



Gentilly le 12 janvier 2023

A l'attention des professionnels de santé

Objet : Rupture de stock MINIRIN Spray 10 microgrammes/dose, solution endonasale en flacon pulvérisateur.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous vous informons qu'en raison de difficultés liées à la production, MINIRIN Spray 10 microgrammes/dose, solution endonasale en flacon pulvérisateur, est actuellement en rupture d'approvisionnement.

Cependant, afin d'assurer la prise en charge des patients, nous vous informons de la mise à disposition depuis août 2020, à titre transitoire et exceptionnel, d'une spécialité importée MINURIN 0,1 mg/ml solution endonasale en flacon pulvérisateur. Chaque dose délivrée de 0,1ml contient 10µg d'acétate de desmopressine comme dans le cas de la spécialité MINIRIN Spray 10 microgrammes/dose.

Cette spécialité **se conserve entre +2 et +8°C**. Après ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver en position verticale.

Le flacon contient 5 ml de solution correspondant à 50 doses contrairement au Minirin Spray qui en contient 25.

Il est rappelé que le Minirin Spray n'est pas indiqué dans l'énurésie nocturne.

Pour plus d'information, veuillez consulter l'information à destination des professionnels de santé jointe.

Nous mettons tout en œuvre pour régulariser cette situation dans les meilleurs délais, et nous ne manquerons pas de vous tenir informé.

Mises en garde spéciales :

Contrairement au Minirin Spray, **nous tenons à vous informer que cette spécialité importée contient un agent stabilisant, le chlorobutanol**. Suite à une administration intraveineuse (IV), le chlorobutanol a été associé à un allongement de l'intervalle QT entraînant un risque potentiel d'arythmie ainsi qu'à un risque de toxicité reproductive.

Bien qu'aucun problème de sécurité concernant la cardiotoxicité ou la toxicité pour la reproduction n'ait été identifié après administration nasale, les informations sur ce spray nasal ont été mises à jour en conséquence. Merci de vous référer aux rubriques suivantes de l'information à destination des professionnels de santé jointe à cette lettre :

- rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
- rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique



Pour rappel, la desmopressine est d'une importance critique dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale. Par conséquent, malgré la présence de l'excipient chlorobutanol, les bénéfices de l'administration de MINURIN 0,1 mg/ml solution endonasale en flacon pulvérisateur aux patients incapables d'obtenir une titration optimale avec les formulations orales de desmopressine, continuent de l'emporter sur ces risques potentiels. Néanmoins nous vous remercions d'inciter votre patient à aller discuter avec son médecin prescripteur de la présence de cet excipient.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament et tout risque d'erreur médicamenteuse, erreur interceptée ou avérée auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour toute demande d'information supplémentaire, un numéro est à votre disposition : 01 49 08 67 60.

Nous vous remercions pour votre compréhension, et nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.



Isabelle HUSSON
Pharmacien Responsable



Philippe NIEZ
Directeur Médical



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.

Excipient à effet notoire :

1 ml de Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale contient 5 mg de chlorobutanol.

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 0,1 mg/ ml 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

Posologie :

Chaque pulvérisation contient 0,1 ml, correspondant à 10 µg d'acétate de desmopressine.

N'utiliser Minurin 0,1 mg/ ml solution pour pulvérisation nasale que lorsque l'administration orale n'est pas possible et toujours commencer par la dose la plus faible (voir rubrique 4.4).

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).

Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :
La posologie doit être ajustée individuellement.

	<i>Dose journalière</i>	<i>Nombre de pulvérisations</i>
<i>Adolescents (de 12 à 18 ans) et adultes (> 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>1-2</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).

Étude du pouvoir de concentration du rein:

La dose recommandée de Minurin doit être établie individuellement selon le poids du patient :

<i>Poids</i>	<i>Dose intranasale</i>	<i>Nombre de pulvérisations</i>
<i>< 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>> 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.

Populations particulières.

Patients âgés :

Voir rubrique 4.4.

Patients présentant un dysfonctionnement rénal :

Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

Patients présentant un dysfonctionnement hépatique :

Les études in vitro montrent que la desmopressine ne subit pas de métabolisme hépatique significatif (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Minurin 0,1 mg/ ml solution pour pulvérisation nasale chez les nourrissons de moins de 3 mois pour le diabète insipide n'ont pas été établies.

Pour les enfants de moins de 1 an, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie nasale.

Pour le diabète insipide central, ce médicament doit être administré le matin et si deux doses quotidiennes sont nécessaires, également le soir ;

D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour l'administration de doses de 5 microgrammes ou moins.

Avant d'utiliser Minurin 0,1 mg/ ml solution pour pulvérisation nasale pour la première fois, amorcer la pompe en appuyant 4 fois ou jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation régulière. Si la solution de pulvérisation nasale n'a pas été utilisée dans un délai d'une semaine, il sera nécessaire d'amorcer à nouveau la pompe en appuyant une fois sur la pompe ou jusqu'à ce qu'une pulvérisation régulière soit obtenue.

