1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Minirin Melt 60 microgrammes lyophilisat oral
Minirin Melt 120 microgrammes lyophilisat oral
Minirin Melt 240 microgrammes lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Minirin Melt 60 microgrammes : chaque dose de lyophilisat oral contient 60 microgrammes de desmopressine (base libre), sous forme d'acétate de desmopressine.
Minirin Melt 120 microgrammes : chaque dose de lyophilisat oral contient 120 microgrammes de desmopressine (base libre), sous forme d'acétate de desmopressine.
Minirin Melt 240 microgrammes : chaque dose de lyophilisat oral contient 240 microgrammes de desmopressine (base libre), sous forme d'acétate de desmopressine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral.

Minirin Melt 60 microgrammes
Lyophilisat oral blanc, rond, portant d'un côté une figure en forme d'une seule goutte.

Minirin Melt 120 microgrammes
Lyophilisat oral blanc, rond, portant d'un côté une figure en forme de deux gouttes.

Minirin Melt 240 microgrammes
Lyophilisat oral blanc, rond, portant d'un côté une figure en forme de trois gouttes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Minirin Melt est indiqué dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire à partir de l'âge de 5 ans : traitement symptomatique après exclusion de toute pathologie organique sous-jacente.

Sur base des données actuellement disponibles, différents types d'énurésie peuvent être distinguées.

Minirin Melt est principalement indiqué chez les patients énurétiques présentant un profil de concentration d'urine de 24 heures anormal (type I) : la diurèse nocturne est supérieure à la capacité vésicale pour cet âge, calculée selon la formule [(âge + 2) x 30 ml] et confirmée par le volume vésical réellement mesuré. Cette formule est utilisée jusqu'à l'âge de 14 ans, après quoi il est supposé que la capacité vésicale maximale a été atteinte.

- Pour déterminer la diurèse nocturne, l'urine est recueillie en quatre portions nocturnes égales. À cette fin, il est proposé aux parents de réveiller l'enfant quatre fois au cours d'une même nuit et de le faire uriner. Par exemple, si l'enfant se couche à 20 heures, il est réveillé à 23.00 heures, 02.00 heures, 05.00 heures et 08.00 heures. L'urine est à chaque fois recueillie dans un récipient gradué afin de mesurer le volume.
- Pour mesurer le volume vésical, on laisse le patient boire autant que possible pendant une journée et on lui demande d'attendre aussi longtemps que possible avant d'uriner, le volume urinaire étant mesuré à chaque fois à l'aide d'un récipient gradué.

S'il apparaît que le volume urinaire nocturne est supérieur à la capacité vésicale pour cet âge et au volume vésical maximal, il est probable qu'il s'agisse d'un trouble du rythme nycthéméral de la diurèse.

Un traitement par Minirin Melt est également instauré en cas d'énurésie idiopathique, dite de type cognitif (type IV), où tous les examens de dépistage sont normaux mais où il existe un retard de la maturation cognitive et du contrôle de la vessie. Dans ce type d'énurésie, l'entraînement cognitif est le traitement de premier choix :

- schéma d'hydratation et de miction fixe pendant la journée,
- stimulation positive,
- méthode du calendrier,
- apprentissage de la continence urinaire nocturne,
- alarme dès que l'enfant ne mouille plus son lit deux à trois nuits par semaine.

Si les résultats sont insuffisants ou si les progrès sont trop lents, Minirin Melt peut être utilisé comme traitement adjuvant dans ce type d'énurésie.

Les types d'énurésie décrits ci-dessus (types I et IV) répondent bien à Minirin Melt, tandis que chez les patients présentant un trouble de la fonction vésicale ou une énurésie psychologique primaire (rare) – les dits types II et III – un traitement spécifiquement axé sur ce type d'énurésie est indiqué.

