоров'я.

У більшості дорослих, які отримували лікування з приводу ніктурії та виявили гіпонатріємію, зниження вмісту натрію в сироватці крові відзначали після трьох днів прийому препарату. У дорослих ризик гіпонатріємії підвищується зі збільшенням дози десмопресину та більш виражений 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 поширеними виявився вплив на сон/рівень свідомості, а саме – безсоння (0,96 %), сонливість (0,4 %) або астенія (0,06 %). Анафілактичні реакції в клінічних дослідженнях не були помічені, однак є спонтанні повідомлення.

У дітей найчастішою побічною реакцією протягом лікування був головний біль (1 %), менш поширеними були психічні розлади (схильність до афектів (0,1 %), агресія (0,1 %), тривожність (0,05 %), перепади настрою (0,05 %), кошмари (0,05 %), які зменшилися після припинення лікування, та шлунково-кишкові розлади (болі у животі (0,65 %), нудота (0,35 %), блювання (0,2 %) та діарея (0,15 %). Анафілактичні реакції в клінічних дослідженнях не були помічені,

однак є спонтанні повідомлення.

Дорослі

Дані засновані на частоті побічних реакцій, що виникали в клінічних дослідженнях перорального застосування десмопресину серед дорослих пацієнтів з метою лікування ніктурії (N=1557), у поєднанні з результатами досвіду післяреєстраційного застосування препарату у дорослих осіб для всіх показань (включаючи нецукровий діабет центрального генезу). Частоту реакцій, про які повідомляли лише в післяреєстраційному періоді, 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 обміну речовин та харчування: 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 – судоми*, астенія**, кома*;

З боку органів зору: нечасто – порушення зору;

З боку органів слуху та вестибулярні розлади: нечасто – запаморочення*;

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 судоми, 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, біль у животі, нудоту, блювання, збільшення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, а в тяжких випадках – судоми та кому.

**** Тільки при нецукровому діабеті центрального генезу.**

¹ Термін високого рівня.

-

Діти

Дані засновані на частоті побічних реакцій, що виникали в клінічних дослідженнях перорального застосування десмопресину серед дітей з метою лікування первинного нічного енурезу (N=1923). Частоту реакцій, про які повідомлялося лише у післяреєстраційному періоді, 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 обміну речовин та харчування: 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, судомид*;

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 – алергічний дерматит, висипання, 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, біль у животі, нудоту, блювання, підвищення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, непритомність, а в тяжких випадках – судомид та кому.

**** У період післяреєстраційного застосування спостерігалось однаково часто у дітей різних вікових груп (<18 років).**

***** У період післяреєстраційного застосування спостерігалось винятково у дітей (<18 років).**

****** У період післяреєстраційного застосування спостерігалось переважно у дітей (<12 років).**

¹ Термін високого рівня.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в сухому місці в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 ліофілізатів у блістері; по 1, 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Каталент Ю.К. Свіндон Зідіс Лімітед, Великобританія/Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, UK.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія/Ferring International Center SA, Switzerland.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Франкланд Роуд, Блегроув Свіндон Вільтшайр SN5 8PU, Великобританія/Frankland Road, Blagrove Swindon Wiltshire SN5 8RU, UK.

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан- Пре, Швейцарія/Chemin de la Vergognausaz 50, 1162, St-Prex, Switzerland.

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МИНИРИН МЕЛТ

(MINIRIN MELT)

Состав:

действующее вещество: десмопрессин;

1 лиофилизат оральный содержит десмопрессина ацетата 68 мкг или 136 мкг, или 272 мкг, что эквивалентно десмопрессину основания 60 мкг или 120 мкг, или 240 мкг;

вспомогательные вещества: желатин, маннитол, кислота лимонная безводная.

Лекарственная форма. Лиофилизат оральный.

