

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **COMPRIMÉS MINIRIN®**

(Acétate de desmopressine)

Comprimés de 0,1 mg et 0,2 mg

Antidiurétique

Ferring Inc.
200 Yorkland Blvd.,
Suite numéro 800
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de la préparation :
13 juillet 2001

Date de la révision :
1^{er} mars 2006

Numéro de contrôle de la présentation : **103726**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	32
PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	36

COMPRIMÉS MINIRIN®

Acétate de desmopressine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés 0,1 mg et 0,2 mg	Lactose, amidon de pommes de terre, povidone, stéarate de magnésium <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Minirin® sont indiqués pour :

- Le traitement de la nycturie chez les adultes

1.1.1 CONTRE-INDICATIONS

- Une hypersensibilité à l'acétate de desmopressine ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section **Formes posologiques, composition et conditionnement** de la monographie de produit.
- La présence d'une des affections suivantes : hyponatrémie, maladie hépatique importante, néphrose et toute autre affection associée à une réduction de l'excrétion de l'eau, une insuffisance cardiaque de type congestif ou autre, une insuffisance rénale chronique ou une polydipsie primaire ou psychogène.
- La présence d'affections médicales provoquant des états de déperdition du sodium comme la nausée, la boulimie, l'anorexie nerveuse, les vomissements chroniques, la diarrhée et l'insuffisance corticosurrénalienne de même que les néphropathies associées à des pertes de sel représente une contre-indication à l'utilisation de l'acétate de desmopressine.

- À cause du risque d'agrégation plaquettaire et de thrombocytopénie, on ne doit pas utiliser le médicament pour des personnes atteintes de la maladie de von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Considérations générales

L'acétate de desmopressine n'est pas efficace pour le contrôle de la polyurie causée par les maladies rénales, le diabète insipide néphrogène, le diabète, l'hypokaliémie ou l'hypercalcémie.

On ne doit pas administrer de la desmopressine à des patients déshydratés avant que leur équilibre hydrique ait été rétabli de façon adéquate.

On doit ajuster l'apport liquidien pour réduire la possibilité d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie.

On déconseille de commencer un traitement pour un patient de 65 ans et plus [voir **Mises en garde et précautions, gériatrie (personnes \geq 65 ans)**].

Les patients traités avec des diurétiques pour une rétention liquidienne ne doivent pas recevoir d'antidiurétiques.

On doit faire preuve de prudence si on utilise la desmopressine chez des personnes atteintes de fibrose kystique, car elles sont sujettes à de l'hyponatrémie.

Le traitement avec de la desmopressine doit être interrompu pendant les maladies aiguës concomitantes caractérisées par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastroentérite).

On doit prendre des précautions pour éviter l'hyponatrémie dans les situations suivantes :

- les affections caractérisées par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre et le syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD) et chez les patients dont la pression intracrânienne est élevée
- les cas de traitement concomitant avec des médicaments qui induisent le SIAD, par ex. les antidépresseurs tricycliques (l'amitriptyline, la nortriptyline), les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, citalopram), la chlorpromazine et la carbamazépine
- les cas de traitement concomitant avec des AINS, notamment les inhibiteurs de la COX-2

En général, l'hyponatrémie et le SIAD répondent tous deux à une limitation de l'apport liquidien et à une restriction variant entre 1000 et 1200 mL par jour. Les médecins ne doivent pas utiliser

une perfusion de salin hypertonique pour obtenir une correction rapide d'une hyponatrémie importante, car cela peut mener à des séquelles graves.

Cardiovasculaire

L'utilisation de la préparation intranasale d'acétate de desmopressine à un dosage élevé (40 µg ou plus) a parfois été suivie d'une légère élévation de la tension artérielle qui est disparue avec une réduction du dosage. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez des patients atteints d'insuffisance coronarienne et/ou de maladie cardiaque hypertensive à cause de la possibilité d'induire une tachycardie et des changements de la pression artérielle.

Génito-urinaire

On doit envisager la possibilité d'une dysfonction vésicale importante et d'une obstruction vésicale avant de commencer le traitement.

