

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/07/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MINIRINMELT 60 microgrammes, lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

desmopressine 60 microgrammes

Pour un lyophilisat oral

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral, blanc, rond, comportant sur une face l'empreinte d'une goutte.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte après élimination d'une pathologie organique sous-jacente. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie sublinguale.

La posologie sera déterminée individuellement pour chaque patient en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement (effets indésirables).

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

L'administration par voie orale d'une dose de 60, 120 et 240 µg de MINIRINMELT correspond respectivement à 0,1, 0,2 et 0,4 mg de MINIRIN comprimé.

- Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :
La posologie initiale est de 60 µg 3 fois par jour par voie sublinguale ; elle peut varier en fonction de l'âge. Elle sera ensuite ajustée en fonction de la diurèse du patient.
La posologie varie en moyenne entre 120 µg et 720 µg par jour. La posologie optimale se situe, pour la majorité des patients, entre 180 µg et 360 µg par jour (généralement en 3 prises par jour, parfois 2).
- Enurésie nocturne isolée :
MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication énurésie nocturne chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La posologie initiale est de 120 µg par jour en 1 prise le soir. En cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée par paliers de 60 µg, jusqu'à 240 µg par jour, en fonction de la réponse au traitement, en respectant un intervalle au minimum de 1 semaine entre

chaque palier d'adaptation posologique. Dans des cas exceptionnels, une posologie de 360 µg par jour peut s'avérer nécessaire.

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir.

Après 3 mois de traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique, le traitement sera interrompu et l'enurésie réévaluée au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, un traitement par la desmopressine peut à nouveau être envisagé, il convient alors de respecter les mêmes règles d'initiation et d'arrêt du traitement (adaptation posologique, surveillance, durée) que lors de l'instauration initiale du traitement.

La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois ([voir rubrique 4.1](#)).

- Nycturie associée à une polyurie nocturne :

MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication nycturie avec polyurie nocturne chez les sujets âgés de plus de 65 ans ([voir rubrique 4.3](#)). La polyurie nocturne se définit comme une production d'urine nocturne excédant la capacité vésicale fonctionnelle ou excédant le tiers de la production d'urine des 24 heures. La posologie initiale est de 60 µg par jour; en cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée, à 120 µg par jour, puis à 240 µg par jour, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque augmentation de posologie (palier hebdomadaire).

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir au coucher. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement.

Dans les indications énurésie nocturne isolée et nycturie associée à une polyurie nocturne, si l'effet clinique souhaité n'est pas obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose minimale efficace, le traitement doit être interrompu.

Mode d'administration

MINIRINMELT se place sous la langue où il va se dissoudre sans apport d'eau.

Un traitement par desmopressine nécessite une restriction hydrique. Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine ([voir rubrique 4.4](#)).

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une "rétenzione hydrique" ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte ([voir rubrique 4.4](#)).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance cardiaque.
- Etat pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h).
- Patients dans l'incapacité de respecter la restriction hydrique: troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.
- Nycturie : sujets âgés de 65 ans et plus (en raison d'un risque accru d'hyponatrémie au-delà de 65 ans).
- Enurésie nocturne : enfants de moins de 6 ans.

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, quelle que soit l'indication, il convient :

- de débuter le traitement à la posologie la plus faible recommandée;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie (sans dépasser la posologie maximale recommandée);
- de respecter la restriction hydrique;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

Avant l'initiation du traitement

Avant l'initiation d'un traitement par la desmopressine dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, toute anomalie organique vésico-sphinctérienne doit être éliminée.

La desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie 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.

A forte dose, notamment dans le cas du diabète insipide, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

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.

La prise en charge thérapeutique de l'énurésie nocturne de l'enfant commence en règle générale par des mesures d'ordre hygiéno-diététique. En cas d'échec de ces mesures, un traitement par desmopressine peut être proposé en complément.

Chez les enfants atteints d'énurésie nocturne isolée, il est recommandé de demander au patient de noter avant le début du traitement la fréquence des mictions et les heures de prise de boissons pendant 48 heures, et le nombre de nuits mouillées pendant 7 jours.

Chez les patients atteints de nycturie, un calendrier mictionnel évaluant la fréquence et le volume des mictions doit être réalisé pour diagnostiquer une polyurie nocturne pendant au minimum 2 jours avant le début du traitement.

Suivi du traitement

1/ Hyponatrémie / Intoxication par l'eau

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Un suivi du poids du patient est recommandé dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de dose. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

Un traitement par desmopressine sans diminution 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.

En cas d'apparition de ces symptômes, dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement doit être interrompu et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte.

Les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ex antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, 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](#)).

2/ Par ailleurs

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement par desmopressine doit être interrompu lors d'affections intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que: épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

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

Associations contre-indiquées

Les traitements 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 antidiurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie ([voir rubrique 4.4](#)).