Avant l'application, le patient doit se moucher le nez.

1. Retirer le capuchon de protection de l'applicateur.
2. Contrôler que l'extrémité du tube à l'intérieur du flacon plonge dans le liquide..
3. Amorcer la pompe si la solution de pulvérisation nasale n'a pas été utilisée au cours de la dernière semaine.
4. Une fois amorcée, la pompe délivre une dose chaque fois qu'elle est actionnée.
5. Tenir le flacon avec le pouce, l'index et le majeur et incliner légèrement la tête en arrière tout en insérant l'applicateur directement dans la narine. Pulvériser tout en bouchant l'autre narine. Inhaler doucement le produit à chaque dosage.
6. Chaque pulvérisation libère une dose de 0,01 mg (10 microgrammes). Lorsqu'une dose plus élevée est nécessaire, pulvériser alternativement dans chaque narine. Pendant la pulvérisation, respirer doucement.
7. Remettre le capuchon de protection après utilisation et ranger le flacon en position verticale.

En cas de doute sur l'administration correcte de la dose, la solution de pulvérisation nasale ne doit pas être réadministrée avant la prochaine dose prévue.

Chez les enfants, la dose doit être administrée sous la surveillance étroite d'un adulte afin de garantir un dosage correct et d'éviter un surdosage accidentel.

4.3. Contre-indications

Minurin 0,1 mg/ ml, solution pour pulvérisation nasale est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24 h)
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique
- D'antécédents d'insuffisance cardiaque ou de suspicion d'insuffisance cardiaque et d'autres pathologies nécessitant un traitement par diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie connue
- Patients dans l'incapacité de d'utiliser le dispositif : troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal avec pour conséquence une rétention hydrique. En conséquence, lors de toute prescription, il convient :

- de débiter le traitement à la posologie la plus faible recommandée;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie;
- de respecter l'adaptation des apports de liquides;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

La desmopressine administrée par voie nasale n'est pas indiquée dans le traitement de l'énurésie nocturne, ni dans celui de la nycturie.

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 œdématisée ou d'autres anomalies de la muqueuse nasale; dans ces situations lorsque l'indication du traitement par desmopressine est posée, préférer la forme comprimé.

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 hypoglycémifiants 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 pitrasso-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.

Chlorobutanol

Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale contient l'excipient chlorobutanol. On ne sait pas dans quelle mesure le chlorobutanol est systématiquement disponible après administration nasale, mais s'il est entièrement absorbé, l'exposition estimée dépasse le seuil d'exposition journalière autorisé (0,5 mg/jour). Le chlorobutanol a le potentiel d'allonger l'intervalle QT, ce qui peut entraîner un risque d'arythmie, en particulier en association avec d'autres substances ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT. De plus, des études pré-cliniques ont montré que le chlorobutanol peut entraîner une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Pour éviter les effets néfastes potentiels pouvant faire suite à une exposition au chlorobutanol, Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale ne doit être envisagé que dans les situations où les formulations alternatives de desmopressine, sans chlorobutanol, ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas à l'utilisation.

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

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 hypoglycémisants 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Les données publiées sur un nombre limité (n = 53) de femmes enceintes exposées souffrant de diabète insipide, ainsi que les données sur les femmes enceintes exposées souffrant de complications hémorragiques (n = 216) n'indiquent pas d'effets indésirables de la desmopressine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. À ce jour, il n'existe pas d'autres données épidémiologiques pertinentes. Les études sur les animaux n'ont pas montré d'effets indésirables directs ou indirects de la desmopressine sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

La prudence est de mise lors de la prescription aux femmes enceintes.

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. Cependant, en présence de chlorobutanol, l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité :

Les études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effets cliniquement significatifs de la desmopressine 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.

L'excipient chlorobutanol utilisé dans Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale peut entraîner une toxicité pour la reproduction (voir rubriques 4.4 et 5.3). Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes ayant l'intention de tomber enceintes

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

Résumé du profil de sécurité :

Le traitement sans adaptation concomitante de l'ingestion de liquide, peut entraîner une intoxication par l'eau avec hyponatrémie, il faut y penser devant la survenue de symptômes d'alarme (céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, crampes musculaires, sensations vertigineuses, état confusionnel, diminution de la conscience, évanouissements et, dans les cas sévères, convulsions voire un coma).

Les cas d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie surviennent le plus souvent en début de traitement, lors d'une augmentation de la posologie, ou lors d'un changement de la voie d'administration.

La plupart des autres effets sont signalés comme non graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été majoritairement non graves : congestions nasales (27 %), températures corporelles élevées (15 %), rhinites (12 %). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient des céphalées (9 %), des infections des voies respiratoires supérieures (9 %), des gastro-entérites (7 %), des douleurs abdominales (5 %). Aucune réaction anaphylactique n'a été détectée dans les études cliniques mais des rapports spontanés ont été reçus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle rapportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme nasale chez les enfants et les adultes et sur l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée ».