Основные физико-химические свойства: лиофилизат оральный круглой формы, белого цвета с маркировкой в виде капли с одной стороны для 60 мкг; с маркировкой в виде двух капель – для 120 мкг; с маркировкой в виде трех капель – для 240 мкг.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты гормонов для системного применения, кроме половых гормонов и инсулинов. Гипоталамические и гипофизарные гормоны и аналоги. Гормоны задней доли гипофиза. Вазопрессин и его аналоги. Десмопрессин. Код АТХ N01B A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Препарат содержит десмопрессин, синтетический аналог природного человеческого L-аргинин-вазопрессина. Десмопрессин отличается строением молекулы – аминогруппа 1-цистеина удалена, а L-аргинин замещен стереоизомером D-аргинином.

Эти структурные изменения приводят к потере вазопрессорного действия (в значительной мере) и пролонгации антидиуретического эффекта.

ЕС₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация) десмопрессина, которая вызывает антидиуретический эффект, составляет 1,6 пг/мл. После перорального приема антидиуретический эффект наблюдается через 6-14 часов или более со значительной интер- и интраиндивидуальной изменчивостью.

Фармакокинетика.

Биодоступность десмопрессина демонстрирует интер- и интраиндивидуальную изменчивость от средней до высокой степени. Одновременный прием пищи уменьшает количество и объем абсорбции десмопрессина на 40 %.

Средняя системная биодоступность десмопрессина при сублингвальном применении, например, препарата Минирин в дозе 200 или 400, или 800 мкг, составляет 0,25 % при 95 % доверительном интервале от 0,21 % до 0,31 %.

Максимальная концентрация составляла 14, 30 и 65 пг/мл после введения 200, 400 и 800 мкг

соответственно.

Максимальный период нахождения в крови составлял от 0,5 до 2 часов после введения дозы.

Средний геометрический показатель периода полувыведения составляет 2,8 (CV (коэффициент вариации) = 24 %) часа.

Объем распределения десмопрессина после внутривенного введения составляет 33 л (0,41 л/кг).

Таблица сравнения таблеток Минирин и лиофилизата орального Минирин:

Минирин (MINIRIN) таблетки	Минирин (MINIRIN) таблетки	Минирин (MINIRIN) лиофилизат оральный	Минирин (MINIRIN) лиофилизат оральный
Десмопрессина ацетат	Десмопрессина свободное основание	Десмопрессина свободное основание	Десмопрессина ацетат
0,1 мг	89 мкг	60 мкг	примерно 67 мкг*
0,2 мг	178 мкг	120 мкг	примерно 135 мкг*
0,4 мг	356 мкг	240 мкг	примерно 270 мкг*

*) Рассчитан с целью сравнения.

Десмопрессин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

In vitro анализ модели человеческого котиледона показал отсутствие трансплацентарной транспортировки десмопрессина при применении терапевтических концентраций препарата в соответствии с рекомендованными дозами.

In-vitro препараты микросом печени человека показали отсутствие значительного метаболизма десмопрессина, что свидетельствует о маловероятности метаболизма препарата в печени *in vivo*.

После внутривенного введения 45 % десмопрессина выводится с мочой в течение 24 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

Несахарный диабет центрального генеза;

первичный ночной энурез у пациентов (с 5 лет) после исключения органических расстройств со стороны органов мочевыделительной системы:

- применение в рамках общих принципов терапии, например, в случаях неэффективности других немедикаментозных методов лечения или назначения в качестве фармакотерапии;

- лечение состояния, вызванного ночной недостаточностью АДГ (антидиуретического гормона);

симптоматическое лечение никтурии (не менее двух случаях мочеиспускание ночью) у взрослых в сочетании с ночной полиурией.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к десмопрессину или к другим компонентам препарата;
- врожденная или психогенная полидипсия (с объемом мочеобразования более 40 мл/кг/сутки), полидипсия у больных алкоголизмом;
- диагностированная или подозреваемая сердечная недостаточность;
- состояния, которые требуют лечения диуретиками;
- диагностированная гипонатриемия;
- умеренная и тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин);
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона;
- возраст пациентов от 65 лет, если десмопрессин применять для лечения никтурии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Применение препаратов, способных вызывать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, хлорпромазин и карбамазепин, индометацин, а также некоторые антидиабетические средства из группы сульфонилмочевины, особенно хлорпропамид, могут усиливать антидиуретический эффект препарата и приводить к повышению риска задержки жидкости и гипонатриемии.

