1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
1 ml contient 4 microgrammes de l'acétate de desmopressine, ce qui correspond à 3,56 microgrammes de desmopressine.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
1 ml contient 0,1 mg de l'acétate de desmopressine, ce qui correspond à 0,089 mg de desmopressine.

Excipient à effet notoire de Minirin Spray :
1 ml de Minirin Spray contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Excipient à effet notoire de Minirin injection :
1 ml de Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable contient 9 mg de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
Solution injectable.
Solution claire et incolore.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Solution pour pulvérisation nasale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Minirin pulvérisation nasale

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale et sensible à la vasopressine et du syndrome de polyurie/polydipsie survenant après une intervention chirurgicale dans la zone hypophysaire. Le diabète insipide confirmé est la seule indication pour un traitement chronique.
- Diagnostic du diabète insipide d'origine centrale et évaluation du pouvoir de concentration du rein.

Minirin injection

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale et sensible à la vasopressine et du syndrome de polyurie/polydipsie survenant après une intervention chirurgicale dans la zone hypophysaire.
- Le diabète insipide confirmé est la seule indication pour un traitement chronique.
- Diagnostic du diabète insipide d'origine centrale et évaluation du pouvoir de concentration du rein.
- Augmentation des concentrations du facteur VIII chez les patients souffrant d'une forme légère à modérée d'hémophilie A ou de la maladie de von Willebrand (sauf le type IIB) après un traumatisme ou appelés à subir une intervention chirurgicale (prophylaxie de l'hémorragie).
- Contrôle des hémorragies chez les patients présentant un temps de saignement prolongé (acquis ou congénital), comme en cas d'une urémie, une cirrhose du foie, un dysfonctionnement plaquettaire ou un temps de saignement prolongé, soit isolé, soit induit par des médicaments, et chez les patients subissant une chirurgie à cœur ouvert avec pontage pulmonaire.

Minirin injection n'a quasiment aucun effet sur les autres facteurs de coagulation et ne peut par conséquent être utilisé chez les patients atteints d'hémophilie B (déficience en facteur IX).

4.2 Posologie et mode d'administration

Généralités

La restriction de liquide doit être respectée (voir rubrique 4.4 pour les instructions spécifiques aux indications).

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).

Posologie

Indications spécifiques

1. Diabète insipide d'origine centrale
La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du patient sur la base du contrôle de la diurèse de 24 heures et de l'osmolalité urinaire. Généralement, le traitement commence par une dose d'essai.

- Voie nasale (pulvérisation nasale, dosé à 10 microgrammes/dose)

Chez l'adulte, une dose d'essai de 10 microgrammes est recommandée. En fonction du résultat, la dose peut être portée à 20 microgrammes.

En général, un traitement prévoyant deux administrations journalières de 10 à 20 microgrammes permet de normaliser la diurèse quotidienne.

Le traitement requiert en général 2 doses.

- Solution injectable

Minirin injection est indiqué dans les cas où une administration nasale ou orale n'est pas possible. Minirin injection peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Chez l'adulte, une dose journalière unique de 1 à 4 microgrammes suffit dans la plupart des cas.

En cas de polyurie/polydipsie postopératoire (immédiatement après l'intervention chirurgicale), Minirin injection doit être dosé en fonction de l'osmolalité urinaire.

2. Diagnostic du diabète insipide d'origine centrale
L'absence de la capacité de concentration de l'urine après une diète hydrique, suivi par la capacité de le faire après l'administration de 2 microgrammes de Minirin par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ou de 20 microgrammes par voie endonasale, confirme le diagnostic du diabète insipide d'origine centrale.

Si après l'administration de Minirin aucune concentration de l'urine n'est observée, le diabète insipide néphrogénique peut être l'un des diagnostics possibles.

3. Test du pouvoir de concentration du rein
Chez l'adulte ayant une fonction rénale normale, des concentrations salines d'environ 700 mosmol/kg peuvent être obtenues dans l'urine dans les 5 heures qui suivent l'administration de Minirin. Pour atteindre ces concentrations salines, les doses suivantes uniques de Minirin sont recommandées : 40 microgrammes, par voie endonasale, ou 2 à 4 microgrammes par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

En outre, l'apport de liquide normal doit être limité à un maximum de 0,5 l à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration de Minirin afin d'éviter toute intoxication hydrique. Avant d'administrer Minirin, la vessie doit être vidée.