Un traitement concomitant avec le lopéramide peut entraîner une multiplication par trois de la concentration en desmopressine dans le plasma et une majoration du risque de rétention hydrique et d'hyponatrémie. Bien que des études n'aient pas été menées, des médicaments ralentissant le transit intestinal pourraient avoir le même effet.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse. En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Aucune étude évaluant l'impact de la desmopressine sur la fertilité n'a été réalisée. 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.

Allaitement

La desmopressine passe dans le lait maternel; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la desmopressine chez l'enfant est très peu probable. 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

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

4.8. Effets indésirables

Le traitement sans réduction 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, sensation vertigineuses et vertige, état confusionnel, perte de mémoire, évanouissement, chutes et, dans les cas sévères, convulsions voire d'un coma. Chez les adultes le risque d'hyponatrémie augmente avec la posologie et le risque est plus fréquent chez les femmes. 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.

Diabète insipide et énurésie nocturne isolée

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 dans l'indication diabète insipide.

Nycturie

Les effets indésirables de la desmopressine ont été décrits chez des patients, incluant la population âgée de 65 ans et plus, traités pour nycturie au cours d'essais cliniques. Au total, environ 35 % des patients ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'adaptation posologique. La majorité des cas d'hyponatrémie cliniquement significative (natrémie < 130 mmol/L) est survenue chez des patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 4.3). L'hyponatrémie est apparue soit précocement après l'initiation du traitement, soit lors d'une augmentation de posologie. Les effets indésirables autres que l'hyponatrémie sont essentiellement mineurs. Pendant la période de traitement à long terme, 24 % des patients ont présenté des effets indésirables.

Chez l'adulte

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement était les céphalées (12%). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient l'hyponatrémie (6%), les sensations vertigineuses (3%), l'hypertension (2%) et les troubles gastro-intestinaux (nausées (4%), vomissements (1%), douleurs abdominales (3%), diarrhée (2%) et constipation (1%)). Les effets indésirables peu fréquemment rapportés sont des modifications du rythme du sommeil/niveau de conscience comme des insomnies (0,96%), une somnolence (0,4%) ou une asthénie (0,06%). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'adulte dans le traitement de la Nycturie (N=1557) et l'expérience post-commercialisation toutes indications confondues. 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 (≥1/10 000, < 1/1 000)	Indétermir
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylac
Troubles du métabolisme et nutritionnels		Hyponatrémie*			Déshydratation Hypernatr
Affections psychiatriques			Insomnie	Etat confusionnel*	
Affections du système nerveux	Céphalées*	Sensation vertigineuse*	Somnolence Paresthésie		Convulsions Asthénie* Coma*
Affections oculaires			Troubles visuels		
			Vertiges*		

Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	
Affections gastro-intestinales		Nausées* Douleurs abdominales* Diarrhée Constipation Vomissements*	Dyspepsie Flatulences Ballonnements Distension abdominale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Sudation Prurit Rash Urticaire	Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Fatigue	Evanouissement* Douleur dans la poitrine Maladie de type grippal	
Investigations			Prise de poids* Augmentation des enzymes hépatiques Hypokaliémie	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, évanouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Uniquement dans l'indication de diabète insipide.

Chez l'enfant et l'adolescent

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement était les céphalées (1%). Les effets indésirables les moins fréquemment rapportés étaient des perturbations émotionnelles (libilité émotionnelle (0,1%), agressivité (0,1%), anxiété (0,05%), troubles de l'humeur (0,05%), cauchemars (0,05%)) généralement réversible à l'arrêt du traitement et des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale (0,65%), nausées (0,35%), vomissements (0,2%) et diarrhées (0,15%)). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de l'énurésie nocturne (N=1923). Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée »

MedDRA Système Classe Organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Indéterminée
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et nutritionnels					Hyponatrémie*
Affections psychiatriques			Labilité émotionnelle** Agressivité***	Anxiété Cauchemars* Troubles de l'humeur****	Comportement anormal Troubles émotionnels Dépression Hallucinations Insomnie
Affections du système nerveux		Céphalées*		Somnolence	Troubles attentionnels Hyperactivité Convulsions*
Affections vasculaires				Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Epistaxis
Affections gastro-intestinales			Douleurs abdominales* Nausées* Vomissements* Diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Dermatite allergique Rash Sudation Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires			Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème périphérique Fatigue	Irritabilité	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, événouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Rapporté après commercialisation chez l'enfant et chez l'adolescent (<18 ans).

*** Rapporté après commercialisation quasi exclusivement chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans).

**** Rapporté après commercialisation essentiellement chez l'enfant (<12 ans).

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.ansm.sante.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, vomissements et, dans les cas sévères, convulsions voire coma.

En cas de surdosage dans le cadre du traitement du diabète insipide, la posologie doit être diminuée.

En cas de surdosage dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : interruption du traitement par la 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HORMONE ANTIDIURETIQUE, code ATC : H01BA02

La desmopressine est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Dans la molécule de desmopressine, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine. Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est très réduite. La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

L'administration par voie orale d'une dose de 0,1 à 0,2 mg de MINIRIN comprimé (correspondant à 60 µg et 120 µg de MINIRINMELT) provoque un effet antidiurétique qui se prolonge environ 8 heures avec d'importantes variations inter-individuelles.