Tous les trois mois de traitement, il faut évaluer la nécessité de poursuivre le traitement. Pour cela, en fonction de la posologie, on peut réduire progressivement la thérapie et vérifier si l'énurésie réapparaît. Néanmoins, une minorité de patients nécessitent un traitement de plus longue durée et/ou restent, en raison de leur propre constitution physiologique, dépendants du traitement par Minirin Melt.

Minirin Melt est indiqué dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale et sensible à la vasopressine, et dans le traitement du syndrome de polyurie/polydipsie survenant après une intervention chirurgicale dans la zone hypophysaire.

Minirin Melt est indiqué dans le traitement symptomatique de la nycturie incommodante chez les adultes, associée à une polyurie nocturne, c.-à-d. en cas de production nocturne d'urine qui dépasse la capacité de la vessie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Généralités

Mode d'administration : Minirin Melt est placé sous la langue, où il se dissout sans eau.

Effet de la nourriture : L'apport de nourriture peut réduire l'intensité et la durée de l'effet antidiurétique à faibles doses de desmopressine (voir rubrique 4.5).

En cas de signes ou de symptômes de rétention de liquide et/ou d'hyponatrémie (maux de tête, nausées/vomissements, prise de poids et, dans les cas graves, convulsions), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit complètement rétabli. Si le traitement est repris, une restriction de liquide stricte doit être appliquée (voir rubrique 4.4).

Si un effet clinique suffisant n'est pas obtenu dans les quatre semaines suivant le titrage de la dose modifiée, le médicament doit être arrêté.

Indications spécifiques

Posologie

Énurésie nocturne primaire
La dose initiale recommandée est de 120 microgrammes au moment du coucher, administrée par voie sublinguale. Si cette dose n'est pas suffisamment efficace, elle peut être augmentée à 240 microgrammes par voie sublinguale. La restriction de liquide doit être respectée. Minirin Melt est indiqué pour une durée de traitement jusqu'à trois mois.

On maintient le traitement jusqu'à trois mois.
À intervalles réguliers (au moins tous les trois mois), on vérifie s'il est nécessaire de poursuivre le traitement. Pour cela, on réduit progressivement le traitement (par exemple, si la posologie est de 240 microgrammes/jour, on traite d'abord pendant une semaine avec 120 microgrammes/jour, et ensuite avec 60 microgrammes/jour, avant d'arrêter le traitement pendant au moins une semaine) et on vérifie si l'énurésie réapparaît. Le schéma de réduction de la dose est laissé à l'appréciation du médecin en fonction du cas et de la réponse obtenue.
Néanmoins, une minorité de patients nécessitent un traitement de plus longue durée et/ou restent, en raison de leur propre constitution physiologique, dépendants de ce médicament.
Il est conseillé de ne pas trop boire le soir avant la prise du médicament (voir rubrique 4.4).

Diabète insipide d'origine centrale
La posologie doit être adapté individuellement, mais la dose quotidienne totale administrée par voie sublinguale varie entre 120 microgrammes et 720 microgrammes. Chez les adultes, une dose initiale adéquate est de 60 microgrammes trois fois par jour, administrée par voie sublinguale. Cette dose doit être adaptée individuellement en fonction de la réponse du patient. Chez la majorité des patients, la dose d'entretien est de 60 à 120 microgrammes trois fois par jour, administrée par voie sublinguale.

Nycturie
Chez les patients atteints de nycturie, une fiche de fréquence/volume doit être utilisée pour poser le diagnostic de polyurie nocturne au moins deux jours avant le début du traitement.
Une production nocturne d'urine dépassant la capacité fonctionnelle de la vessie ou un tiers de la production de 24 heures est considérée comme une polyurie nocturne.

La dose initiale recommandée est de 60 microgrammes au moment du coucher, administrée par voie sublinguale. Si cette dose ne semble pas suffisamment efficace après une semaine, elle peut être augmentée à 120 microgrammes, puis à 240 microgrammes, en adaptant la dose par palier hebdomadaire. La restriction de liquide doit être respectée.

