

Склад

діюча речовина: десмопресин;

1 ліофілізат оральний містить десмопресину ацетату 136 мкг що еквівалентно десмопресину основи 120 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 двох крапель – для 120 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 Н01В А02.

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 Мінірін 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 Мінірін та ліофілізату орального Мінірін:

Мінірін (MINIRIN) таблетки	Мінірін (MINIRIN) таблетки	Мінірін (MINIRIN) ліофілізат оральний	Мінірін (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 малоїмовірність метаболізму препарату у печінці in vivo.

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

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 інтеркурентного 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 осмоляльності.

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.

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.

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.

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 судомою, 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 ґенезу). 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, 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 – 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 – судоми 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 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Каталент Ю.К. Свіндон Зідіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Франкленд Роуд, Блегроув Свіндон Вілтшайє SN5 8PY, Великобританія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).