Нестероидные противовоспалительные средства могут вызвать задержку жидкости/гипонатриемию.

Совместное применение с лоперамидом может повысить уровень десмопрессина в 3 раза в плазме крови и увеличить риск задержки жидкости/гипонатриемии. Несмотря на то, что подобные исследования не проводились, существует возможность, что другие лекарственные препараты, которые снижают тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, могут обладать подобным эффектом.

Взаимодействие десмопрессина с веществами, которые влияют на печеночный метаболизм, маловероятно, поскольку в *in-vitro* исследованиях микросом человека не зафиксировано никаких существенных признаков метаболизма десмопрессина в печени. *In-vivo* исследования возможного межлекарственного взаимодействия на данное время еще не проводили.

Стандартный рацион питания с 27 % содержанием жиров существенно снижает уровень абсорбции (количество и продолжительность) десмопрессина после перорального применения. При этом значительного влияния на показатели фармакодинамики (выработка мочи или осмолярность) не зарегистрировано.

Одновременный прием пищи при применении низких доз десмопрессина может уменьшать интенсивность и продолжительность антидиуретического эффекта.

При одновременном применении с окситоцином следует принять во внимание повышение антидиуретического эффекта и снижение перфузии матки.

Клофибрат, индометацин и карбамазепин могут усиливать антидиуретический эффект десмопрессина, а глибенкламид, наоборот, способен его снижать.

Особенности применения.

Во время лечения первичного ночного энуреза и никтурии необходимо уменьшить прием жидкости минимум за 1 час до применения и в течение минимум 8 часов после применения препарата (до следующего утра).

Лечение без ограничения приема жидкости может привести к ее задержки и/или гипонатриемии с или без сопутствующими симптомами и признаками (головная боль, тошнота/рвота, увеличение массы тела, а в тяжелых случаях – отек головного мозга, что иногда сопровождается помрачением или даже потерей сознания). Все пациенты и лица, которые их контролируют, должны быть тщательно проинструктированы о необходимости соблюдения ограничений в употреблении жидкости.

Десмопрессин следует применять с осторожностью больным с умеренной почечной недостаточностью.

Перед началом лечения необходимо исключить тяжелую дисфункцию мочевого пузыря и обструкцию его выходного отверстия.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкими уровнями натрия в сыворотке на уровне нижней границы имеют повышенный риск гипонатриемии. Лечение препаратом следует прекратить на фоне острого интеркуррентного заболевания, которое характеризуется водным и/или электролитным дисбалансом (системные инфекции, лихорадка, гастроэнтерит). Препарат следует применять с осторожностью пациентам с риском повышения внутричерепного давления.

Наличие задержки жидкости можно определить путем мониторинга массы тела пациента, концентрации натрия в плазме крови или осмоляльности.

Увеличение массы тела может быть связано с передозировкой препарата или чаще из-за гипергидратации.

Меры предосторожности по предупреждению гипонатриемии, включая тщательное соблюдение ограничений употребления жидкости и более частый мониторинг натрия в сыворотке крови, применять в таких случаях:

- одновременный прием лекарственных средств, способных вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, например, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, хлорпромазина и карбамазепина;
- сопутствующее лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

С осторожностью назначать в период беременности. При этом рекомендуется отслеживать уровень артериального давления.

Существуют ограниченные данные по применению десмопрессина в период беременности (53 беременные женщины с несхарным диабетом и 54 беременные женщины с болезнью Виллебранда).