Populations spécifiques

Patients âgés
Il n'est pas recommandé d'initier un traitement chez les patients âgés (> 65 ans). Si le médecin décide qu'il faut instaurer un traitement par desmopressine chez ces patients, il faut mesurer le taux de sodium sérique avant le début du traitement, trois jours après le début du traitement ou après toute augmentation de la posologie, et à d'autres moments du traitement lorsque le médecin traitant l'estime nécessaire.

Patients souffrant de troubles rénaux
Voir rubrique 4.3.

Patients souffrant de troubles hépatiques
Voir rubrique 4.5.

Population pédiatrique
Minirin Melt est indiqué pour le traitement du diabète insipide d'origine centrale et de l'énurésie nocturne primaire chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 18 ans (voir rubrique 5.2 et "Indications spécifiques" dans la rubrique 4.2 ci-dessus). Les doses recommandées sont les mêmes que pour les adultes.

Mode d'administration

Voie sublinguale.

4.3 Contre-indications

- Polydipsie normale et psychogène (entraînant une production d'urine > 40 ml/kg/24 h).
- Insuffisance cardiaque connue ou suspectée et autres circonstances nécessitant un traitement par diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min).
- Hyponatrémie connue.
- SIADH (syndrome de sécrétion excessive d'ADH).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Lorsqe Minirin Melt est utilisé dans les indications d'énurésie nocturne primaire et de nycturie, l'apport de liquide doit être limité au minimum à partir de 1 heure avant jusqu'à 8 heures après l'administration. Un traitement sans restriction simultanée de l'apport de liquide peut entraîner une rétention de liquide et/ou à une hyponatrémie avec ou sans signes d'alarme ou symptômes (maux de tête, nausées/vomissements, prise de poids et, dans les cas graves, convulsions).

En cas de prise de poids progressive, de diminution du taux de sodium sérique à < 130 mmol/l ou de diminution de l'osmolalité plasmatique à < 270 mosmol/kg de poids corporel, l'apport de liquide doit être limité de manière drastique et l'administration de Minirin Melt doit être arrêtée.

Tous les patients et, le cas échéant, leurs prestataires de soins de santé doivent être étroitement informés de l'importance d'une restriction de liquide stricte.

Précautions d'emploi

Avant de démarrer le traitement, il faut vérifier l'existence d'un dysfonctionnement vésical sévère et d'une obstruction des voies urinaires.

Les patients âgés et les patients présentant un taux de sodium sérique dans l'intervalle inférieur des valeurs normales peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie.

Le traitement par desmopressine doit être interrompu en cas de maladies intercurrentes aiguës se caractérisant par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastroentérite).
Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque de pression intracrânienne accrue.

La desmopressine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant des maladies caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique.

Dans les situations suivantes, des précautions doivent être prises afin de prévenir une hyponatrémie, dont un contrôle soigneux de la restriction de liquide et un contrôle plus fréquent du taux de sodium sérique :

- patients âgés,
- traitement simultané par des médicaments connus pour induire un SIADH, tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine (voir rubrique 4.5),
- traitement simultané par AINS,
- patients en phase postopératoire recevant un liquide intraveineux hypotonique,
- patients ayant des antécédents de cirrhose hépatique, de syndrome néphrotique, d'insuffisance surrénale et d'hypothyroïdie.

Les patients atteints d'hypertension doivent être traités avec prudence et la tension artérielle doit être contrôlée, même s'il est improbable que la desmopressine exerce un effet presseur à la posologie prescrite.

Le diabète insipide peut parfois présenter un caractère transitoire (syndrome de polyurie/polydipsie survenant après un traumatisme ou une intervention chirurgicale). Le traitement doit dès lors être étroitement surveillé.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'administration de desmopressine doit être suivie attentivement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments connus pour induire un SIADH (syndrome de sécrétion excessive d'ADH), tels que les antidépresseurs tricycliques, l'oxcarbazépine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine, ainsi que certains antidiabétiques du groupe des sulfonylurées, en particulier le chlorpropamide, peuvent avoir un effet antidiurétique additif et augmenter le risque de rétention de liquide (voir rubrique 4.4).
Il faut tenir compte du fait que dans ces cas, la posologie doit probablement être adaptée.

