

Состав

действующее вещество: десмопрессин;

1 лиофилизат оральный содержит десмопрессина ацетата 136 мкг, что эквивалентно десмопрессину основания 120 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 двух капель – для 120 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 Н01В А02.

Фармакодинамика

Препарат содержит десмопрессин, синтетический аналог природного человеческого L-аргинин-вазопрессина. Десмопрессин отличается строением молекулы – аминокетидина 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.

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 случаев 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

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 несахарным 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.

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.

Несахарный 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 десмопрессинном, 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, (ТВУ1) 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 – (ТВУ1) симптомы со стороны мочевого пузыря и уретральные симптомы;

Общие нарушения: часто – (ТВУ1) 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.

(1) Термин 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 – (ТВУ1) 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 – (ТВУ1) 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).

(1) Термин 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 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Каталент Ю.К. Свиндон Зидис Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Франкленд Роуд, Блегроув Свиндон Вилтшайе SN5 8PY, Великобритания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).