В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного воздействия препарата, что касается репродуктивной токсичности.

Минирин следует назначать беременным женщинам только после тщательной оценки преимуществ и рисков лечения.

Фертильность

В исследованиях на крысах не выявлено нарушений репродуктивной функции самцов и самок животных. Отсутствуют данные влияния десмопрессина на фертильность у людей.

Кормление грудью

Только небольшое количество десмопрессина проникает в грудное молоко женщин. При применении в терапевтических дозах десмопрессина не ожидается какого-либо влияния на новорожденных/детей.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, это следует учитывать водителям и специалистам, работа которых требует повышенной бдительности.

Способ применения и дозы.

Препарат предназначен для сублингвального применения.

Минирин Мелт принимать под язык, где препарат растворяется без добавления воды. Препарат применять через некоторое время после приема пищи, пища может снизить антидиуретический эффект при применении небольших доз десмопрессина и его длительность. Если необходимый клинический эффект не достигается в течение 4 недель в результате адекватного подбора дозы, лечение следует прекратить.

При появлении симптомов задержки жидкости и/или гипонатриемии (головная боль, тошнота/рвота, повышение массы тела, в тяжелых случаях – возникновение судорог) лечение должно быть приостановлено до полного исчезновения этих симптомов. При возобновлении лечения следует строго ограничить потребление жидкости.

Несхарный диабет

Дозу подбирать индивидуально. Обычно суточная доза находится в пределах 120-720 мкг. Рекомендованная начальная доза для детей и взрослых составляет 60 мкг 3 раза в сутки,

сублингвально. В дальнейшем дозу можно менять в зависимости от реакции на лечение. Для большинства пациентов оптимальной поддерживающей дозой является 60-120 мкг 3 раза в сутки.

В случае появления симптомов задержки жидкости/гипонатриемии лечение следует прекратить и провести соответствующую корректировку дозы.

Первичный ночной энурез

Рекомендованная начальная доза составляет 120 мкг на ночь, сублингвально. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 240 мкг. Необходимо ограничение потребления жидкости. Курс лечения составляет 3 месяца. При необходимости продолжения лечения следует сделать перерыв не менее 1 недели без приема препарата.

Никтурия с ночной полиурией

У пациентов с никтурией с целью диагностики ночной полиурии следует иметь данные об объеме и частоте мочеиспускания в течение двух дней до начала терапии. Ночная полиурия – это ночное выделение мочи, которое превышает объем мочевого пузыря или превышает $\frac{1}{3}$ суточного диуреза. Рекомендованная начальная доза – 60 мкг на ночь, сублингвально. При отсутствии эффекта в течение 1-й недели дозу увеличивать до 120 мкг и в дальнейшем до 240 мкг при увеличении дозы с частотой не более 1 раз в неделю. Необходимо ограничение потребления жидкости в ночное время.

Массу тела пациента следует проверять в течение нескольких дней в начале лечения и после повышения дозы.

Если после 1 недели лечения с соответствующим подбором дозы не наблюдается удовлетворительного клинического эффекта, продолжать прием препарата не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста.

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов пожилого возраста. Если принято решение начать терапию десмопрессином, у таких пациентов необходимо определить уровень сывороточного натрия перед началом лечения и через 3 дня после начала лечения или увеличения дозы, а также в любой момент на усмотрение врача.

Дети. Применять детям с 5 лет для лечения первичного ночного энуреза.

Передозировка.

Передозировка препарата приводит к увеличению длительности действия с повышенным риском задержки жидкости/гипонатриемии.

Симптомы передозировки могут возникать при следующих условиях:

- прием очень высокой дозы;

- применение избыточной жидкости одновременно или вскоре после применения десмопрессина.

Симптомы передозировки: увеличение массы тела (за счет задержки воды), головная боль, тошнота, и в тяжелых случаях водная интоксикация с судорогами, которая иногда сопровождается помрачением или даже потерей сознания.