Nycturie: Les résultats poolés d'études cliniques contrôlées, randomisées, chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans et plus, traités pour nycturie, par la desmopressine (Minirin comprimé) à une dose individualisée comprise entre 0,1 mg et 0,4 mg (correspondant à 60 µg et 240 µg de Minirinmelt) par jour pendant 3 semaines montrent une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de mictions nocturnes chez 39% des patients versus 5% chez les patients sous placebo ($p<0,0001$).

En raison d'effets indésirables, 8 % des 448 patients sous desmopressine ont interrompu leur traitement pendant la phase d'adaptation posologique, et 2 % des 295 patients pendant la période de double aveugle (0,63 % sous desmopressine et 1,45 % sous placebo).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration de 200, 400 et 800 µg, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est respectivement de 14, 30 et 65 pg/ml. Elle est atteinte entre 0,5 et 2 heures (Tmax).

La biodisponibilité absolue de la desmopressine (Minirinmelt) par voie sublinguale est en moyenne de 0,25 % (0,21 % - 0,31 %).

Tableau d'équivalence entre MINIRIN comprimé et MINIRINMELT :

MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral	MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral
Acétate de desmopressine	Desmopressine base	Desmopressine base	Acétate de desmopressine
0,1 mg	60 µg	89 µg	Approx. 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Approx. 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Approx. 270 µg*

*Calculé à des fins comparatives

Le volume de distribution de la desmopressine après administration intra-veineuse est de 33 L (0,41 L/kg).

La desmopressine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie moyenne d'élimination est de 2,8 heures (CV = 24 %).

Après une administration par voie intraveineuse, 45% de la quantité de desmopressine doit être retrouvée dans les urines sous 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine, mannitol, acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium) de 10 lyophilisats oraux.

Boîte de 3 et 10 plaquettes thermoformées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières <pour l'élimination

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

FERRING S.A.S

7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 34009 369 310 4 6 : 30 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium).

- CIP 34009 369 311 0 7: 100 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téraphthalate-Aluminium).

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

Date de dernier renouvellement : 08 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/07/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MINIRINMELT 120 microgrammes, lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

desmopressine 120 microgrammes
Pour un lyophilisat oral
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral, blanc, rond, comportant sur une face l'empreinte de deux gouttes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte après élimination d'une pathologie organique sous-jacente. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie sublinguale.

La posologie sera déterminée individuellement pour chaque patient en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement (effets indésirables).

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

L'administration par voie orale d'une dose de 60, 120 et 240 µg de MINIRINMELT correspond respectivement à 0,1, 0,2 et 0,4 mg de MINIRIN comprimé.

- Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :
La posologie initiale est de 60 µg 3 fois par jour par voie sublinguale ; elle peut varier en fonction de l'âge. Elle sera ensuite ajustée en fonction de la diurèse du patient.
La posologie varie en moyenne entre 120 µg et 720 µg par jour. La posologie optimale se situe, pour la majorité des patients, entre 180 µg et 360 µg par jour (généralement en 3 prises par jour, parfois 2).
- Enurésie nocturne isolée :
MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication énurésie nocturne chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La posologie initiale est de 120 µg par jour en 1 prise le soir. En cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée par paliers de 60 µg, jusqu'à 240 µg par jour, en fonction de la réponse au traitement, en respectant un intervalle au minimum de 1 semaine entre

chaque palier d'adaptation posologique. Dans des cas exceptionnels, une posologie de 360 µg par jour peut s'avérer nécessaire.

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir.

Après 3 mois de traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique, le traitement sera interrompu et l'enurésie réévaluée au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, un traitement par la desmopressine peut à nouveau être envisagé, il convient alors de respecter les mêmes règles d'initiation et d'arrêt du traitement (adaptation posologique, surveillance, durée) que lors de l'instauration initiale du traitement.

La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois ([voir rubrique 4.1](#)).

- Nycturie associée à une polyurie nocturne :

MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication nycturie avec polyurie nocturne chez les sujets âgés de plus de 65 ans ([voir rubrique 4.3](#)). La polyurie nocturne se définit comme une production d'urine nocturne excédant la capacité vésicale fonctionnelle ou excédant le tiers de la production d'urine des 24 heures. La posologie initiale est de 60 µg par jour; en cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée, à 120 µg par jour, puis à 240 µg par jour, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque augmentation de posologie (palier hebdomadaire).

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir au coucher. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement.

Dans les indications énurésie nocturne isolée et nycturie associée à une polyurie nocturne, si l'effet clinique souhaité n'est pas obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose minimale efficace, le traitement doit être interrompu.

Mode d'administration

MINIRINMELT se place sous la langue où il va se dissoudre sans apport d'eau.

Un traitement par desmopressine nécessite une restriction hydrique. Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine ([voir rubrique 4.4](#)).