Sensibilité /Résistance

Certains rapports ont signalé un changement de la réponse avec le temps, habituellement après que le médicament ait été administré pendant plus de 6 mois. La réponse au médicament peut être réduite chez certains patients, tandis que la durée de l'effet peut être plus courte pour d'autres. Aucune donnée n'indique que cet effet soit secondaire au développement d'anticorps liants, mais il peut être causé par une inactivation locale du peptide.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les études de reproduction qui ont été menées sur des rates et des lapines n'ont démontré aucun signe de lésion au fœtus causé par l'administration de la desmopressine. On a rapporté que l'acétate de desmopressine avait été utilisé chez des femmes enceintes sans qu'on ne détecte de lésion chez leurs fœtus.

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Toutefois, comme pour tous les médicaments utilisés pendant la grossesse, le médecin doit jauger les avantages thérapeutiques possibles en fonction des risques potentiels dans chaque cas.

Femmes qui allaitent

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes qui allaitent. Une étude particulière menée auprès d'une femme après son accouchement a démontré un changement marqué de ses taux d'acétate de desmopressine plasmatiques après une dose intranasale de 10 µg, mais on n'a détecté que peu de desmopressine dans son lait.

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

On déconseille de commencer un traitement pour un patient de 65 ans, car le risque d'hyponatrémie est augmenté dans cette population.

Si des médecins décident de commencer un traitement avec de la desmopressine pour un de ces patients, le taux de sodium sérique doit être mesuré avant d'amorcer le traitement et 3 jours après le début du traitement tout comme 3 jours après un changement de dose. Si le taux de sodium sérique est inférieur aux limites de la normale ou s'il a baissé de façon importante comparativement à la valeur initiale, le médecin doit répéter l'analyse du sodium sérique au cours des 3 à 4 jours suivants. Si les comprimés Minirin® (acétate de desmopressine) sont utilisés à long terme, une analyse supplémentaire du taux de sodium doit être obtenue après un mois. Si les comprimés Minirin® sont utilisés à long terme et que le patient fait preuve d'une tendance vers l'hyponatrémie, le taux de sodium doit être mesuré mensuellement. S'il n'y a pas de tendance vers l'hyponatrémie, la mesure du taux de sodium tous les 2 ou 3 mois est appropriée. Si les taux de sodium sériques ne sont pas compris dans les limites normales ou s'ils ne se stabilisent pas, on doit arrêter le traitement du patient.

Les patients d'âge gériatrique doivent être observés de près pour déceler chez eux les signes d'une possible rétention hydrique secondaire à une ingestion excessive de liquides. Lorsque l'ingestion de liquides n'est pas excessive, le danger d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie est faible. On doit minutieusement ajuster l'ingestion liquidienne pour prévenir une hydratation excessive.

Surveillance et essais de laboratoire

Chez les patients souffrant de nycturie, on doit utiliser un tableau de la fréquence et du volume des mictions pour diagnostiquer la polyurie nocturne pendant au moins deux jours avant de commencer le traitement. On considère comme polyurie nocturne une production nocturne d'urine excédant la capacité vésicale fonctionnelle ou excédant 20 % de la production d'urine pour une période de 24 heures chez les jeunes personnes, 27 % chez les personnes d'âge moyen et 33 % chez les personnes âgées.

