

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

МІНІРИН (MINIRIN®)

Склад:

діюча речовина: 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.

Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування. Гормони задньої доли гіпофізу. Код АТС Н01В А02.

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.

Спосіб застосування та дози.

Оптимальну дозу Мінірину підбирають індивідуально. Препарат застосовують одночасно з прийомом їжі. *Нецукровий діабет центрального генезу.*

Початкова доза для дорослих та дітей віком від 5 років – по 0,1 мг або 0,2 мг десмопресину 3 рази на добу. Потім дозу підбирають залежно від реакції організму. Добова доза варіює від 0,2 до 1,2 мг десмопресину на добу. Для більшості пацієнтів оптимальним є прийом по 0,1-0,2 мг десмопресину 3 рази на добу. У випадку затримки рідини (гіпонатріємії) слід припинити лікування і відрегулювати дозування.

Первинний нічний енурез.

Дозування для дорослих та дітей віком від 5 років становить 0,2 мг десмопресину перед сном. У випадку недостатнього ефекту дозу можна збільшити 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 сечевипускання у пацієнтів з ніктурією не пізніше 2-х днів до початку терапії. Нічна поліурія - виділення сечі, яке перевищує об'єм сечового міхура або перевищує 1/3 добового діурезу.

Початкова доза становить 0,1 мг десмопресину 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.

Не рекомендується призначати лікування пацієнтам літнього віку (віком від 65 років). Якщо лікування було призначене, необхідно контролювати рівень натрію у крові перед початком лікування, через 3 прийоми препарату і після збільшення дози.

У випадку розвитку симптомів затримки рідини та/або гіпонатріємії (головний біль, 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.

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

Побічні реакції.

Найбільш серйозною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням десмопресину, є гіпонатріємія, що може спричинити головний біль, болі у животі, нудоту, блювання, збільшення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, вертиго, 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.

Можливі набряк мозку, гарячка; у пацієнтів з ішемічною хворобою серця можлива поява нападів стенокардії.

У дорослих найбільш частою 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 найбільш частою побічною реакцією протягом лікування був головний біль (1 %), рідко відзначалися психічні розлади (скхильність 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.

Огляд побічних реакцій подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Побічні реакції у дорослих

| Класифікація за системами органів | Дуже часто (> 10 %) | Часто (1-10 %) | Нечасто (0,1-1 %) | Дуже рідко (0,1-0,01 %) | Невідомі |
|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Порушення з боку імунної системи | | | | | Анафілактична реакція |
| Порушення з боку метаболізму | | Гіпонатріємія* | | | Дегідратація**, гіпернатріємія** |
| Психічні порушення | | | Безсоння | Сплутаність свідомості* | |
| Порушення з боку нервової системи | Головний біль* | Запаморочення* | Сонливість, парестезії | | Судоми*, астенія*, кома* |
| Порушення з боку органів зору | | | Порушення зору | | |
| Порушення з боку органів слуху та вестибулярні розлади | | | Вертиго* | | |
| Порушення з боку серця | | | Відчуття серцебиття | | |
| Судинні порушення | | Артеріальна гіпертензія | Ортостатична гіпотензія | | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---------------------|--|
| <i>Порушення з боку дихальної системи</i> | | | Задишка | | |
| <i>Порушення з боку травного тракту</i> | | Нудота*, біль у животі*, діарея, запор, блювання* | Диспепсія, метеоризм, здуття живота | | |
| <i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i> | | | Пітливість, свербіж, висипання, кропив'янка | Алергічний дерматит | |
| <i>Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i> | | | М'язові судоми, міалгія | | |
| <i>Порушення з боку нирок і сечовивідної системи</i> | | Міхурові та уретральні симптоми | | | |
| <i>Загальні порушення</i> | | Набряки, підвищена втомлюваність | Дискомфорт*, біль у грудях, грипоподібний стан | | |
| <i>Дослідження</i> | | | Збільшення 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, а в тяжких випадках – судоми та кому.