Les AINS peuvent provoquer une rétention de liquide/hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Un traitement simultané par lopéramide peut tripler la concentration plasmatique de desmopressine, ce qui peut entraîner à une augmentation du risque de rétention de liquide/d'hyponatrémie.
Bien que non étudiés, d'autres médicaments qui ralentissent le transit intestinal, peuvent avoir le même effet.

Il est improbable que la desmopressine présente une interaction avec les médicaments agissant sur le métabolisme hépatique, puisque les études in vitro effectuées avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit aucun métabolisme significatif hépatique. On n'a cependant pas encore réalisé aucune étude in vivo formelle.

Un repas standardisé contenant 27% de graisses a induit une réduction significative de l'absorption de Minirin comprimés (degré et importance). Aucun effet significatif n'a été observé concernant la pharmacodynamique (production d'urine ou osmolalité). L'apport de nourriture peut réduire l'intensité et la durée de l'effet antidiurétique à faibles doses orales de Minirin comprimés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'un nombre limité (n = 53) de grossesses chez les femmes atteintes de diabète insipide qui ont reçu la desmopressine, ainsi que les données d'un nombre limité (n = 54) de grossesses exposées chez les femmes atteintes de la maladie de von Willebrand, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la grossesse ou la santé du fœtus/nouveau-né. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.
La prudence est de rigueur lorsque Minirin Melt est prescrit à des femmes enceintes.

Allaitement

Les résultats d'analyses de lait provenant de mères qui allaitaient et qui recevaient des doses élevées de desmopressine (300 microgrammes par voie intranasale), démontrent que les quantités de desmopressine qui seraient transmises à l'enfant sont nettement plus faibles que les quantités nécessaires pour influencer la diurèse.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée. L'analyse in vitro de modèles de cotylédons humains a montré qu'il n'y a pas de transport transplacentaire de la desmopressine lorsqu'elle est administrée à une concentration thérapeutique correspondant à la dose recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Minirin Melt n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie qui peut entraîner des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une prise de poids, des étourdissements, de la confusion, un malaise, des troubles de la mémoire, des vertiges, des chutes et, dans les cas graves, des convulsions et un coma. La majorité des adultes traités pour nycturie et qui ont développé l'hyponatrémie, ont montré de faibles taux de sodium sériques après trois jours de traitement. Chez les adultes, le risque d'hyponatrémie augmente avec les doses

augmentant de desmopressine et s'avère plus prononcé chez les femmes.

Chez les adultes, des maux de tête (12%) était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement. Les autres effets indésirables fréquents étaient l'hyponatrémie (6%), les étourdissements (3%), l'hypertension (2%) et les affections gastro-intestinales (nausées (4%), vomissements (1%), douleurs abdominales (3%), diarrhées (2%) et constipation (1%)). Moins fréquent, il y a une influence sur les habitudes de sommeil/le niveau de conscience qui se manifeste par exemple par de l'insomnie (0,96%), de la somnolence (0,4%) ou de l'asthénie (0,06%). Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais des rapports spontanés ont été reçus.

Chez les enfants, les maux de tête (1%) ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement. Les troubles mentaux (labilité émotionnelle (0,1%), agressivité (0,1%), anxiété (0,05%), sautes d'humeur (0,05%), cauchemars (0,05%)) étaient moins fréquents et diminuaient habituellement après l'arrêt du traitement, et les affections gastro-intestinales (douleurs abdominales (0,65%), nausées (0,35%), vomissements (0,2%) et diarrhées (0,15%)). Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais des rapports spontanés ont été reçus.