Après l'administration de Minirin, toute l'urine collectée pendant la première heure doit être jetée. Pendant les 8 heures suivantes, deux portions d'urine sont collectées pour mesurer l'osmolalité. La restriction de liquide doit être surveillée (voir rubrique 4.4).

4. Prophylaxie, et diminution, normalisation ou contrôle des hémorragies (augmentation du facteur VIII) avant une intervention invasive chez les patients présentant un temps de saignement prolongé
Minirin injection 0,3 – 0,4 microgrammes/kg, par voie sous-cutanée ou dilué à 50 – 100 ml dans une solution saline physiologique, et administré sous perfusion intraveineuse pendant 15 à 30 minutes. La tension artérielle et le pouls sont contrôlés. L'intervention chirurgicale peut commencer immédiatement.

En cas de chirurgie à cœur ouvert, Minirin injection est administré :

- à des fins prophylactiques, immédiatement après la mise en place du pontage cardiopulmonaire et après la neutralisation de l'héparine par la protamine, ou
- pour traiter les hémorragies graves après l'intervention chirurgicale.

En cas de chirurgie orale et d'extractions dentaires, il est conseillé de déjà administrer 24 heures avant l'intervention chirurgicale un antifibrinolytique (acide ε-aminocaproïque ou acide tranexamique). Sauf contre-indication, ce traitement se poursuit jusqu'à guérison complète. Les précautions normales doivent être prises en cas d'utilisation de ces antifibrinolytiques.

Des échantillons de sang doivent être prélevés avant et après l'administration de Minirin injection afin de titrer le facteur VIII (VIII:C et/ou VIII vW:Ag et/ou VIII vW:Co selon l'application). Ces titrages doivent être effectués dès que possible afin de connaître la réponse du patient avant l'intervention chirurgicale. Il est également conseillé de mesurer simultanément le temps de saignement. La concentration hémostatique critique en cas d'interventions dentaires ou chirurgicales doit être considérée de la même manière que si le patient était traité avec des produits sanguins, à ceci près qu'une à deux heures après le titrage, les valeurs peuvent continuer à augmenter au lieu de diminuer immédiatement. Si la posologie souhaitée n'a pas été atteinte, une dose supplémentaire de Minirin injection peut être administrée. En cas de réponse insuffisante, il faut effectuer un titrage du facteur VIII ± 6 heures après l'administration de Minirin injection, de telle sorte qu'une dose supplémentaire de Minirin injection puisse être administrée si cela s'avère nécessaire. En cas de réponse suffisante après la première dose, les doses suivantes peuvent être administrées à intervalles de 12 à 24 heures aussi longtemps que cela est nécessaire. Les taux du facteur VIII sont contrôlés parce que certains patients ont présenté une réponse réduite à des perfusions successives. La tension artérielle doit être surveillée en permanence.

Si Minirin injection est administré de manière répétée, l'équilibre hydrique doit être étroitement surveillé.

Le patient doit être pesé régulièrement. Si cela n'est pas pratique, il faut plutôt déterminer le taux de sodium plasmatique et/ou l'osmolalité. Une prise de poids progressive ne peut être enregistrée. Les valeurs de sodium plasmatique doivent rester supérieures à 130 mmol/l et l'osmolalité supérieure à 270 mosmol/kg. Chez l'adulte, si le poids corporel augmente de plus de 3 kg, le taux de sodium plasmatique tombe en dessous de 125 mmol/l ou l'osmolalité plasmatique est inférieure à 260 mosmol/kg, le contrôle de l'apport de liquide a été clairement insuffisant, et il faut réduire considérablement l'apport de liquide et arrêter l'administration de Minirin injection.