On doit mesurer le taux de sodium sérique avant d'amorcer le traitement et 3 jours après le début du traitement ou après une augmentation de dose et aux autres occasions considérées nécessaires par le médecin traitant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Deux études cliniques ont été menées auprès de patients souffrant de nycturie. Le plan des deux études cliniques (une étude a été menée auprès de sujets masculins et l'autre auprès de sujets féminins) était semblable. Il s'agissait d'études multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo et groupes parallèles. Les études étaient menées auprès d'adultes masculins et féminins âgés de 18 ans ou plus. Les patients présentaient un nombre de mictions nocturnes ≥ 2 . Des critères d'exclusion ont été adoptés pour s'assurer que la nycturie n'était pas secondaire à d'autres causes bien établies d'augmentation de la fréquence urinaire comme la sclérose en plaques, l'incontinence par impériosité, le diabète insipide ou la polydipsie. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque, ceux nécessitant un traitement diurétique et ceux qui étaient atteints d'une affection médicale caractérisée par un déséquilibre liquidien ou électrolytique ont également été exclus. Les patients qui recevaient des diurétiques, des antidépresseurs tricycliques, de l'indométacine, de la carbamazépine ou du chlorpromamide ont été exclus. On a inclus les personnes recevant des médicaments antihypertenseurs si aucun ajustement de dose n'avait été effectué au cours des 3 mois précédents et si les patients étaient traités à long terme.

Les études ont commencé par une période de sélection d'une durée d'une semaine pour établir les valeurs initiales. Au cours de la semaine 1, les patients ont reçu chaque jour un comprimé Minirin[®] de 0,1 mg au coucher pendant sept jours. Au besoin, on a augmenté la dose du médicament à la semaine 2 (un comprimé de 0,2 mg par jour pendant sept jours, puis encore à la semaine 3 jusqu'à deux comprimés de 0,2 mg (c'est-à-dire 0,4 mg) par jour pendant sept jours supplémentaires. Si le patient ne s'éveillait plus la nuit pour uriner pendant la semaine de détermination de la dose, on choisissait cette dose comme la dose optimale pour la période de traitement à double insu et le patient ne passait pas au niveau de dose suivant. Chez les patients qui continuaient à se lever la nuit pour uriner à toutes les doses, on choisissait la dose tolérée qui permettait d'obtenir la plus faible diurèse nocturne. La période à double insu a été amorcée après une période sans médicament de sept jours. Les patients ont été assignés de façon aléatoire à leur dose optimale de comprimés Minirin[®] ou à du placebo. La période de traitement a duré cinq semaines, ce qui faisait un total de 6 à 8 semaines, selon la longueur de la période de détermination de la dose.

Le tableau 1 résume l'incidence des effets indésirables signalés pendant les études cliniques à un taux d'au moins 1 % dans les études menées auprès des hommes et des femmes. La majorité des effets indésirables ont été observés pendant la phase de détermination de la dose (Tableau 2).

Sauf pour l'hyponatrémie, il n'y a pas eu de différence entre les comprimés Minirin[®] et le placebo quant au nombre de valeurs de laboratoire anormales, ni dans les changements de mesures des signes vitaux de la période initiale à la fin de l'étude. Les médicaments utilisés le plus souvent de façon concomitante ont été les agents antithrombotiques.

**Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques
(Fréquence ≥ 1 %)**

Tableau 1 : Effets indésirables signalés dans les études avec une incidence d'au moins 1 % dans les études menées auprès de sujets masculins et féminins.

	Étude masculine*			Étude féminine*		
	Phase de détermination de la dose	Double insu		Phase de détermination de la dose	Double insu	
	desmopressine (N=224)	desmopressine (N=86)	Placebo (N=65)	desmopressine (N=224)	desmopressine (N=72)	Placebo (N=72)
	%	%	%	%	%	%
2 L'ensemble du corps						
Maux de tête	12	2	2	22	10	7
Douleur abdominale	3			4		
Fatigue	2	1		3		
Dorsalgie						1
3 Système nerveux						
Étourdissements	4			3		
Insomnie	<1			2		
Somnolence	1					
4 Gastrointestinal						
Nausée	4			8		1
Sèche. de la bouche	3	1		4		
Diarrhée	4			1		
Dyspepsie	1		2	<1		
Flatulence				2		
Vomissements	<1	1		1		
Constipation		1		1		
5 Cardiovasculaire						
Hypertension	1			2		
Arythmie		1				
6 Génito-urinaire						
Fréquence mictionnelle	1			4		
Incontinence urinaire					1	
7 Métabolique						
Cedème périphérique	1	1	3	3		
8 Musculosquelettique						
Crampes aux jambes				2		
9 Désordres hématologiques						
Thrombocytopénie			2			