Résumé des effets indésirables dans le tableau

Adultes
Sur la base de la fréquence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques effectués chez les adultes avec la desmopressine orale pour le traitement de la nycturie (n = 1557), et sur la base de la fréquence des effets indésirables rapportés dans la période de post-commercialisation pour toutes les indications chez les adultes (y compris le diabète insipide d'origine centrale). Les effets indésirables observés uniquement dans la période de post-commercialisation ont été ajoutés dans la colonne "Fréquence indéterminée".

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire					réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyponatrémie*			déshydratation**, hypernatrémie**
Affections psychiatriques			insomnie	état de confusion*	
Affections du système nerveux	maux de tête*	étourdissements*	somnolence, paresthésie		convulsions*, asthénie**, coma*
Affections oculaires			troubles de la vue		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges*		
Affections cardiaques			palpitations		
Affections vasculaires		hypertension	hypotension orthostatique		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée		
Affections gastro-intestinales		nausées*, douleurs abdominales*, diarrhées, constipation, vomissements*	dyspepsie, flatulences, sensation de ballonnement et gonflements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			sueurs, prurit, éruption cutanée, urticaire	dermatite allergique	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			spasmes musculaires, myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires		symptômes vésicaux et urétraux			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème, fatique	malaise*, douleurs thoraciques, état grippal		
Investigations			prise de poids*, augmentation des enzymes hépatiques, hypokaliémie		

* L'hyponatrémie peut provoquer des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une prise de poids, des étourdissements, de la confusion, un malaise, des troubles de la mémoire, des vertiges, des chutes et, dans les cas graves, des convulsions et un coma.

** Observé uniquement pour l'indication de DIC.

Enfants et adolescents

Sur la base de la fréquence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques effectués chez les enfants et les adolescents avec la

desmopressine orale pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire (n = 1923). Les effets indésirables observés uniquement dans la période de post-commercialisation ont été ajoutés dans la colonne "Fréquence indéterminée".

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections du système immunitaire					réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition					hyponatrémie*
Affections psychiatriques			labilité émotionelle**, agression***	symptômes d'anxiété, cauchemars*, sautes d'humeur****	comportement anormal, troubles émotionnels, dépression, hallucinations, insomnie
Affections du système nerveux		maux de tête*		somnolence	troubles de l'attention, hyperactivité psychomotrice, convulsions*
Affections vasculaires				hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					épistaxis
Affections gastro-intestinales			douleurs abdominales*, nausées*, vomissements*, diarrhées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					dermatite allergique, éruption cutanée, sueurs, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires			symptômes vésicaux et urétraux		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			œdème périphérique, fatigue	irritabilité	

* L'hyponatrémie peut provoquer des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une prise de poids, des étourdissements, de la confusion, un malaise, des troubles de la mémoire, des vertiges, des chutes et, dans les cas graves, des convulsions et un coma.
** Dans la période de post-commercialisation, même fréquence de rapport chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).
*** Dans la période de post-commercialisation, presque exclusivement rapporté chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).
**** Dans la période de post-commercialisation, principalement rapporté chez les enfants (< 12 ans).

Description des effets indésirables sélectionnés

L'effet indésirable le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie qui peut entraîner des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une prise de poids, des étourdissements, de la confusion, un malaise, des troubles de la mémoire, des vertiges, des chutes et, dans les cas graves, des convulsions et un coma. La cause de l'hyponatrémie potentielle est l'effet antidiurétique attendu. L'hyponatrémie est réversible et survient fréquemment chez les enfants en combinaison avec des changements dans les habitudes quotidiennes qui affectent l'apport hydrique et/ou la transpiration. Chez les sujets adultes traités pour la nycturie qui ont développé de faibles taux de sodium sériques, la majorité a montré ces taux faibles au cours des premiers jours de traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Chez tant des adultes que des enfants, une attention particulière doit être accordée aux précautions mentionnées à la rubrique 4.4.