5. Test de l'activité fibrinolytique
Une injection de 0,4 microgrammes/kg de Minirin injection dilué à 30 ml dans une solution saline physiologique est effectuée. Les 5 premiers ml sont administrés en 5 minutes. Si le patient ne montre aucun signe évident de tachycardie ou d'autres effets secondaires, la dose restante peut être administrée plus rapidement. Après 20 minutes, un échantillon de sang est prélevé par voie veineuse. Sur cet échantillon de sang, l'activité fibrinolytique est déterminée sur des plaques de fibrine, sur lesquelles se trouve un caillot préparé à partir du précipité d'une fraction d'euglobuline. Une surface de lyse supérieure à 240 mm² est considérée comme normale. Cette méthode ne peut être utilisée chez les patients atteints d'hypertension ou d'une maladie cardiaque.

Populations spécifiques

Patients âgés
Voir également rubriques 4.4 et 4.8.
Pour la prophylaxie, et la diminution, la normalisation ou le contrôle des hémorragies (augmentation du facteur VIII) avant une intervention invasive chez les patients présentant un temps de saignement prolongé, la dose est réduite de moitié (0,2 microgrammes/kg) chez les patients atteints d'une maladie cardiaque et les patients âgés.

Patients souffrant de troubles rénaux
Minirin est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique
Il est recommandé d'administrer la dose aux enfants sous la surveillance d'un adulte, qui veillera à ce que la dose correcte soit prise.

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du patient sur la base du contrôle de la diurèse de 24 heures et de l'osmolalité urinaire. Généralement, le traitement commence par une dose d'essai.

- Formulations de Minirin par voie nasale :

La dose d'essai est de 5 microgrammes pour les enfants, et de 2,5 microgrammes pour les nourrissons.

- Minirin injection

Enfants âgés de plus de 1 an : 0,1 à 1 microgrammes (0,025 – 0,25 ml), une à deux fois par jour.
Enfants âgés de moins de 1 an : Il y a une expérience limitée en ce qui concerne le traitement des enfants de moins de 1 an. Des rapports de cas montrent que 0,05 microgrammes (0,0125 ml) est une dose initiale appropriée. La dose est ensuite titrée en fonction de la diurèse et de l'équilibre

électrolytique du patient.

- Diagnostic du diabète insipide d'origine centrale

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du patient selon l'âge de l'enfant et l'état pour maintenir l'équilibre hydrique et l'élimination normale de l'urine.

- Test du pouvoir de concentration du rein

- *Enfants âgés de plus de 15 ans :* 40 microgrammes par voie endonasale, ou 2 à 4 microgrammes par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
- *Enfants âgés de moins de 15 ans :* 20 microgrammes par voie endonasale, ou 1 à 2 microgrammes (0,25 – 0,5 ml) par voie intramusculaire ou sous-cutanée comme dose unique.
- *Enfants âgés de moins de 1 an :* 10 microgrammes par voie endonasale, ou 0,4 microgrammes (0,1 ml) par voie sous-cutanée comme dose unique.

Chez les enfants, il est recommandé d'utiliser d'abord la formulation intranasale afin de tester le pouvoir de concentration du rein.

En outre, l'apport de liquide normal doit être limité à un maximum de 0,5 l à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration de Minirin afin d'éviter toute intoxication hydrique. Avant d'administrer Minirin, la vessie doit être vidée.

Après l'administration de Minirin, toute l'urine collectée pendant la première heure doit être jetée. Pendant les 8 heures suivantes, deux portions d'urine sont collectées pour mesurer l'osmolalité. Il convient de surveiller la restriction de liquide (voir rubrique 4.4).

- Diminution, normalisation ou contrôle thérapeutique des hémorragies ou prophylaxie des hémorragies avant une intervention invasive

Voir les adultes.

Mode d'administration

Formulations par voie nasale

Minirin Spray : voir le mode d'emploi de la pompe pour pulvérisation ci-joint (voir les instructions à la rubrique 6.6).
Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale : 1 dose de la pompe contient 0,1 ml, ce qui correspond à 10 microgrammes de l'acétate de desmopressine.

