

« INFORMATION DESTINEE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE »

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MINURIN 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 millilitre de solution contient 0,1 mg d'acétate de desmopressine équivalant à 0,089 mg de desmopressine.

1 pulvérisation libère 0,01 mg (10 microgrammes) d'acétate de desmopressine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour pulvérisation nasale. Solution incolore avec une odeur de chlorobutanol.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

Minurin solution pour pulvérisation nasale est indiqué, dès lors qu'il s'avère impossible de procéder à une administration par voie orale (voir rubrique 4.4) pour :

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Étude du pouvoir de concentration du rein.

**4.2. Posologie et mode d'administration**

Administration endonasale.

Se moucher avant utilisation. Placer l'embout nasal dans la narine et presser une fois. Une pulvérisation délivre une dose de 0,01 mg (10 microgrammes). Si des doses plus fortes sont prescrites, il est recommandé d'administrer la moitié de la dose dans chaque narine. Inspirer légèrement pendant la pulvérisation.

*Diabète insipide d'origine centrale :*

	<i>Dose journalière</i>	<i>Nombre de pulvérisations</i>
<i>Adolescents (de 12 à 18 ans) et adultes (&gt; 18 ans)</i>	<i>0,01 – 0,02 mg (10 – 20 microgrammes)</i>	<i>1 - 2</i>
<i>Enfants*</i>	<i>0,005 – 0,01 mg (5 – 10 microgrammes)</i>	<i>1</i>

\* Il existe d'autres présentations sur le marché plus adaptées pour administrer une dose de 5 microgrammes.

La dose peut être augmentée au cas par cas jusqu'à 0,04 mg (40 microgrammes) chez l'adolescent et l'adulte et 0,02 mg (20 microgrammes) chez l'enfant jusqu'à obtenir l'efficacité souhaitée.

La dose optimale de Minurin doit être établie au cas par cas en se fondant sur des mesures du volume mictionnel et de l'osmolalité urinaire.

La dose journalière doit être administrée en une à deux prises (le matin et, le cas échéant, au moment du coucher).

Le traitement vise à atteindre les deux objectifs suivants : l'équilibre du bilan hydrique et un temps de sommeil adéquat (à la suite de l'amélioration de l'énurésie nocturne fréquemment observée dans le diabète insipide d'origine centrale).

L'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

*Étude du pouvoir de concentration du rein :*

<i>Poids</i>	<i>Dose intranasale</i>	<i>Nombre de pulvérisations</i>
<i>&lt; 10 kg</i>	<i>0,01 mg (10 microgrammes)</i>	<i>1</i>
<i>10-30 kg</i>	<i>0,02 mg (20 microgrammes)</i>	<i>2</i>
<i>30-50 kg</i>	<i>0,03 mg (30 microgrammes)</i>	<i>3</i>
<i>&gt; 50 kg</i>	<i>0,04 mg (40 microgrammes)</i>	<i>4</i>

Ce test permet à la fois de distinguer le diabète insipide de polyuries d'autres étiologies et de déterminer la présence d'une diminution de la capacité de concentration du rein en raison d'infections des voies urinaires ; il permet également le diagnostic précoce de lésions tubulo-interstitielles par exemple dues au lithium, aux analgésiques, aux produits de chimiothérapie ou aux immunosuppresseurs.

L'épreuve à la desmopressine doit avoir lieu de préférence le matin. L'apport de liquide doit être limité pendant les 12 premières heures suivant l'administration du médicament. Il est recommandé que la vessie soit vide au moment de l'administration.

L'apport de liquide doit être réduit de 50 % chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires ou une hypertension artérielle (voir rubrique 4.4).

L'osmolalité urinaire doit être déterminée une fois avant et deux fois après administration de desmopressine. L'urine recueillie au cours de la première heure doit être éliminée. L'osmolalité urinaire est déterminée à l'aide des deux échantillons d'urine suivants, prélevés de préférence deux heures et quatre heures après administration de desmopressine. Afin de déterminer la capacité de concentration du rein, la valeur la plus élevée est comparée à la valeur initiale ou à une valeur de référence spécifique à l'âge du patient.

Une augmentation substantielle de l'osmolalité urinaire associée à une diminution significative du volume mictionnel indiquent la présence d'un diabète insipide d'origine centrale. Des valeurs faibles, l'absence d'augmentation ou une faible augmentation de l'osmolalité urinaire indiquent une diminution de la capacité de concentration du rein.