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une "rétenzione hydrique" ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte ([voir rubrique 4.4](#)).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance cardiaque.
- Etat pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h).
- Patients dans l'incapacité de respecter la restriction hydrique: troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.
- Nycturie : sujets âgés de 65 ans et plus (en raison d'un risque accru d'hyponatrémie au-delà de 65 ans).
- Enurésie nocturne : enfants de moins de 6 ans.

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, quelle que soit l'indication, il convient :

- de débuter le traitement à la posologie la plus faible recommandée;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie (sans dépasser la posologie maximale recommandée);
- de respecter la restriction hydrique;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

Avant l'initiation du traitement

Avant l'initiation d'un traitement par la desmopressine dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, toute anomalie organique vésico-sphinctérienne doit être éliminée.

La desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie 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.

A forte dose, notamment dans le cas du diabète insipide, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

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.

La prise en charge thérapeutique de l'énurésie nocturne de l'enfant commence en règle générale par des mesures d'ordre hygiéno-diététique. En cas d'échec de ces mesures, un traitement par desmopressine peut être proposé en complément.

Chez les enfants atteints d'énurésie nocturne isolée, il est recommandé de demander au patient de noter avant le début du traitement la fréquence des mictions et les heures de prise de boissons pendant 48 heures, et le nombre de nuits mouillées pendant 7 jours.

Chez les patients atteints de nycturie, un calendrier mictionnel évaluant la fréquence et le volume des mictions doit être réalisé pour diagnostiquer une polyurie nocturne pendant au minimum 2 jours avant le début du traitement.

Suivi du traitement

1/ Hyponatrémie / Intoxication par l'eau

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Un suivi du poids du patient est recommandé dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de dose. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

Un traitement par desmopressine sans diminution 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.

En cas d'apparition de ces symptômes, dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement doit être interrompu et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte.

Les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ex antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, 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](#)).

2/ Par ailleurs

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement par desmopressine doit être interrompu lors d'affections intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que: épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

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

Associations contre-indiquées

Les traitements 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 antidiurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie ([voir rubrique 4.4](#)).

Un traitement concomitant avec le lopéramide peut entraîner une multiplication par trois de la concentration en desmopressine dans le plasma et une majoration du risque de rétention hydrique et d'hyponatrémie. Bien que des études n'aient pas été menées, des médicaments ralentissant le transit intestinal pourraient avoir le même effet.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse. En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Aucune étude évaluant l'impact de la desmopressine sur la fertilité n'a été réalisée. 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.

Allaitement

La desmopressine passe dans le lait maternel; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la desmopressine chez l'enfant est très peu probable. 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

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

4.8. Effets indésirables

Le traitement sans réduction 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, sensation vertigineuses et vertige, état confusionnel, perte de mémoire, évanouissement, chutes et, dans les cas sévères, convulsions voire d'un coma. Chez les adultes le risque d'hyponatrémie augmente avec la posologie et le risque est plus fréquent chez les femmes. 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.

Diabète insipide et énurésie nocturne isolée

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 dans l'indication diabète insipide.

Nycturie

Les effets indésirables de la desmopressine ont été décrits chez des patients, incluant la population âgée de 65 ans et plus, traités pour nycturie au cours d'essais cliniques. Au total, environ 35 % des patients ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'adaptation posologique. La majorité des cas d'hyponatrémie cliniquement significative (natrémie < 130 mmol/L) est survenue chez des patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 4.3). L'hyponatrémie est apparue soit précocement après l'initiation du traitement, soit lors d'une augmentation de posologie. Les effets indésirables autres que l'hyponatrémie sont essentiellement mineurs. Pendant la période de traitement à long terme, 24 % des patients ont présenté des effets indésirables.

Chez l'adulte

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement était les céphalées (12%). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient l'hyponatrémie (6%), les sensations vertigineuses (3%), l'hypertension (2%) et les troubles gastro-intestinaux (nausées (4%), vomissements (1%), douleurs abdominales (3%), diarrhée (2%) et constipation (1%)). Les effets indésirables peu fréquemment rapportés sont des modifications du rythme du sommeil/niveau de conscience comme des insomnies (0,96%), une somnolence (0,4%) ou une asthénie (0,06%). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'adulte dans le traitement de la Nycturie (N=1557) et l'expérience post-commercialisation toutes indications confondues. 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 (≥1/10 000, < 1/1 000)	Indétermir
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylac
Troubles du métabolisme et nutritionnels		Hyponatrémie*			Déshydratation Hypernatr
Affections psychiatriques			Insomnie	Etat confusionnel*	
Affections du système nerveux	Céphalées*	Sensation vertigineuse*	Somnolence Paresthésie		Convulsions Asthénie* Coma*
Affections oculaires			Troubles visuels		
			Vertiges*		

Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	
Affections gastro-intestinales		Nausées* Douleurs abdominales* Diarrhée Constipation Vomissements*	Dyspepsie Flatulences Ballonnements Distension abdominale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Sudation Prurit Rash Urticaire	Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Fatigue	Evanouissement* Douleur dans la poitrine Maladie de type grippal	
Investigations			Prise de poids* Augmentation des enzymes hépatiques Hypokaliémie	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, évanouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Uniquement dans l'indication de diabète insipide.