MedDRA Système Classe Organe	Très fréquent (>1/10)	Fréquent (>1/100, ≤1/10)	Peu fréquent (>1/1000, ≤1/100)	Rare (>1/10000, ≤1/1000)	Indeterminée
Affections du système immunitaire					Réaction allergique
Troubles du métabolisme et nutritionnels			Hyponatrémie		Déshydratation***

Affections psychiatriques		Insomnie Labilité émotionnelle** Cauchemars** Nervosité** Agressivité**			Etat confusionnel*
Affections du système nerveux		Céphalées*			Convulsions* Coma* Sensation vertigineuse* Somnolence
Affections vasculaires					Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale Rhinite	Epistaxis Infection des voies respiratoires supérieures**			Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Gastro-entérite Nausées* Douleurs abdominales*	Vomissements*		Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit Rash Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Spasmes musculaires*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Fatigue*, Œdèmes périphériques*, Douleur dans la poitrine, Frissons
Investigations	Augmentation de la température corporelle**				Prise de poids*

* Rapporté en relation avec une hyponatrémie

** Rapporté chez l'enfant et l'adolescent

*** Rapporté lors du traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible

Population pédiatrique :

L'hyponatrémie est réversible et, chez l'enfant, on observe souvent qu'elle survient en relation avec des modifications

des habitudes d'apport en liquide quotidien et/ou de transpiration. Chez les enfants, une attention particulière doit être portée 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.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage augmente le risque d'hémodilution et d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie. Les symptômes d'alerte sont une augmentation rapide du poids du patient, une tachycardie, des céphalées, des nausées, des vomissements et, dans les cas sévères, des convulsions voire un coma.

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 : HORMONE ANTIDIURETIQUE, code ATC : H01BA02

La solutions Minurin pour pulvérisation nasale contient de la desmopressine, un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine. La différence réside dans la désamination de la cystéine et la substitution de la L-arginine par la D-arginine. Il en résulte une durée d'action plus longue et une absence totale d'effet vasopresseur aux doses utilisées en clinique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité est d'environ 3,4-7,6 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte après environ cinquante minutes.

Distribution

La distribution de desmopressine est mieux décrite par un modèle de distribution bicompartimental avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,33 L/kg.

Biotransformation

Le métabolisme de la desmopressine n'a pas été étudié *in vivo*. Les études de métabolisation *in vitro* de la desmopressine dans des microsomes hépatiques humains ont montré qu'aucune quantité significative n'est métabolisée dans le foie par le système du cytochrome P450. Il est donc peu probable qu'une métabolisation hépatique

in vivo se produise chez l'homme par le système du cytochrome P450. L'effet de la desmopressine sur l'inhibition du système métabolique du cytochrome P450 d'autres médicaments est probablement minime car elle est dépourvue de cette activité *in vitro*.

Élimination

La clairance totale de la desmopressine a été estimée 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 inchangée dans l'urine était de 52 % (44-60 %).

La pharmacocinétique dans des situations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude évaluant la pharmacocinétique de la desmopressine après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 2 microgrammes de desmopressine, il a été observé que la clairance systémique totale diminuait avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale. L'ASC moyenne est passée de 186 pg*h/ml chez les sujets normaux à 281, 453 et 682 pg*h/ml pour les insuffisances rénales légère, modérée et sévère, respectivement. Les augmentations étaient statistiquement significatives pour l'insuffisance rénale modérée et sévère, mais pas pour l'insuffisance rénale légère. La demi-vie terminale a augmenté de manière significative, passant de 2,8 heures chez les sujets normaux à 4,0, 6,6 et 8,7 heures en cas d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données des études non cliniques ne montrent pas de risques particuliers pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et le développement.

Aucune étude du potentiel cancérigène n'a été menée avec la desmopressine. En tant que molécule étroitement liée à l'hormone peptidique naturelle, aucun risque cancérigène n'est supposé.

Un test pré-clinique de screening sur la reproduction et le développement effectué chez le rat a indiqué une toxicité sur la reproduction à des doses élevées et répétées de chlorobutanol avec des observations de diminution de la fertilité, de la durée de la gestation et de la viabilité pré/post-natale. La dose équivalente humaine calculée à partir de la dose sans effet observable «NOEL» (30 mg/kg/jour) pour la toxicité sur la reproduction dans cette étude est de 30 fois la dose de chlorobutanol de Minurin 0,1 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale à 16 pulvérisation/jour. Le transfert placentaire du chlorobutanol a été démontré chez la souris.

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

3 ans.

Durée de conservation après ouverture : le produit peut être conservé 4 semaines à moins de 25°C en position verticale mais doit être jeté immédiatement après ce délai.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir en position verticale.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre brun de type I.

Flacon pulvérisateur avec applicateur nasal et capsule 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. Elle contient 5 ml et libère un total de 50 doses.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulations

L'élimination du médicament non utilisé et de toutes les matières ayant été en contact avec le médicament doit être effectuée conformément à la réglementation locale.

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

FERRING S.A.U.

C/ del Arquitecto Sánchez Arcas n° 3, 1° 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 LA PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Renouvellement de l'autorisation en 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2022