*Population pédiatrique*

Cette épreuve doit être réalisée sous surveillance étroite chez les enfants de moins d'1 an (voir rubrique 4.4).

### *Populations particulières*

La sécurité et l'efficacité de la desmopressine n'ont pas été étudiées chez des populations de patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou d'autres pathologies concomitantes.

### **Mode d'administration**

Un traitement par la desmopressine nécessite une adaptation des apports de liquides (voir rubrique 4.4).

En effet, la desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une intoxication par l'eau et/ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères) ou de signes biologiques (hyponatrémie et hypo-osmolalité), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique doit être plus stricte (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé de plus de 65 ans : la desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie initiale doit être réduite si nécessaire.

Enfant de moins de 2 ans : l'administration de desmopressine doit être prudente et progressive en raison d'une susceptibilité particulière vis-à-vis de la desmopressine.

### **4.3. Contre-indications**

Minurin solution pour pulvérisation nasale est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la desmopressine ou à l'un des excipients.
- Polydipsie primaire ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h)
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), car ce syndrome est associé à une hyponatrémie de dilution.
- Insuffisance cardiaque connue ou suspectée et autres pathologies nécessitant un traitement par diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min)
- Hyponatrémie connue.
- Hypertension non contrôlée.
- Patients dans l'incapacité d'utiliser le dispositif : troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Minurin solution pour pulvérisation nasale doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels il s'avère impossible de recourir à des formulations pour administration orale.

Lors de toute prescription de Minurin solution pour pulvérisation nasale, il convient :

- de débiter le traitement à la posologie la plus faible recommandée ;
- de respecter les instructions concernant la restriction des apports de liquides ;
- ;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte afin de contrôler la dose administrée et d'éviter ainsi un surdosage accidentel.

### Initiation du traitement

Chez les très jeunes enfants (moins de 2 ans), même à de très faibles doses l'administration doit être prudente et progressive en raison d'une susceptibilité particulière vis-à-vis de la desmopressine, qui peut être liée à une immaturité enzymatique (endopeptidases hépatiques et tissulaires).

La desmopressine doit être administrée avec prudence chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Les enfants, les sujets âgés et les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.

A forte dose, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

Minurin doit être administré avec prudence et sa posologie initiale doit être réduite si nécessaire chez les sujets âgés et les patients présentant des troubles cardio-vasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle) ainsi que chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.

En cas d'insuffisance corticotrope ou thyroïdienne, celle-ci doit être corrigée avant le début du traitement et pendant toute sa durée, afin d'éviter la survenue d'une intoxication par l'eau.

L'absorption peut être variable chez des patients présentant une muqueuse nasale œdématiée ou d'autres anomalies de la muqueuse nasale ; dans ces situations lorsque l'indication du traitement par desmopressine est posée, préférer la forme orale.

### Suivi du traitement

#### 1) Hyponatrémie / Intoxication par l'eau

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures entre chaque prise.

Un traitement par la desmopressine sans adaptation parallèle de la prise liquidienne peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, avec ou sans survenue de symptômes d'alarme tels que céphalées, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, état confusionnel, voire convulsions. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement doit être diminué, voire arrêté quelques heures (suppression d'une prise), et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie.

Un suivi du poids du patient peut s'avérer nécessaire dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de la posologie. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

L'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Le traitement par desmopressine doit être ajusté avec une surveillance stricte lors d'affections aiguës intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que : épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine,

carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiants et les AINS). Chez ces patients, la restriction hydrique devra être particulièrement respectée et une surveillance de la natrémie (ionogramme sanguin) sera instaurée (voir rubrique 4.5).

Des hyponatrémies sévères sont survenues avec les formes nasales de desmopressine utilisées dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible (données post marketing).

Pour l'étude du pouvoir de concentration du rein, il est recommandé de contrôler étroitement le poids et les apports liquidiens des sujets soumis à l'étude, surtout chez les enfants de moins de 2 ans.

L'épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier et sous surveillance stricte pour les enfants et les nourrissons.

2) Dans de très rares cas, des réactions allergiques dues à une hypersensibilité au conservateur, le chlorobutanol, peuvent avoir lieu. Dans ce cas, il convient d'utiliser une préparation de desmopressine ne contenant pas ce conservateur.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### **Associations contre-indiquées**

Diurétiques

(action antagoniste et majoration du risque d'hyponatrémie).