Autres populations spécifiques
Les patients âgés et les patients présentant un taux de sodium sérique dans l'intervalle inférieur des valeurs normales peuvent présenter un risque accru de développer une hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be)
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage par Minirin Melt induit une durée d'action prolongée, s'accompagnant d'un risque accru de rétention de liquide et d'hyponatrémie.

Bien que le traitement de l'hyponatrémie doive être adapté individuellement en fonction du patient, les recommandations générales suivantes peuvent être faites. L'hyponatrémie se traite en arrêtant le traitement par desmopressine et, si nécessaire, en imposant une restriction de liquide et en instaurant un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vasopressine et analogues.
Code ATC : H01B A02.

Minirin Melt contient de la 1-désamino-8-D-arginine vasopressine (DDAVP), un analogue de structure synthétique de l'arginine vasopressine, une hormone naturelle de l'hypophyse postérieure chez l'homme. Elle se distingue de l'hormone naturelle par l'élimination du groupe amino de la cystéine, tandis que l'arginine lévogyre en position 8 est remplacée par l'isomère dextrogyre. Ces modifications structurelles font disparaître l'activité presseur tout en maintenant l'activité antidiurétique aux doses utilisées cliniquement. En outre, la durée d'action de l'activité antidiurétique est considérablement prolongée.

Cette activité antidiurétique consiste donc, comme dans le cas de la vasopressine naturelle, à rendre les cellules des tubes collecteurs plus perméables à l'eau, ce qui augmente la réabsorption et réduit la diurèse.

Les essais cliniques réalisés avec des Minirin comprimés dans le traitement de la nycturie ont révélé ce qui suit :

- Chez 39% des patients traités par desmopressine, on a obtenu une réduction d'au moins 50% du nombre moyen des mictions nocturnes ($p < 0,0001$), contre 5% ayant reçu un placebo.
- Le nombre moyen de mictions par nuit diminuait de 44% avec la desmopressine, contre 15% avec le placebo ($p < 0,0001$).
- La durée moyenne de la première phase de sommeil non perturbée s'allongeait de 64% avec la desmopressine, contre 20% avec le placebo ($p < 0,0001$).
- La durée moyenne de la première phase de sommeil non perturbée s'allongeait de 2 heures avec la desmopressine, contre 31 minutes avec le placebo ($p < 0,0001$).

Effet du traitement par une dose orale individuelle de desmopressine de 0,1 à 0,4 mg pendant trois semaines, par rapport au placebo (des données mises en commun) :

	DESMOPRESSINE		**PLACEBO**		**Signification statistique par rapport au placebo**
Variable	Valeur initiale moyenne	Valeur moyenne pendant trois semaines de traitement	Valeur initiale moyenne	Valeur moyenne pendant trois semaines de traitement	
Nombre de mictions nocturnes	2,97 (0,84)	1,68 (0,86)	3,03 (1,10)	2,54 (1,05)	$p < 0,0001$
Diurèse nocturne (ml/min)	1,51 (0,55)	0,87 (0,34)	1,55 (0,57)	1,44 (0,57)	$p < 0,0001$
Durée de la première phase de sommeil non perturbée (min)	152 (51)	270 (95)	147 (54)	178 (70)	$p < 0,0001$

8% des patients ont arrêté le traitement pendant la phase de titration de la dose de desmopressine en raison d'effets indésirables, et 2% pendant la phase suivante réalisée en double aveugle (0,63% avec la desmopressine et 1,45% avec le placebo).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue globale moyenne de la desmopressine, administrée par voie sublinguale sous forme de Minirin Melt à des doses de 200, 400 et 800 microgrammes, est de 0,25% avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,21% et 0,31%. La C_{max} était respectivement de 14, 30 et 65 pg/ml après l'administration de 200, 400 et 800 microgrammes. Ces valeurs maximales s'observaient 0,5 à 2 heures après l'administration. La desmopressine présente une variabilité modérée à élevée de sa biodisponibilité, à la fois inter- et intra-individuelle.