Chez l'enfant et l'adolescent

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement était les céphalées (1%). Les effets indésirables les moins fréquemment rapportés étaient des perturbations émotionnelles (libilité émotionnelle (0,1%), agressivité (0,1%), anxiété (0,05%), troubles de l'humeur (0,05%), cauchemars (0,05%)) généralement réversible à l'arrêt du traitement et des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale (0,65%), nausées (0,35%), vomissements (0,2%) et diarrhées (0,15%)). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de l'énurésie nocturne (N=1923). Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée »

MedDRA Système Classe Organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Indéterminée
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et nutritionnels					Hyponatrémie*
Affections psychiatriques			Labilité émotionnelle** Agressivité***	Anxiété Cauchemars* Troubles de l'humeur****	Comportement anormal Troubles émotionnels Dépression Hallucinations Insomnie
Affections du système nerveux		Céphalées*		Somnolence	Troubles attentionnels Hyperactivité Convulsions*
Affections vasculaires				Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Epistaxis
Affections gastro-intestinales			Douleurs abdominales* Nausées* Vomissements* Diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Dermatite allergique Rash Sudation Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires			Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème périphérique Fatigue	Irritabilité	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, événouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Rapporté après commercialisation chez l'enfant et chez l'adolescent (<18 ans).

*** Rapporté après commercialisation quasi exclusivement chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans).

**** Rapporté après commercialisation essentiellement chez l'enfant (<12 ans).

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.ansm.sante.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, vomissements et, dans les cas sévères, convulsions voire coma.

En cas de surdosage dans le cadre du traitement du diabète insipide, la posologie doit être diminuée.

En cas de surdosage dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : interruption du traitement par la 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HORMONE ANTIDIURETIQUE, code ATC : H01BA02

La desmopressine est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Dans la molécule de desmopressine, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine. Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est très réduite. La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

L'administration par voie orale d'une dose de 0,1 à 0,2 mg de MINIRIN comprimé (correspondant à 60 µg et 120 µg de MINIRINMELT) provoque un effet antidiurétique qui se prolonge environ 8 heures avec d'importantes variations inter-individuelles.

Nycturie: Les résultats poolés d'études cliniques contrôlées, randomisées, chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans et plus, traités pour nycturie, par la desmopressine (Minirin comprimé) à une dose individualisée comprise entre 0,1 mg et 0,4 mg (correspondant à 60 µg et 240 µg de Minirinmelt) par jour pendant 3 semaines montrent une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de mictions nocturnes chez 39% des patients versus 5% chez les patients sous placebo ($p<0,0001$).

En raison d'effets indésirables, 8 % des 448 patients sous desmopressine ont interrompu leur traitement pendant la phase d'adaptation posologique, et 2 % des 295 patients pendant la période de double aveugle (0,63 % sous desmopressine et 1,45 % sous placebo).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration de 200, 400 et 800 µg, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est respectivement de 14, 30 et 65 pg/ml. Elle est atteinte entre 0,5 et 2 heures (Tmax).

La biodisponibilité absolue de la desmopressine (Minirinmelt) par voie sublinguale est en moyenne de 0,25 % (0,21 % - 0,31 %).

Tableau d'équivalence entre MINIRIN comprimé et MINIRINMELT :

MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral	MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral
Acétate de desmopressine	Desmopressine base	Desmopressine base	Acétate de desmopressine
0,1 mg	60 µg	89 µg	Approx. 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Approx. 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Approx. 270 µg*

*Calculé à des fins comparatives

Le volume de distribution de la desmopressine après administration intra-veineuse est de 33 L (0,41 L/kg).

La desmopressine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie moyenne d'élimination est de 2,8 heures (CV = 24 %).

Après une administration par voie intraveineuse, 45% de la quantité de desmopressine doit être retrouvée dans les urines sous 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine, mannitol, acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium) de 10 lyophilisats oraux.

Boîte de 3 et 10 plaquettes thermoformées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières <pour l'élimination

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

FERRING S.A.S

7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 34009 369 313 3 6 : 30 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium).

- CIP 34009 369 315 6 5 : 100 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téraphthalate-Aluminium).

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

Date de dernier renouvellement : 08 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/07/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MINIRINMELT 240 microgrammes, lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

desmopressine 240 microgrammes

Pour un lyophilisat oral

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral, blanc, rond, comportant sur une face l'empreinte de trois gouttes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement du diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible.
- Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte après élimination d'une pathologie organique sous-jacente. La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois.
- Traitement symptomatique de la nycturie chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, lorsqu'elle est associée à une polyurie nocturne.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie sublinguale.

La posologie sera déterminée individuellement pour chaque patient en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement (effets indésirables).