Changements des valeurs de laboratoire	Étude masculine*			Étude féminine*		
Hyponatrémie	4			6		
Augm. du SGPT			2	<1		
Augm. de la créatine phosphokinase	<1	1			1	

*Dans l'étude masculine et l'étude féminine, on a effectué une détermination de la dose. Cette phase ouverte a servi à déterminer la dose optimale. La période à double insu a commencé après une période de 7 jours sans médicament. On a assigné les patients, de façon aléatoire, à leur dose optimale de desmopressine, telle qu'établie pendant la phase de détermination de la dose, ou à un placebo. La plupart des effets indésirables ont été signalés pendant la phase de détermination de la dose.

Étude masculine

En tout, 237 effets indésirables ont été signalés par 107 (48%) patients pendant la période de détermination de la dose et la période sans médicament. Des effets indésirables associés au traitement ont été signalés chez 60 (27%) patients pendant la période de détermination de la dose. Pendant la période à double insu, 12 patients ont subi au moins un (1) effet indésirable associé au traitement, de ce nombre, six (7%) recevaient la desmopressine et six (9%) le placebo.

Étude féminine

Trois cent quatre-vingt-dix-huit (398) effets indésirables ont été signalés par 158 (71%) patientes pendant la période de détermination de la dose et la période sans médicament. Deux cent trente et un (231) effets indésirables associés au traitement ont été signalés par 109 (49%) patientes pendant la période de détermination de la dose. Pendant la période à double insu, quinze patientes ont subi au moins un effet indésirable associé au traitement, de ce nombre, 9 (13%) recevaient la desmopressine et 6 (8%) le placebo.

Le tableau 2 donne un sommaire des effets indésirables signalés le plus fréquemment (>3%) pendant la phase de détermination de la dose.

Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables associés au traitement signalés >3 % pendant la phase de détermination de la dose

	Étude masculine		Étude féminine	
	N (%)	E	N (%)	E
Nombre de patients exposés	224 (100)		224 (100)	
Nombre total d'effets indésirables	107 (48)	237	158 (71)	398
9.1 Effets indésirables associés au médicament à l'étude	60 (27)	139	109 (49)	231
9.2 Ensemble du corps				
Maux de tête	26 (12)	32	50 (22)	63
Douleur abdominale			9 (4)	10
Fatigue			7(3)	8
9.3 Système nerveux				
Étourdissements	9 (4)	10	7(3)	7
9.4 Gastrointestinal				
Diarrhée	9 (4)	10		
Nausée	10 (4)	11	17 (8)	18
Sécheresse de la bouche			9 (4)	9
Génito-urinaire				
Fréquence mictionnelle			8 (4)	9
Métabolique				
Œdème périphérique			7(3)	9
Changements de laboratoire				
Hyponatrémie	8 (4)	8	14 (6)	15

N = Nombre de patients subissant cet effet indésirable

% = Pourcentage des patients subissant cet effet indésirable

E = Nombre d'effets indésirables

Fréquence des effets indésirables

Étude masculine

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés pendant la période de détermination de la dose ont été les maux de tête (12 %), suivis par la diarrhée, la nausée, les étourdissements et l'hyponatrémie (tous à 4 %). Les maux de tête ont été l'effet indésirable le plus fréquent pendant la période à double insu (4 %) (2 % pour le groupe traité avec la desmopressine et 2 % pour le groupe traité avec le placebo).

Étude féminine

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés pendant la période de détermination de la dose ont été les maux de tête (22 %), suivis par la nausée (8 %), l'hyponatrémie (6 %), la douleur abdominale, la sécheresse de la bouche et la fréquence mictionnelle (toutes à 4 %), et la fatigue, les étourdissements et l'œdème périphérique (tous à 3 %). Les maux de tête ont été l'effet indésirable le plus fréquent pendant la période à double insu. Ils ont été signalés par 10 % des patientes traitées avec la desmopressine et 7 % des patientes qui ont utilisé le placebo.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le clofibrate, le chlorpropamide et la carbamazépine peuvent potentialiser l'activité antidiurétique de la desmopressine tandis que la déméclocycline, le lithium et la norépinéphrine peuvent réduire son activité.