Formulation par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée

Solution injectable
Minirin injection est généralement administré par voie intraveineuse, mais peut aussi, si nécessaire, être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.
Des doses de moins de 4 microgrammes doivent être prélevées en fractions de millilitres à l'aide d'une seringue à insuline.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 ou prédisposition à l'hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion excessive d'ADH (SIADH, *syndrome of inappropriate ADH secretion*).
- En cas d'utilisation de Minirin injection pour contrôler une hémorragie, il ne faut pas l'administrer dans les situations suivantes :

- angine de poitrine instable,
- maladie de von Willebrand de type IIB (risque de thrombocytopénie).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En cas de prescription de Minirin, il est recommandé de veiller à maintenir un l'équilibre hydrique et électrolytique. Un traitement sans restriction simultanée de l'apport de liquide peut entraîner une rétention de liquide et/ou une hyponatrémie avec ou sans signes d'alarme et symptômes accompagnés (maux de tête, nausées/vomissements, prise de poids et, dans les cas graves, convulsions) (voir rubrique 4.8).

Une rétention de liquide peut survenir en cas de surdosage, de mauvaise indication ou d'apport excessif de liquide pendant le traitement.

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

En cas d'utilisation de Minirin Spray, il est recommandé de démarrer par la dose la plus faible, de l'augmenter prudemment et de veiller à ce que les enfants soient surveillés lors de l'administration afin de garantir la prise d'une dose correcte.

Pour tester le pouvoir de concentration du rein
Lorsque Minirin est utilisé à des fins de diagnostic, l'apport de liquide peut être de maximum 0,5 l à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration. Chez les enfants âgés de moins de 1 an, le test de la fonction rénale peut uniquement être effectué en hôpital, sous une surveillance étroite.

Pour un usage hémostatique
Les avantages de la desmopressine et d'autres thérapies hémostatiques doivent être soigneusement pesés dans les situations où une hémostase prolongée est requise, comme lors d'une hémorragie postopératoire active et d'une hémorragie de varice chez les patients atteints de cirrhose.
En cas d'hémophilie et de maladie de von Willebrand, des mesures de précaution doivent être prises afin de prévenir une intoxication hydrique, étant donné que Minirin diminue le débit urinaire et favorise la rétention de liquide.
L'administration de liquide ne doit dès lors être forcée ni par voie orale ni par voie parentérale et, à partir d'une heure avant et jusqu'à 8 heures après l'administration, les patients ne doivent recevoir que la quantité de liquide nécessaire pour étancher leur soif. Les patients sous perfusion doivent être suivis soigneusement en phase postopératoire. La rétention de liquide peut être facilement contrôlée en pesant le patient ou en déterminant le taux de sodium ou l'osmolalité plasmatiques. En générale, la sensation de soif est automatiquement réduite lors de traitement adéquat du diabète insipide, mais il est recommandé d'attirer l'attention des patients, en particulier des parents de jeunes enfants, sur ce danger. Après administration de Minirin à des enfants, il est indiqué de limiter l'apport de liquide la nuit.

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 doit être arrêtée.

Minirin injection ne raccourcit pas le temps de saignement prolongé en cas de thrombocytopénie.

Précautions

Il est absolument nécessaire de poser le diagnostic correct avant d'instaurer le traitement (voir polyurie en cas de diabète, potomanie, maladies rénales …).
Avant de démarrer le traitement du diabète insipide d'origine centrale, il faut vérifier l'existence d'un dysfonctionnement vésical grave et d'une obstruction des voies urinaires.

Les nourrissons, 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 ou minutieusement adapté dans les situations avec un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastroentérite). La desmopressine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant des affections caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque de pression intracrânienne accrue (risque accru d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique).

Une attention particulière doit être accordée lorsque la desmopressine est administrée avec d'autres médicaments qui influencent l'homéostasie hydrique et/ou sodique (voir rubrique 4.5). Chez les patients suivant un traitement chronique avec un ou plusieurs médicaments qui influencent l'homéostasie hydrique et/ou sodique, Minirin injection ne pourra être administré qu'après confirmation des valeurs sodiques normales.

En raison de rapports de post-commercialisation de thrombose veineuse profonde, d'accident cérébrovasculaire et d'affection cérébrovasculaire (attaque), de thrombose cérébrale, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleur dans la poitrine lors de l'utilisation de Minirin injection, son administration doit d'abord être envisagée chez les patients âgés et les patients présentant des facteurs de risque et des antécédents de thrombose, de thrombophilie et d'une affection cardiovasculaire connue.