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

L'administration par voie orale d'une dose de 60, 120 et 240 µg de MINIRINMELT correspond respectivement à 0,1, 0,2 et 0,4 mg de MINIRIN comprimé.

- Diabète insipide d'origine centrale pitresso-sensible :
La posologie initiale est de 60 µg 3 fois par jour par voie sublinguale ; elle peut varier en fonction de l'âge. Elle sera ensuite ajustée en fonction de la diurèse du patient.
La posologie varie en moyenne entre 120 µg et 720 µg par jour. La posologie optimale se situe, pour la majorité des patients, entre 180 µg et 360 µg par jour (généralement en 3 prises par jour, parfois 2).
- Enurésie nocturne isolée :
MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication énurésie nocturne chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La posologie initiale est de 120 µg par jour en 1 prise le soir. En cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée par paliers de 60 µg, jusqu'à 240 µg par jour, en fonction de la réponse au traitement, en respectant un intervalle au minimum de 1 semaine entre

chaque palier d'adaptation posologique. Dans des cas exceptionnels, une posologie de 360 µg par jour peut s'avérer nécessaire.

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir.

Après 3 mois de traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique, le traitement sera interrompu et l'enurésie réévaluée au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, un traitement par la desmopressine peut à nouveau être envisagé, il convient alors de respecter les mêmes règles d'initiation et d'arrêt du traitement (adaptation posologique, surveillance, durée) que lors de l'instauration initiale du traitement.

La durée du traitement à dose minimale efficace déterminée après adaptation posologique est limitée à 3 mois, renouvelable une fois ([voir rubrique 4.1](#)).

- Nycturie associée à une polyurie nocturne :

MINIRIN est contre-indiqué dans l'indication nycturie avec polyurie nocturne chez les sujets âgés de plus de 65 ans ([voir rubrique 4.3](#)). La polyurie nocturne se définit comme une production d'urine nocturne excédant la capacité vésicale fonctionnelle ou excédant le tiers de la production d'urine des 24 heures. La posologie initiale est de 60 µg par jour; en cas d'efficacité insuffisante, celle-ci peut ensuite être progressivement augmentée, à 120 µg par jour, puis à 240 µg par jour, en respectant un intervalle d'une semaine entre chaque augmentation de posologie (palier hebdomadaire).

Le traitement doit être pris en une prise unique le soir au coucher. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement.

Dans les indications énurésie nocturne isolée et nycturie associée à une polyurie nocturne, si l'effet clinique souhaité n'est pas obtenu dans les 4 semaines suivant la détermination de la dose minimale efficace, le traitement doit être interrompu.

Mode d'administration

MINIRINMELT se place sous la langue où il va se dissoudre sans apport d'eau.

Un traitement par desmopressine nécessite une restriction hydrique. Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine ([voir rubrique 4.4](#)).

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'une "rétenzione hydrique" ou d'une hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, augmentation rapide du poids corporel, état confusionnel et convulsions dans les cas sévères), le traitement doit être interrompu jusqu'à la totale résolution des symptômes. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte ([voir rubrique 4.4](#)).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance cardiaque.
- Etat pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 ml/min).
- Hyponatrémie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- Polydipsie ou potomanie (avec production d'urine excédant 40 ml/kg/24h).
- Patients dans l'incapacité de respecter la restriction hydrique: troubles cognitifs sévères, démence, maladie neurologique.
- Nycturie : sujets âgés de 65 ans et plus (en raison d'un risque accru d'hyponatrémie au-delà de 65 ans).
- Enurésie nocturne : enfants de moins de 6 ans.

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, quelle que soit l'indication, il convient :

- de débuter le traitement à la posologie la plus faible recommandée;
- d'augmenter progressivement et prudemment la posologie (sans dépasser la posologie maximale recommandée);
- de respecter la restriction hydrique;
- de s'assurer que, chez l'enfant, l'administration se fait sous la surveillance d'un adulte.

Avant l'initiation du traitement

Avant l'initiation d'un traitement par la desmopressine dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, toute anomalie organique vésico-sphinctérienne doit être éliminée.

La desmopressine doit être administrée avec prudence et sa posologie 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.

A forte dose, notamment dans le cas du diabète insipide, la desmopressine peut parfois provoquer une légère élévation de la pression artérielle, qui disparaît avec la diminution de la posologie.

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.

La prise en charge thérapeutique de l'énurésie nocturne de l'enfant commence en règle générale par des mesures d'ordre hygiéno-diététique. En cas d'échec de ces mesures, un traitement par desmopressine peut être proposé en complément.

Chez les enfants atteints d'énurésie nocturne isolée, il est recommandé de demander au patient de noter avant le début du traitement la fréquence des mictions et les heures de prise de boissons pendant 48 heures, et le nombre de nuits mouillées pendant 7 jours.

Chez les patients atteints de nycturie, un calendrier mictionnel évaluant la fréquence et le volume des mictions doit être réalisé pour diagnostiquer une polyurie nocturne pendant au minimum 2 jours avant le début du traitement.