Les substances qui induisent le syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD, par ex. les antidépresseurs tricycliques (l'amitriptyline, la nortriptyline), les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram), la chlorpromazine et la carbamazépine peuvent provoquer un effet antidiurétique supplémentaire menant à une augmentation du risque de rétention hydrique/hyponatrémie.

L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'étodolac, l'ibuprofène et le naproxène (notamment les inhibiteurs de la COX-2 comme le célécoxib) peut induire une rétention hydrique/hyponatrémie.

Les patients traités avec des diurétiques pour une rétention liquidienne ne doivent pas recevoir d'antidiurétiques.

Le traitement concomitant avec des opiacés comme le lopéramide peut provoquer une augmentation par un facteur de 3 des concentrations plasmatiques de desmopressine, ce qui peut mener à une rétention hydrique et à de l'hyponatrémie. Bien que cette hypothèse n'ait pas été l'objet d'études, il est possible que d'autres médicaments qui ralentissent le transit intestinal ou que des maladies caractérisées par un ralentissement de la motilité gastrointestinale (par ex. une gastroparésie diabétique) augmentent l'exposition à la desmopressine.

Une inhibition significative du métabolisme de la desmopressine par d'autres médicaments est peu probable cliniquement. La desmopressine est un analogue peptidique de la vasopressine et son inactivation *in vivo* se produit par l'intermédiaire de disulfure réductases, d'aminopeptidases et de sérine protéases, de façon semblable à l'inactivation de la vasopressine. Toutefois, les modifications structurelles de la molécule rendent la desmopressine moins susceptible à une inactivation par ces enzymes comparativement à la vasopressine. De plus, le métabolisme *in vitro* de la desmopressine par le micrososome du foie humain a démontré qu'aucune quantité significative n'est métabolisée dans le foie et qu'ainsi, le métabolisme par le foie humain n'est pas probable *in vivo*. La résistance relative aux voies habituelles d'inactivation peptidiques et l'absence de métabolisme oxydatif sont soutenues par l'observation que la desmopressine est excrétée de façon grandement inchangée dans l'urine. Aucune inhibition *in vitro* des enzymes du cytochrome P450 n'a pu être démontrée. La desmopressine n'a fait preuve d'aucun effet sur l'ensemble des neuf sous-types du cytochrome P450. Des interactions entre médicaments sont donc très peu probables *in vivo* si on se base sur l'activation ou l'inhibition du cytochrome P450.

La relation précise entre l'augmentation de l'exposition à la desmopressine, la prolongation de son effet et l'évolution de l'hyponatrémie n'a pas été établie. Toutefois, des données cliniques suggèrent que l'approche appropriée au traitement de la nycturie est de commencer le traitement à une faible dose et d'augmenter la dose pour déterminer celle qui est bien tolérée et qui est efficace.

Bien que l'activité vasopressive de l'acétate de desmopressine soit très faible comparativement à son activité antidiurétique, il est nécessaire de suivre de près les patients chez qui on utilise de fortes doses de desmopressine de façon concomitante avec d'autres agents vasopresseurs.

9.4.1.1 Interactions médicament-herbe

Aucune interaction médicament-herbe n'est connue. Il est improbable que les médicaments à base d'herbe qui agissent possiblement sur le système du cytochrome P450 interagissent avec la desmopressine, car celle-ci semble ne pas subir un métabolisme hépatique important.

9.4.1.2 Effets du médicament sur les essais de laboratoire

On ne connaît pas d'effet du médicament sur les essais de laboratoire.

Interactions médicament-aliments

L'ingestion d'un repas standardisé avec l'administration orale de la desmopressine a été suivie d'une réduction significative de la biodisponibilité du médicament comparativement à la prise du médicament à jeun. On suppose que cet effet est provoqué par une réduction de l'absorption par les voies digestives. Toutefois, on n'a observé aucun effet dynamique.