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Les médicaments connus pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (ex : antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, certains antidiabétiques de la famille des sulfamides hypoglycémiants et les AINS) peuvent majorer l'effet anti-diurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Une interaction de la desmopressine avec les médicaments agissant sur le métabolisme hépatique est peu probable car les études réalisées in vitro avec des microsomes humains ont démontré que la desmopressine ne subit pas de métabolisation significative dans le foie. Néanmoins, aucune étude in vivo formelle n'a été réalisée.

Le lithium peut atténuer l'effet antidiurétique de la desmopressine.

La desmopressine peut augmenter l'effet des médicaments hypertenseurs et atténuer l'effet des médicaments antihypertenseurs.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

À ce jour, aucun effet indésirable n'a été décrit chez la mère ou l'enfant en cas d'utilisation de desmopressine pendant la grossesse et l'allaitement. Le traitement de substitution de l'ADH par la desmopressine à un dosage approprié peut être mis en place pendant la grossesse.

En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucune malformation ou fœtotoxicité particulière à ce jour. Les études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effets cliniquement significatifs sur les parents et leur descendance. Il n'a pas été observé de passage transplacentaire de la desmopressine à dose thérapeutique dans les études in vitro sur les tissus placentaires humains.

Des précautions doivent être prises quand le traitement est prescrit à une femme enceinte. Il est recommandé de surveiller la pression artérielle.

### **Allaitement**

La desmopressine passe dans le lait maternel ; cependant les quantités de desmopressine retrouvées dans le lait maternel de femmes recevant des dosées élevées de desmopressine (300 µg par voie nasale) sont très inférieures à celles pouvant avoir un effet sur la diurèse. En conséquence, l'allaitement est vraisemblablement dénué de risque pour l'enfant.

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

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

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables relevés dans le cadre des études cliniques pré et post-mise sur le marché sont décrits ci-après.

<b>Classification par organes et systèmes</b>	<b>Fréquents ≥1/100 à &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquents ≥1/1 000 à &lt; 1/100</b>	<b>Rares ≥ 1/10 000 à ≤1/1 000</b>	<b>Très rares ≤ 1/10 000</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)</b>
Troubles métaboliques et nutritionnels			Hyponatrémie		
Troubles du système nerveux	Céphalées		Œdème cérébral		
Troubles de l'œil	Conjonctivite				
Troubles vasculaires					Hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale, épistaxis, rhinite				
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Crampes abdominales, vomissements			
Troubles généraux et altérations sur le site d'administration	Asthénie			Réactions allergiques et d'hypersensibilité (par exemple prurit, exanthème, fièvre, bronchospasmes, anaphylaxie)	

Du fait de l'augmentation de la réabsorption hydrique, la pression artérielle peut augmenter et une hypertension peut se développer dans certains cas.

Ces effets indésirables, à l'exception des réactions allergiques, peuvent être évités ou disparaître en réduisant la dose de desmopressine.

### **Population pédiatrique**

Chez l'enfant une hyponatrémie est susceptible de survenir en cas de modifications des activités quotidiennes pouvant affecter la prise de liquide ou la transpiration. Une attention particulière doit être apportée aux mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubrique 4.4).

### **Autres populations**

Les enfants, les sujets âgés et les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9. Surdosage**

Un surdosage prolonge l'effet antidiurétique et augmente donc le risque d'hyperhydratation et d'hyponatrémie. Des symptômes tels qu'une augmentation du poids corporel, une tachycardie, des céphalées, des nausées, des crampes gastro-intestinales et, dans des cas graves, des œdèmes cérébraux, des convulsions généralisées et un coma peuvent ainsi être observés.

Il n'existe pas d'antidote à la desmopressine. Le traitement du surdosage consiste à arrêter l'administration de Minurin et à restreindre l'apport de liquide jusqu'à normalisation de la natrémie. En cas de surdosage, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : diminution de la posologie de desmopressine, restriction des apports hydriques jusqu'à normalisation de la natrémie. Un traitement symptomatique peut être prescrit si nécessaire.