Suivi du traitement

1/ Hyponatrémie / Intoxication par l'eau

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, il est impératif de restreindre toute prise de liquides au moins 1 heure avant et pendant les 8 heures suivant la prise de desmopressine. Les patients et le cas échéant leurs familles doivent être sensibilisés quant à la restriction hydrique.

Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive en respectant un délai suffisant entre chaque palier posologique.

Un suivi du poids du patient est recommandé dans les jours suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de dose. Une augmentation rapide et importante du poids peut être le signe d'une rétention hydrique excessive.

Un traitement par desmopressine sans diminution 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.

En cas d'apparition de ces symptômes, dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement doit être interrompu et un ionogramme sanguin réalisé pour mesurer la natrémie. Si le traitement est repris, la restriction hydrique devra être plus stricte.

Les patients dont la natrémie se situe à la limite inférieure de la normale présentent un risque accru d'hyponatrémie.

Une attention particulière sera apportée aux patients prenant en association un médicament pouvant induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ex antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine, 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](#)).

2/ Par ailleurs

Dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, le traitement par desmopressine doit être interrompu lors d'affections intercurrentes caractérisées par un déséquilibre hydrique et/ou électrolytique telles que: épisode infectieux, fièvre, gastroentérite.

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

Associations contre-indiquées

Les traitements 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 antidiurétique conduisant à un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie ([voir rubrique 4.4](#)).

Un traitement concomitant avec le lopéramide peut entraîner une multiplication par trois de la concentration en desmopressine dans le plasma et une majoration du risque de rétention hydrique et d'hyponatrémie. Bien que des études n'aient pas été menées, des médicaments ralentissant le transit intestinal pourraient avoir le même effet.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles et des indications thérapeutiques, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse. En effet, les données animales sont rassurantes et en clinique l'utilisation de la desmopressine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.

Aucune étude évaluant l'impact de la desmopressine sur la fertilité n'a été réalisée. 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.

Allaitement

La desmopressine passe dans le lait maternel; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la desmopressine chez l'enfant est très peu probable. 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

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

4.8. Effets indésirables

Le traitement sans réduction 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, sensation vertigineuses et vertige, état confusionnel, perte de mémoire, évanouissement, chutes et, dans les cas sévères, convulsions voire d'un coma. Chez les adultes le risque d'hyponatrémie augmente avec la posologie et le risque est plus fréquent chez les femmes. 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.

Diabète insipide et énurésie nocturne isolée

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 dans l'indication diabète insipide.

Nycturie

Les effets indésirables de la desmopressine ont été décrits chez des patients, incluant la population âgée de 65 ans et plus, traités pour nycturie au cours d'essais cliniques. Au total, environ 35 % des patients ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'adaptation posologique. La majorité des cas d'hyponatrémie cliniquement significative (natrémie < 130 mmol/L) est survenue chez des patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 4.3). L'hyponatrémie est apparue soit précocement après l'initiation du traitement, soit lors d'une augmentation de posologie. Les effets indésirables autres que l'hyponatrémie sont essentiellement mineurs. Pendant la période de traitement à long terme, 24 % des patients ont présenté des effets indésirables.

Chez l'adulte

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement était les céphalées (12%). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient l'hyponatrémie (6%), les sensations vertigineuses (3%), l'hypertension (2%) et les troubles gastro-intestinaux (nausées (4%), vomissements (1%), douleurs abdominales (3%), diarrhée (2%) et constipation (1%)). Les effets indésirables peu fréquemment rapportés sont des modifications du rythme du sommeil/niveau de conscience comme des insomnies (0,96%), une somnolence (0,4%) ou une asthénie (0,06%). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'adulte dans le traitement de la Nycturie (N=1557) et l'expérience post-commercialisation toutes indications confondues. 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 (≥1/10 000, < 1/1 000)	Indétermir
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylac
Troubles du métabolisme et nutritionnels		Hyponatrémie*			Déshydratation Hypernatr
Affections psychiatriques			Insomnie	Etat confusionnel*	
Affections du système nerveux	Céphalées*	Sensation vertigineuse*	Somnolence Paresthésie		Convulsions Asthénie* Coma*
Affections oculaires			Troubles visuels		
			Vertiges*		

Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	
Affections gastro-intestinales		Nausées* Douleurs abdominales* Diarrhée Constipation Vomissements*	Dyspepsie Flatulences Ballonnements Distension abdominale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Sudation Prurit Rash Urticaire	Dermatite allergique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème Fatigue	Evanouissement* Douleur dans la poitrine Maladie de type grippal	
Investigations			Prise de poids* Augmentation des enzymes hépatiques Hypokaliémie	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, évanouissements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Uniquement dans l'indication de diabète insipide.