** Тільки при нецукровому діабеті.

Таблиця 2

Побічні реакції у дітей

| Класифікація за системами органів | Дуже часто (> 10 %) | Часто (1-10 %) | Нечасто (0,1-1 %) | Дуже рідко (0,1-0,01 %) | Невідомі |
|---|---------------------|----------------|-----------------------------------|--|--|
| <i>Порушення з боку імунної системи</i> | | | | | Анафілактична реакція |
| <i>Порушення з боку метаболізму</i> | | | | | Гіпонатріємія**** |
| <i>Психічні порушення</i> | | | Лабільність настрою**, агресія*** | Симптоми тривожності, кошмари*, коливання настрою* | Аномальна поведінка, емоційні порушення, депресія, галюцинації, безсоння |

| | | | | | |
|---|--|---------------|---|-----------------------|--|
| Порушення з боку нервової системи | | Головний біль | | Сонливість | Порушення уваги, психомоторна гіперактивність, судоми* |
| Порушення з боку серцево-судинної системи | | | Артеріальна гіпертензія | | |
| Порушення з боку дихальної системи | | | | | Носова кровотеча |
| Порушення з боку травного тракту | | | Нудота*, біль у животі*, діарея, блювання* | | |
| Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини | | | | | Алергічний дерматит, п'ітливість, висипання, кропив'янка |
| Порушення з боку нирок і сечовивідної системи | | | Міхурові та уретральні симптоми | | |
| Загальні порушення | | | Периферичні набряки, підвищена в томлюваність | Підвищена збудливість | |

* Гіпонатріємія може спричиняти головний біль, біль у животі, нудоту, блювання, збільшення маси тіла, запаморочення, сплутаність свідомості, загальне нездужання, погіршення пам'яті, а в тяжких випадках – судоми та кому.

** У ході постмаркетингових досліджень спостерігалася однаково часто у дітей різних вікових груп (< 18 років).

*** У ході постмаркетингових досліджень спостерігалася винятково у дітей (< 18 років).

**** У ході постмаркетингових досліджень первинно спостерігалася у дітей (< 12 років).

Передозування.

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

Лікування: необхідно перервати лікування препаратом, обмежити вживання рідини, симптоматичне лікування при необхідності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

З обережністю призначають у період вагітності лише у тому випадку, коли очікувана користь від застосування для майбутньої матері перевищує потенційний ризик для плода.

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.

Діти.

Застосовують дітям віком від 5 років із нормальною концентраційною функцією нирок для лікування первинного нічного енурезу та нецукрового діабету центрального генезу.

Особливості застосування.

Обов'язковим є обмеження до мінімуму прийому рідини за 1 годину до застосування і протягом

8 годин після застосування препарату пацієнтам при первинному нічному енурезі та ніктурії. Лікування без супутнього зниження вживання рідини може призвести до її затримки та/або гіпонатріємії з або без супутніх симптомів та ознак (головний біль, нудота, блювання, збільшення маси тіла, а в тяжких випадках – судоми). Усіх пацієнтів та осіб, які їх контролюють, слід ретельно проінструктувати про необхідність дотримання водного режиму.

У складі препарату міститься лактоза. Не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

Слід оцінити наявність дисфункції сечового міхура і обструкції протоків перед початком лікування. Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькими рівнями натрію у сироватці крові мають підвищений ризик гіпонатріємії.

Лікування препаратом слід припинити на тлі гострого інтеркурентного захворювання, що характеризується водним та/або електролітним дисбалансом (системні інфекції, гарячка, гастроентерит). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з водним та/або електролітним дисбалансом. З обережністю застосовують пацієнтам з ризиком розвитку тромбозів.

Перед лікуванням слід переконатися у згоді пацієнта обмежувати вживання рідини. Слід попередити пацієнтів про необхідність уникати перевантаження рідиною (у тому числі при занятті плаванням) та припинити прийом десмопресину на тлі блювання та діареї, поки баланс рідини не відновиться. Ризик виникнення судом, спричинених гіпонатріємією, може бути зведений до мінімуму за умов підтримання рекомендованої стартової дози та виключення супутнього застосування препаратів, які підвищують секрецію вазопресину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

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 підсилювати 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 проводилися, існує ймовірність того, що інші лікарські препарати, які знижують тонус і моторику гладкої мускулатури кишечника, можуть виявляти подібний ефект.

Прийом їжі може знизити інтенсивність та тривалість антидіуретичного ефекту при застосуванні низьких доз препарату.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить десмопресин – структурний аналог природного гормону гіпофізу - аргінін вазопресину. Різниця між ними полягає в дезамінуванні цистеїну та заміні L-аргініну на D-аргінін. Це призводить до значного збільшення часу дії. 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 вивчався. 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 параметру десмопресину.

Фармацевтичні характеристики.

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.

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

Феррінг ГмбХ, Німеччина/ Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження.

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

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина/ Wittland 11, Postfach 21 45, D-24109 Kiel, Germany.