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 très jeunes et patients âgés fragiles,
- 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, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et certains antidiabétiques du groupe des sulfonylurées, en particulier le chlorpropamide (voir rubrique 4.5),
- patients qui risquent de présenter une pression intracrânienne accrue (risque accru d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique),
- patients en phase postopératoire recevant un liquide intraveineux hypotonique,
- traitement simultané par AINS.

Les patients atteints d'insuffisance coronarienne et d'hypertension et les patientes enceintes 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. Lors de la perfusion de Minirin injection pour le contrôle d'une hémorragie, la tension artérielle doit être surveillée en permanence.

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.

D'après les données de post-commercialisation, il existe de l'évidence qu'une hyponatrémie sévère peut survenir lorsque la desmopressine est administrée par pulvérisation nasale dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale.

Du fait de la présence de chlorure de benzalkonium, Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale peut causer un bronchospasme.

Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais des rapports spontanés de réactions allergiques générales graves ont été reçus.

Ce médicament contient 3,6 mg de sodium par ampoule contenant 1 ml, ce qui correspond à 0,18% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de sodium par adulte.

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 opioïdes, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, ainsi que certains antidiabétiques du groupe des sulfonylurées, en particulier le chlorpropamide, peuvent avoir un effet antidiurétique additif et augmenter le risque de rétention hydrique/d'hyponatrémie (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).

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la desmopressine chez la femme enceinte. 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 (voir rubrique 5.3).

Par précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Minirin pendant la grossesse.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets cliniquement pertinents pour les parents et la progéniture. 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.

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. Les médicaments à base de desmopressine peuvent donc être utilisés sans inconvénient en cas d'allaitement. Par conséquent, il n'est pas jugé nécessaire d'arrêter l'allaitement.

Fertilité

Les études de la desmopressine effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence aucune perturbation de la fertilité chez les rats mâles et femelles.

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

Minirin 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. L'hyponatrémie peut entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements, un taux diminué de sodium sérique, une intoxication hydrique, une prise de poids, un malaise, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des étourdissements, de la confusion, une conscience diminuée, un œdème généralisé ou local (périphérie, visage) et, dans les cas graves, un œdème cérébral, une encéphalopathie hyponatrémique, des convulsions et un coma (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant le traitement étaient la congestion nasale (27%), une température corporelle élevée (15%) et une rhinite (12%). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient des maux de tête (9%), une infection des voies respiratoires supérieures (9%), une gastroentérite (7%) et des douleurs abdominales (5%).

Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais des rapports spontanés de réactions allergiques générales graves ont été reçus.

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité graves, dont choc et réaction anaphylactoïdes, ont été rapportés en combinaison avec Minirin injection (voir rubrique 4.4).

Résumé des effets indésirables dans le tableau

Les tableaux ci-dessous sont basés, entre autres, sur la fréquence des effets indésirables rapportés dans des études cliniques avec les formulations de Minirin par voie nasale, réalisées chez les enfants et les adultes pour le traitement du diabète insipide d'origine centrale (DIC) et de l'énurésie nocturne primaire (ENP, *Primary Nocturnal Enuresis*) ainsi que pour la détermination du pouvoir de concentration du rein (RCCT, *Renal Concentration Capacity Test*) (n = 745), et dans des études cliniques avec Minirin injection pour le traitement du diabète insipide d'origine centrale (DIC) et pour des indications hématologiques chez les adultes (n = 53), combiné à l'expérience de post-commercialisation pour toutes les indications. Les effets indésirables observés uniquement dans la période de post-commercialisation ont été ajoutés dans la colonne "Fréquence indéterminée".