L'impact clinique d'une réduction de l'exposition à la desmopressine lorsque celle-ci est administrée avec un repas ou après un repas est probablement sans importance, car la réponse pharmacodynamique à la desmopressine est semblable à jeun ou non. De plus, l'administration de la desmopressine est prévue pour le coucher, ce qui n'est typiquement pas le moment d'un repas.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le dosage des comprimés Minirin (acétate de desmopressine) doit être déterminé pour chaque patient individuel et ajusté selon sa réponse. La réponse doit être mesurée par la réduction du nombre de mictions nocturnes et par la prolongation de deux heures de la durée moyenne de la première période de sommeil sans devoir se lever pour uriner.

On déconseille de commencer un traitement pour un patient de 65 ans et plus à cause d'une augmentation du risque d'hyponatrémie dans cette population [voir la sous-section **Mises en garde et précautions, gériatrie (personnes \geq 65 ans)**].

En cas d'apparition de signes et de symptômes imputables à une rétention hydrique et à de l'hyponatrémie (des maux de tête, de la nausée/des vomissements, un gain pondéral et dans certains cas graves, des convulsions) le traitement doit être arrêté.

Dose recommandée et ajustement du dosage

Le traitement avec les comprimés Minirin[®] commence par une période de détermination de la dose d'une durée de 3 semaines pour établir la dose optimale. Pendant cette période, les comprimés Minirin[®] sont pris par la bouche une fois par jour au coucher.

La dose initiale recommandée est de 0,1 mg au coucher. La dose peut être augmentée jusqu'à 0,4 mg pour obtenir la réponse désirée en utilisant le régime posologique suivant :

Pendant la première semaine, le patient prend un (1) comprimé de 0,1 mg par jour pendant sept nuits et cette dose est augmentée au besoin pendant la semaine 2 jusqu'à un (1) comprimé de 0,2 mg (0,2 mg en tout) par jour pendant sept nuits, puis encore pendant la semaine 3 jusqu'à deux (2) comprimés de 0,2 mg (0,4 mg en tout) par jour pendant sept nuits. Si le patient ne s'éveille plus la nuit pour uriner au cours d'une des semaines de détermination de la dose, on choisit cette dose comme dose optimale. Si un patient continue à se lever la nuit pour uriner lors de l'administration de ces trois doses, on choisit la dose tolérée qui permet d'obtenir la plus faible diurèse nocturne. Après la période de détermination de la dose d'une durée de 3 semaines, le patient continue son traitement à la dose établie.

La dose maximale recommandée est de 0,4 mg par jour.

Omission de dose

Si le patient omet une dose, il ne doit pas prendre à un autre moment la dose qu'il a oubliée.

Administration

On recommande de restreindre l'ingestion de liquides pendant quelques heures avant l'administration, en particulier une heure avant celle-ci et jusqu'au matin suivant (au moins 8 heures) après l'administration. De plus, le soir, on doit limiter l'ingestion d'alcool et de caféine.

SURDOSAGE

Le surdosage d'acétate de desmopressine peut provoquer une prolongation de la durée d'action. Cela augmentera le risque de rétention hydrique et de symptômes afférents, notamment les maux de tête, les crampes abdominales, la nausée, les vomissements et la rougeur du visage. On ne connaît pas d'antidote à un surdosage à l'acétate de desmopressine. Le dosage et la fréquence d'administration doivent être réduits ou l'administration du médicament doit être arrêtée selon la gravité du surdosage.

Si une hyponatrémie se produit au cours d'un surdosage de médicament ou à cause d'une ingestion excessive de liquides, on doit arrêter le traitement et restreindre l'ingestion liquidienne jusqu'à normalisation des taux de sodium sériques. Dans la plupart des cas, ces mesures s'avéreront suffisantes. Dans les cas où des symptômes graves se manifestent, [par ex. ceux qui sont associés au système nerveux central (SNC) comme une perte de conscience], il est nécessaire de procéder à une lente normalisation du sodium sérique pour éviter d'autres complications. Un contrôle rigoureux de l'ingestion liquidienne peut s'avérer nécessaire dans ces cas.