В частности, передозировка может возникать у младенцев вследствие ненадлежащего подбора дозы препарата.

Лечение гипонатриемии индивидуальное. Общие рекомендации включают прерывание лечения десмопрессином, ограничение употребления жидкостей и симптоматическое лечение при необходимости.

В случае передозировки, в зависимости от тяжести состояния больного, необходимо уменьшить дозу препарата и увеличить интервал между приемом отдельных доз. При подозрении на отек мозга пациента следует немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии. Судороги также требуют применения интенсивных мер лечения. Специфический антидот десмопрессина отсутствует. При необходимости диуреза можно применить салуретик, например, фуросемид, под контролем уровня сывороточных электролитов.

Побочные реакции.

Наиболее серьезными побочными реакциями, связанными с применением десмопрессина, является гипонатриемия, которая может вызывать головную боль, боли в животе, тошноту, рвоту, повышение массы тела, головокружение, спутанность сознания, общее недомогание, ухудшение памяти, вертиго, обморок, а в тяжелых случаях – судороги, отек мозга, что иногда сопровождается помрачением или даже потерей сознания, и кому. Это, в частности, касается маленьких детей до 1 года и лиц пожилого возраста в зависимости от общего состояния их здоровья.

У большинства взрослых, которые получали лечение по поводу никтурии и обнаружили гипонатриемию, снижение содержания натрия в сыворотке крови отмечалось после трех дней приема препарата. У взрослых риск гипонатриемии повышается с увеличением дозы десмопрессина и более выражен у женщин.

У взрослых наиболее частой побочной реакцией в течение лечения была головная боль (12 %). Другими распространенными побочными реакциями были гипонатриемия (6 %), головокружение (3 %), артериальная гипертензия (2 %) и желудочно-кишечные расстройства (тошнота (4 %), рвота (1 %), боли в животе (3 %), диарея (2 %) и запоры (1 %). Менее распространенными оказались влияние на сон/уровень сознания, а именно – бессонница (0,96 %), сонливость (0,4 %) или астения (0,06 %). Анафилактические реакции в клинических исследованиях не были замечены, однако есть спонтанные сообщения.

У детей наиболее частой побочной реакцией в течение лечения была головная боль (1 %), редко отмечались психические расстройства (склонность к аффектам (0,1 %), агрессия (0,1 %), тревожность (0,05 %), перепады настроения (0,05 %), кошмары (0,05 %), которые уменьшились после окончания лечения, и желудочно-кишечные расстройства (боли в животе (0,65 %), тошнота (0,35 %), рвота (0,2 %), диарея (0,15 %)). Анафилактические реакции в клинических исследованиях не были замечены, однако есть спонтанные сообщения.

Взрослые

Данные основаны на частоте побочных реакций, которые возникали в клинических исследованиях перорального применения десмопрессина среди взрослых пациентов с целью лечения никтурии (N=1557), в сочетании с результатами опыта пострегистрационного применения препарата у взрослых для всех показаний (включая несахарный диабет центрального генеза). Частоту реакций, о которых сообщали только в пострегистрационный период, указано как «Частота неизвестна».

Побочные реакции распределены по частоте таким образом: очень часто (> 10 %), часто (1-10 %), нечасто (0,1-1 %), единичные (0,1-0,01 %), частота неизвестна.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические реакции;

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипонатриемия*; частота неизвестна – дегидратация**, гипернатриемия**;

Психические нарушения: нечасто – бессонница; единичные – спутанность сознания*;

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль*; часто – головокружение*; нечасто – сонливость, парестезии; частота неизвестна – судороги*, астения**, кома*;

Со стороны органов зрения: нечасто – нарушение зрения;

Со стороны органов слуха и вестибулярные нарушения: нечасто – головокружение*;

Со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения;

Сосудистые нарушения: часто – артериальная гипертензия; нечасто – ортостатическая гипотензия;