Les tableaux ci-dessous montrent la fréquence des effets indésirables rapportés. Les effets indésirables sont classifiés selon la fréquence et la classe de systèmes d'organes. La fréquence est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 allergique[8], réactions d'hypersensibilité comme une réaction anaphylactique et autres affections allergiques graves[9]
Troubles du métabolisme et de la nutrition			hyponatrémie		déshydratation[3], intoxication hydrique[4], prise de poids[4]
Affections psychiatriques		insomnie[8], affection labile[2], cauchemars[2], nervosité[2], agression[2]			état de confusion[1,4]
Affections du système nerveux		maux de tête[1,5]		étourdissements[1,5]	convulsions[1,4], coma[1,4], somnolence[8], perte de conscience[4,6], encéphalopathie hyponatrémique[4], œdème cérébral[4,6]
Affections cardiaques		tachycardie[9]			infarctus du myocarde[6], angine de poitrine[6], douleurs thoraciques[6]

Affections vasculaires		rougissement excessif[9], hypotension[9]			thrombose veineuse profonde[6], accident cérébrovasculaire et affection cérébrovasculaire (attaque)[6], thrombose cérébrale[6], hypertension[6,8]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	congestion nasale[8], rhinite[8]	épistaxis[8], infection des voies respiratoires supérieures[2]			dyspnée, embolie pulmonaire[6]
Affections gastro-intestinales		gastroentérite[8], nausées[1,5], douleurs abdominales[1,4]	vomissements[1,5]		diarrhées[8]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					éruption cutanée maculopapulaire[9], éruption cutanée érythémateuse[9], éruption cutanée tachetée[9], érythème[9], prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques					spasmes musculaires[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue[1,9]			œdème périphérique[1], douleurs thoraciques[8], frissonnements[8], œdème généralisé ou local[5] (périphérie, visage), réactions sur le site d'injection/de perfusion (comme un gonflement, une douleur, une extravasation, un érythème, des taches bleues et des nodules)[9], frissons[6], malaise[4]
Investigations	température corporelle élevée[2]				prise de poids[1]

[1] Rapporté pour les formulations par voie nasale, relatif à l'hyponatrémie.
[2] Rapporté pour les formulations par voie nasale, principalement chez les enfants et les adolescents.
[3] Rapporté pour les formulations par voie nasale, dans l'indication de DIC.
[4] Rapporté pour la solution injectable, avec l'hyponatrémie.
[5] Rapporté pour la solution injectable, avec ou sans hyponatrémie.
[6] Rapporté pour la solution injectable, principalement pour les indications hématologiques (dose élevée).
[7] Effets indésirables provenant des rapports spontanés (fréquence indéterminée). Les effets indésirables proviennent de l'expérience de post-commercialisation concernant Minirin injection, par le biais de rapports spontanés et de rapports issus de la littérature. Étant donné que ces effets indésirables sont rapportés spontanément dans une population de taille inconnue, il est impossible d'évaluer leur fréquence de manière fiable. Par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables est classifiée comme "fréquence indéterminée". Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant.
[8] Rapporté uniquement pour les formulations par voie nasale.
[9] Rapporté uniquement pour la solution injectable.

Description des effets indésirables sélectionnés

L'effet indésirable le plus grave de la desmopressine est l'hyponatrémie. L'hyponatrémie peut entraîner des maux de tête, des nausées, des vomissements, une intoxication hydrique, une prise de poids, un malaise, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des étourdissements, de la confusion, une conscience diminuée, un œdème généralisé ou local (périphérie, visage) et, dans les cas graves, un œdème cérébral, une encéphalopathie hyponatrémique, des convulsions et un coma. Des nausées, des vomissements, des maux de tête et des

étourdissements sont rapportés sans hyponatrémie enregistrée. L'hyponatrémie est une conséquence de l'effet antidiurétique dû à l'réabsorption accrue d'eau par les tubules rénaux et à la dilution osmotique du plasma. Une attention particulière doit être accordée aux précautions mentionnées à la rubrique 4.4.

L'hyponatrémie est réversible. Le traitement doit être adapté individuellement en fonction du patient et une surcorrection rapide doit être évitée afin de réduire le risque d'autres complications (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pendant la période de post-commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de Minirin injection, comme des réactions allergiques locales telles que dyspnée, érythème, œdème généralisé ou local (périphérie, visage), prurit, éruption cutanée, éruption cutanée tachetée, éruption cutanée maculopapulaire, éruption cutanée érythémateuse, plaques cutanées et urticaire. En outre, des réactions d'hypersensibilité plus graves telles que choc et réaction anaphylactiques ainsi que choc et réaction anaphylactoïdes ont été rapportées lors de l'utilisation de Minirin injection. En général, les réactions allergiques apparaissent rapidement après l'administration du médicament, et éventuellement pendant la première utilisation ou après une exposition répétée à Minirin injection.