En cas de surdosage important avec risque majeur d'intoxication par l'eau, des mesures spécifiques s'imposent, en milieu hospitalier, avec surveillance clinique et biologique stricte.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : vasopressine et analogues, code ATC : H01B A02

La desmopressine est un analogue de synthèse de l'hormone post-hypophysaire humaine, la L-arginine-vasopressine. Elle s'en différencie par la disparition de la cystéine en position 1 et par le remplacement de la L-arginine par la D-arginine. Ces modifications se traduisent par une absence complète d'activité vasopressive, tandis que l'activité antidiurétique se trouve augmentée.

Au niveau des tubules distaux et des tubes collecteurs du rein, la desmopressine augmente la perméabilité à l'eau et donc la réabsorption d'eau à partir de l'urine primaire.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'administration endonasale de desmopressine, le pic de concentration plasmatique est atteint en 50 minutes. L'effet antidiurétique apparaît au bout de 15 minutes. Selon la dose, il se maintient pendant 6 à 24 heures.

La demi-vie plasmatique est de 2-3 heures. La desmopressine est éliminée par voie rénale.

Après administration par voie endonasale, la biodisponibilité systémique de la desmopressine est d'environ 10 % de la dose administrée.

Une récente méta-analyse établit qu'une dose endonasale de 13 microgrammes équivaut à une dose orale de 400 microgrammes, ce qui représente une proportion ou un rapport nasal/oral de 1 à 25.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques, d'après les résultats obtenus dans les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction, n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme.

Une insuffisance rénale, avec augmentation de la créatinine sérique et dégénérescence hyaline de l'épithélium, tubulaire, a été mise en évidence chez les rats à la dose journalière de 47,4 microgrammes/kg de poids corporel, ce qui correspond à une exposition considérée comme suffisamment supérieure aux doses maximales recommandées chez l'homme. Les altérations ont été réversibles après l'arrêt du traitement par la desmopressine.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorobutanol hémihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale : 3 ans

Durée de conservation après ouverture : 4 semaines.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver en position verticale.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale :

Flacon pulvérisateur avec applicateur nasal et capuchon de protection.

Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale s'administre au moyen d'une pompe manuelle sans gaz propulseur. L'aérosol-doseur (pompe) est prévu pour libérer 0,1 ml de solution (soit 10 microgrammes d'acétate de desmopressine) par dose.



## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'élimination du médicament inutilisé et de tous éléments ayant été en contact avec ce dernier s'effectuera conformément à la réglementation en vigueur.

### Instructions de manipulation pour Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale :

Lors de la première utilisation de Minurin, solution pour pulvérisation nasale, amorcer la pompe avec 4 ou 5 pressions afin d'obtenir une nébulisation constante. Si la solution pour pulvérisation nasale n'a pas été utilisée durant une semaine, il sera nécessaire d'amorcer la pompe une nouvelle fois en exerçant une ou plusieurs pressions jusqu'à obtenir une nébulisation constante.

### Instructions d'utilisation :

Le patient doit se moucher avant de procéder à l'administration du produit.

1. Enlever le capuchon de protection de l'applicateur nasal.
2. Vérifier que l'extrémité du tube à l'intérieur du flacon est immergée dans le liquide.
3. Amorcer la pompe si la solution pour pulvérisation nasale n'a pas été utilisée sur une période d'une semaine.
4. Une fois amorcée, la pompe libèrera une dose à chaque pression.
5. Tenir le flacon entre le pouce, l'index et le majeur. La tête doit rester légèrement inclinée en arrière pendant que l'applicateur est inséré directement dans une narine. Après avoir bouché l'autre narine, commencer la nébulisation. Inhaler doucement le produit à chaque administration.
6. Si une dose supérieure est requise, pulvériser alternativement le produit dans une narine puis dans l'autre.
7. Remplacer le bouchon de protection après utilisation et conserver en position verticale.

Le stockage doit se faire systématiquement en position verticale.

En cas de doute quant à l'administration correcte de la dose, le patient ne doit pas se réadministrer la solution mais attendre le moment prévu pour la prochaine administration.

**Chez les enfants, la dose doit être donnée sous la surveillance étroite d'un adulte pour veiller à administrer une posologie correcte et éviter un surdosage accidentel.**

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

FERRING S.A.U.  
C/ del Arquitecto Sánchez Arcas nº3, 1º  
28040 Madrid  
Espagne

### Titulaire de l'autorisation d'importation en France :

FERRING SAS, 7 rue Jean-Baptiste Clément, 94250 GENTILLY

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

N° d'enregistrement de Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale : 58 566

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Renouvellement de l'autorisation en 2007.

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Septembre 2011