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота*, боль в животе*, диарея, запор, рвота*; нечасто – диспепсия, (ТБУ¹) метеоризм, вздутие живота;

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – потливость, зуд, высыпания, крапивница; единичные – аллергический дерматит;

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – мышечные судороги, миалгия;

Со стороны почек и мочевыводящей системы: часто – (ТБУ¹) симптомы со стороны мочевого пузыря и уретральные симптомы;

Общие нарушения: часто – (ТБУ¹) отеки, повышенная утомляемость; нечасто – дискомфорт*, боль в груди, гриппоподобное состояние;

Исследования: нечасто – повышение массы тела*, повышение уровня печеночных ферментов, гипокалиемия.

*Гипонатриемия может вызывать головную боль, боли в животе, тошноту, рвоту, повышение массы тела, головокружение, спутанность сознания, общее недомогание, ухудшение памяти, вертиго, обморок, а в тяжелых случаях – судороги и кому.

**** Только при несахарном диабете.**

¹Термин высокого уровня.

-

Дети

Данные основаны на частоте побочных реакций, которые возникали в клинических исследованиях перорального применения десмопрессина детям с целью лечения первичного ночного энуреза (N=1923). Частоту реакций, о которых сообщалось только в пострегистрационный период, указано как «Частота неизвестна».

Побочные реакции распределены по частоте таким образом: очень часто (> 10 %), часто (1-10 %), нечасто (0,1-1 %), единичные (0,1-0,01 %), частота неизвестна.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические реакции;

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – гипонатриемия*;

Психические нарушения: нечасто – лабильность настроения**, агрессия***; единичные – (ТБУ¹) симптомы тревожности, кошмары*, колебания настроения****; частота неизвестна – аномальное поведение, эмоциональные нарушения, депрессия, галлюцинации, бессонница;

Со стороны нервной системы: часто – головная боль*; единичные – сонливость; частота неизвестна – нарушение внимания, психомоторная гиперактивность, судороги*;

Сосудистые нарушения: единичные – артериальная гипертензия;

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – носовое кровотечение;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – боль у животе*, тошнота*, рвота*, диарея;

Со стороны кожи и подкожной ткани: частота неизвестна – аллергический дерматит, сыпь, потливость, крапивница;

Со стороны почек и мочевыводящей системы: нечасто – (ТБУ¹) симптомы со стороны мочевого пузыря и уретральные симптомы;

Общие нарушения: нечасто – периферические отеки, повышенная утомляемость; единичные – повышенная возбудимость.

*Гипонатриемия может вызывать головную боль, боли в животе, тошноту, рвоту, повышение массы тела, головокружение, спутанность сознания, общее недомогание, ухудшение памяти, вертиго, обморок, а в тяжелых случаях – судороги и кому.

** В период пострегистрационного применения наблюдали одинаково часто у детей разных возрастных групп (<18 лет).

*** В период пострегистрационного применения наблюдали исключительно у детей (<18 лет).

**** В период пострегистрационного применения наблюдали преимущественно у детей (<12 лет).

¹Термин высокого уровня.

Срок годности. 4 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом месте в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 лиофилизатов в блистере; по 1, 3 или 10 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Каталент Ю.К. Свиндон Зидис Лимитед, Великобритания/Catalent U.K. Swindon Zydis Limited, UK.

Ферринг Интернешнл Сентер СА, Швейцария/Ferring International Center SA, Switzerland.

Ферринг ГмбХ, Германия/Ferring GmbH, Germany.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Франклэнд Роуд, Блегроув Свиндон Вилтшайе SN5 8PY, Великобритания/Frankland Road, Blagrove Swindon Wiltshire SN5 8RU, UK.

Чемин де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцария/Chemin de la Vergognausaz 50, 1162, St-Prex, Switzerland.

Витланд 11, 24109 Киль, Германия/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.