Des cas rares de thrombose veineuse profonde, d'accident/affection cérébrovasculaire (attaque), de thrombose cérébrale, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleurs thoraciques ont été signalées pendant la période de post-commercialisation chez les patients traités par desmopressine. En raison de facteurs incitant à confusion et/ou d'informations manquantes, aucun rapport causal avec Minirin injection n'a pu être établi/confirmé.

Quelques cas de démyélinisation dus à une correction trop rapide du taux de sodium ont été rapportés. Afin d'éviter une surcorrection, il faut suivre étroitement une hyponatrémie sévère.

Population pédiatrique

L'hyponatrémie est réversible et est souvent liée, chez les enfants, à des changements dans la routine quotidienne qui influencent l'apport de liquide et/ou la sécrétion par la transpiration. Pour les enfants, une attention spéciale doit être accordée aux précautions décrites dans la rubrique 4.4. Les données sur les effets indésirables des études cliniques effectuées chez les enfants sont très limitées.

Autres populations spécifiques

Les nourrissons, 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 (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

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

Traitement
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, en imposant une restriction de liquide et, si nécessaire, en instaurant un traitement symptomatique. Un traitement immédiat aux soins intensifs est nécessaire dans les cas où un œdème cérébral est suspecté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Minirin 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 à dose faible. 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.

Minirin a également un effet antihémorragique. À forte dose de 0,3 – 0,4 microgrammes/kg de poids corporel, administré par voie intraveineuse, Minirin entraîne une triple augmentation de la concentration plasmatique de l'activité coagulante du facteur VIII (VIII:C) et une augmentation parallèle (deux à trois fois) de l'antigène du facteur de von Willebrand (vWf:Ag). Ces augmentations varient d'un patient à l'autre. Un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est libéré simultanément.
Il a été démontré que la desmopressine raccourcit le temps de saignement chez les patients présentant un temps de saignement prolongé, comme en cas d'une urémie, une cirrhose ou un dysfonctionnement plaquettaire congénital ou induit par des médicaments, et chez les patients présentant un temps de saignement isolé prolongé.

La régression de la fonction plaquettaire survient en général chez les patients subissant une chirurgie à cœur ouvert avec pontage cardiopulmonaire, et peut entraîner une importante hémorragie. Il a été démontré que chez ces patients, la desmopressine réduit la perte de sang et le besoin de transfusion en phase postopératoire.

Chez les patients souffrant de la maladie de von Willebrand de type IIB, le facteur VIII est anormal et la desmopressine peut provoquer une agrégation plaquettaire ou une thrombocytopénie.

Lors de l'utilisation de la desmopressine, le risque de transmission virale, comme l'hépatite et le virus HIV, associée à l'utilisation de concentrés de facteur VIII et d'autres produits sanguins est également évité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

En comparaison d'une administration intraveineuse, la biodisponibilité après injection sous-cutanée est d'environ 85%. Après une injection sous-cutanée de 0,3 microgrammes/kg, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'environ 60 minutes et est d'environ 600 pg/ml.

Après administration nasale, la biodisponibilité est de 3 – 5% (en comparaison d'une administration intraveineuse). Après une dose de 10 à 20 microgrammes de Minirin par voie nasale, il se produit déjà un effet antidiurétique dans les 15 à 30 minutes. L'effet est maximal après 2 à 3 heures avec une durée d'action de 10 à 20 heures.
La durée de l'effet antidiurétique après administration intraveineuse est d'environ 8 à 12 heures.
Minirin est bien résorbée après une utilisation nasale. Cela signifie que le contrôle clinique peut être obtenu avec une dose faible et une fréquence d'administration plus faible, sans induire un effet presseur.

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.