Chez l'enfant et l'adolescent

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le traitement était les céphalées (1%). Les effets indésirables les moins fréquemment rapportés étaient des perturbations émotionnelles (libilité émotionnelle (0,1%), agressivité (0,1%), anxiété (0,05%), troubles de l'humeur (0,05%), cauchemars (0,05%)) généralement réversible à l'arrêt du traitement et des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale (0,65%), nausées (0,35%), vomissements (0,2%) et diarrhées (0,15%)). Quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés uniquement après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est basée sur celle reportée dans les essais cliniques évaluant la desmopressine sous forme orale chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de l'enurésie nocturne (N=1923). Les effets indésirables rapportés uniquement après commercialisation sont listés dans la colonne « fréquence indéterminée »

MedDRA Système Classe Organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Indéterminée
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et nutritionnels					Hyponatrémie*
Affections psychiatriques			Labilité émotionnelle** Agressivité***	Anxiété Cauchemars* Troubles de l'humeur****	Comportement anormal Troubles émotionnels Dépression Hallucinations Insomnie
Affections du système nerveux		Céphalées*		Somnolence	Problèmes attentionnels Hyperactivité Convulsions*
Affections vasculaires				Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Epistaxis
Affections gastro-intestinales			Douleurs abdominales* Nausées* Vomissements* Diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Dermatite allergique Rash Sudation Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires			Trouble urétral et de la vessie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème périphérique Fatigue	Irritabilité	

*L'hyponatrémie peut être la cause de céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prise de poids, sensation vertigineuses, confusion, événements, perte de mémoire, vertiges, chutes et dans les cas sévères de convulsions voire d'un coma.

**Rapporté après commercialisation chez l'enfant et chez l'adolescent (<18 ans).

*** Rapporté après commercialisation quasi exclusivement chez l'enfant et l'adolescent (<18 ans).

**** Rapporté après commercialisation essentiellement chez l'enfant (<12 ans).

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.ansm.sante.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, vomissements et, dans les cas sévères, convulsions voire coma.

En cas de surdosage dans le cadre du traitement du diabète insipide, la posologie doit être diminuée.

En cas de surdosage dans les indications énurésie nocturne isolée de l'enfant et nycturie de l'adulte, les recommandations générales suivantes doivent s'appliquer : interruption du traitement par la 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HORMONE ANTIDIURETIQUE, code ATC : H01BA02

La desmopressine est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine.

Dans la molécule de desmopressine, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine. Par rapport à l'hormone naturelle, la desmopressine se caractérise par une activité antidiurétique augmentée et prolongée, alors que son activité vasopressive est très réduite. La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein.

L'administration par voie orale d'une dose de 0,1 à 0,2 mg de MINIRIN comprimé (correspondant à 60 µg et 120 µg de MINIRINMELT) provoque un effet antidiurétique qui se prolonge environ 8 heures avec d'importantes variations inter-individuelles.

Nycturie: Les résultats poolés d'études cliniques contrôlées, randomisées, chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans et plus, traités pour nycturie, par la desmopressine (Minirin comprimé) à une dose individualisée comprise entre 0,1 mg et 0,4 mg (correspondant à 60 µg et 240 µg de Minirinmelt) par jour pendant 3 semaines montrent une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de mictions nocturnes chez 39% des patients versus 5% chez les patients sous placebo ($p<0,0001$).

En raison d'effets indésirables, 8 % des 448 patients sous desmopressine ont interrompu leur traitement pendant la phase d'adaptation posologique, et 2 % des 295 patients pendant la période de double aveugle (0,63 % sous desmopressine et 1,45 % sous placebo).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration de 200, 400 et 800 µg, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est respectivement de 14, 30 et 65 pg/ml. Elle est atteinte entre 0,5 et 2 heures (Tmax).

La biodisponibilité absolue de la desmopressine (Minirinmelt) par voie sublinguale est en moyenne de 0,25 % (0,21 % - 0,31 %).

Tableau d'équivalence entre MINIRIN comprimé et MINIRINMELT :

MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral	MINIRIN comprimé	MINIRINMELT lyophilisat oral
Acétate de desmopressine	Desmopressine base	Desmopressine base	Acétate de desmopressine
0,1 mg	60 µg	89 µg	Approx. 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	Approx. 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	Approx. 270 µg*

*Calculé à des fins comparatives

Le volume de distribution de la desmopressine après administration intra-veineuse est de 33 L (0,41 L/kg).

La desmopressine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie moyenne d'élimination est de 2,8 heures (CV = 24 %).

Après une administration par voie intraveineuse, 45% de la quantité de desmopressine doit être retrouvée dans les urines sous 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine, mannitol, acide citrique anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphthalate-Aluminium) de 10 lyophilisats oraux.

Boîte de 3 et 10 plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières <pour l'élimination

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

FERRING S.A.S

7, RUE JEAN-BAPTISTE CLEMENT

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 34009 369 317 9 4 : 30 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium).
- CIP 34009 369 318 5 5 : 100 lyophilisats oraux sous plaquettes thermoformées (PVC-Polyamide-Aluminium/Papier-Polyester téréphtalate-Aluminium).

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

Date de dernier renouvellement : 08 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II