L'utilisation simultanée de nourriture n'a pas été étudiée pour Minirin Melt, mais pour des Minirin comprimés, elle a réduit la vitesse et le degré d'absorption de 40%.

Tableau : corrélation entre les Minirin comprimés et Minirin Melt

Minirin comprimés		**Minirin Melt**	
acétate de desmopressine	desmopressine (base libre)	desmopressine (base libre)	acétate de desmopressine
0,1 mg	89 microgrammes	60 microgrammes	environ 67 microgrammes*
0,2 mg	178 microgrammes	120 microgrammes	environ 135 microgrammes*
0,4 mg	356 microgrammes	240 microgrammes	environ 270 microgrammes*

* Calculé en vue d'une comparaison.

Distribution

La distribution de la desmopressine est décrite au mieux selon un modèle de distribution à deux compartiments, avec un volume de distribution de 0,3 – 0,5 l/kg lors de la phase d'élimination.
La desmopressine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le métabolisme in vivo de la desmopressine n'a pas été étudié. Des études in vitro du métabolisme effectuées chez des microsomes hépatiques humains, réalisées avec la desmopressine, n'ont montré aucun métabolisme significatif hépatique par le système de cytochromes P450. Dès lors, il est improbable qu'il y ait du métabolisme hépatique in vivo par le système de cytochromes P450 chez l'homme. L'effet de la desmopressine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments est probablement minime parce que le métabolisme des médicaments par le système de cytochromes P450 n'est pas inhibé par la desmopressine.

Élimination

La clairance totale de la desmopressine est calculée à 7,6 l/h. La demi-vie terminale de la desmopressine est estimée à 2,8 heures. Chez les sujets sains, la fraction excrétée sous forme inchangée était de 52% (44% – 60%).

Linéarité/non-linéarité

Il n'y a pas d'indices de non-linéarité dans aucun des paramètres pharmacocinétiques de la desmopressine.

Populations spécifiques

Troubles rénaux
L'ASC et la demi-vie ont augmenté en fonction du degré de gravité du trouble rénal. La desmopressine est contre-indiquée chez les patients souffrant de troubles rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

Troubles hépatiques
Aucune étude n'a été réalisée.

Enfants
La pharmacocinétique de population des Minirin comprimés a été étudiée chez les enfants atteints d'ENP et aucune différence significative n'a été observée avec les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la desmopressine parce qu'elle est étroitement liée à l'hormone peptidique naturelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine, mannitol (E421), acide citrique anhydre.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

48 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes aluminium/aluminium avec 10 doses de lyophilisat oral par plaquette.
Emballage contenant 10, 30 of 100 doses de lyophilisat oral.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring N.V., The Crescent Business Center Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
Minirin Melt 60 microgrammes lyophilisat oral : BE362914
Minirin Melt 120 microgrammes lyophilisat oral : BE362923
Minirin Melt 240 microgrammes lyophilisat oral : BE362932

Luxembourg
Minirin Melt 60 microgrammes lyophilisat oral : 2011050042

- 0607858 : 1 x 10 comprimés de lyophilisat oral
- 0607861 : 1 x 30 comprimés de lyophilisat oral
- 0606875 : 1 x 100 comprimés de lyophilisat oral

Minirin Melt 120 microgrammes lyophilisat oral : 2011050043

- 0607942 : 1 x 10 comprimés de lyophilisat oral
- 0607956 : 1 x 30 comprimés de lyophilisat oral
- 0607973 : 1 x 100 comprimés de lyophilisat oral

Minirin Melt 240 microgrammes lyophilisat oral : 2011050044

- 0607987 : 1 x 10 comprimés de lyophilisat oral
- 0607991 : 1 x 30 comprimés de lyophilisat oral
- 0608001 : 1 x 100 comprimés de lyophilisat oral

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

01.03.2010 – 09.02.2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024.