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%). La demi-vie plasmatique varie entre 3 et 4 heures. La durée de l'effet hémostatique dépend de la demi-vie de VIII:C, qui est d'environ 8 à 12 heures.

Caractéristiques chez les 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 sur cette population.
Il est improbable que la desmopressine présente une interaction avec les médicaments influençant le métabolisme hépatique, puisque des études in vitro effectuées avec les microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit aucun métabolisme significatif hépatique.

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 et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la desmopressine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de benzalkonium (solution), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Sans objet.

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
4 ans.

Durée de conservation après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium 0,9% :
La stabilité physico-chimique avant l'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à 25ºC. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation avant l'utilisation, qui ne dépassent généralement pas 24 heures à une température de 2 à 8°C, sauf si la reconstitution/dilution (etc.) est effectuée dans des conditions contrôlées et aseptiques validées.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Conserver en position debout.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable
Emballage de 10 ampoules contenant 1 ml de solution.

Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale
Flacon avec pompe pour pulvérisation et embout nasal contenant 2,5 ml de solution (correspondant à 25 doses).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

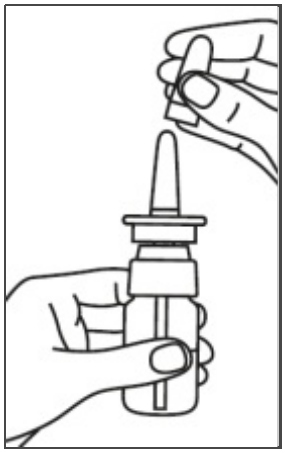
Utilisation dans la population pédiatrique
Il est recommandé d'administrer la dose aux enfants sous la surveillance d'un adulte, qui veillera à ce que la dose correcte soit prise.

Mode d'emploi pour Minirin injection

Pour la perfusion intraveineuse, la dose (0,3 microgrammes/kg de poids corporel) doit être diluée dans 50 à 100 ml de chlorure de sodium 0,9% pour injection (solution saline physiologique) et administrée pendant 15 à 30 minutes.

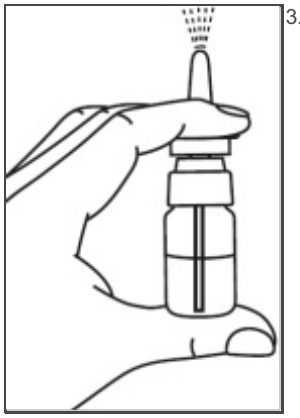
Mode d'emploi pour Minirin Spray

Avant la première utilisation de MINIRIN, amorcer la pompe en appuyant 6 fois vers le bas ou jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation homogène. Si le spray n'a pas été utilisé pendant 3 jours, il est nécessaire d'amorcer à nouveau la pompe en appuyant deux fois vers le bas ou jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation homogène.
Instructions d'utilisation :
Le patient doit se moucher avant d'utiliser le spray.



1. Enlever le capuchon protecteur

. Contrôler que l’extrémité du tube à l’intérieur du flacon plonge dans le liquide.



3. Réamorcer la pompe si le spray n'a pas été utilisé au cours des 3 derniers jours.

. Dès qu'elle est amorcée, la pompe délivre une dose, chaque fois qu'une pression est exercée.



5. Insérer l’embout nasal dans la narine et pressez une fois. Respirez normalement par le nez sans renifler activement avec force.

. Si une dose supérieure est nécessaire, exercer une pression alternativement dans chaque narine.

. Replacer le capuchon protecteur après chaque utilisation et conserver le flacon en position verticale.

Le flacon pulvérisateur doit toujours être conservé en position verticale.

En cas de doute d'avoir pris la dose correcte, le spray ne doit pas être réutilisé avant la prochaine dose prévue.

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 4 microgrammes/ml solution injectable : BE133874
Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale : BE164954

Luxembourg

- Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale : 2005118290

1 x 1 flacon contenant 2,5ml de solution : 0192821

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

Minirin 4 microgrammes/ml solution injectable : 08.04.1986 / 06.05.2008
Minirin Spray 10 microgrammes/dose solution pour pulvérisation nasale : 13.01.1994 / 06.05.2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025