La rétention hydrique peut être contrôlée par une réduction du dosage de desmopressine; une rétention hydrique importante secondaire à un surdosage peut être traitée par un diurétique comme du furosémide.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate de desmopressine est un analogue structurel synthétique de l'arginine vasopressine (hormone antidiurétique) qui modifie la perméabilité des tubules rénaux pour augmenter la résorption d'eau. L'augmentation de la perméabilité des tubules distaux et des canaux collecteurs semble être le résultat d'une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

On a démontré que la biodisponibilité de la desmopressine, lorsqu'elle est administrée oralement, est d'environ 0,08 %, ce qui est suffisant pour induire une antidiurèse (osmolalité urinaire plus grande que 400 mOsm/kg) pendant 7 à 9 heures chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints du diabète insipide. De récentes études cliniques portant sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la desmopressine ont démontré que ce médicament possède une action antidiurétique plus longue que celle qui avait été rapportée antérieurement. Les concentrations plasmatiques de desmopressine mesurées chez des sujets volontaires en bonne santé ont été analysées en utilisant un nouveau test d'activité biologique très sensible avec une faible limite de quantification (LLOQ) de 0,8 ng/L. La puissance *in vivo* de la desmopressine a été évaluée à 1,64 ng/L en se basant sur une osmolalité urinaire de 200

mOsm/kg. Étant donné la grande variabilité de l'absorption, on peut s'attendre à ce que les effets antidiurétiques pharmacologiques de la desmopressine durent de 6 à 14 heures.

Le début de l'action, tel que déterminé par la réduction du volume urinaire et l'augmentation de l'osmolalité urinaire se fait dès la première heure. Des concentrations plasmatiques maximales moyennes entre 6,57 et 16,6 pg/mL (dose de 0,2 mg) et 31,4 à 51,6 pg/mL (dose de 0,4 mg) sont atteintes en 2 heures (t_{max} 0,75 à 1,9 heure). La demi-vie terminale moyenne d'une dose administrée par la bouche varie de 2,0 à 3,2 heures. Une variabilité d'environ 30 % de l'absorption de la desmopressine est apparente pour chaque sujet et entre les sujets. Toutefois, les taux plasmatiques obtenus se maintiennent bien au-dessus des quantités nécessaires pour l'obtention d'un effet antidiurétique maximal, même pendant une période prolongée.

Chez les adultes et les enfants, il existe une relation log-linéaire entre les doses d'acétate de desmopressine et l'osmolalité urinaire maximale tout comme la durée de l'antidiurèse dans l'intervalle de dose de 12,5 à 400 µg. Les mesures des concentrations plasmatiques de desmopressine après l'administration orale d'acétate de desmopressine font montre d'une relation linéaire entre les quantités d'acétate de desmopressine absorbées et la dose, mais avec de grandes différences interindividuelles.

Pharmacodynamique

Des études cliniques ont démontré que l'administration orale de l'acétate de desmopressine permettait d'induire un effet antidiurétique chez les humains, peu importe s'ils sont des sujets normaux ou des adultes ou des enfants atteints du diabète insipide central de diverses étiologies ou d'énurésie nocturne. L'analogue synthétique fait preuve d'une plus grande puissance antidiurétique et il possède de plus longues demi-vie et durée d'action comparativement à l'hormone antidiurétique endogène.

Lorsqu'il est administré en solution (20-200 µg par 50 mL d'eau), l'acétate de desmopressine a produit un effet proportionnel à la dose sur l'ampleur et la durée de la réponse antidiurétique tels que déterminés par les mesures de l'osmolalité urinaire, le volume urinaire et la clairance de l'eau libre. L'administration de l'acétate de desmopressine par l'intermédiaire d'un tube duodénal a causé des effets antidiurétiques semblables, indiquant que le peptide intact peut être absorbé par la muqueuse gastrointestinale. Le début de l'action se fait après environ une heure.

L'acétate de desmopressine ne modifie pas directement l'excrétion urinaire du sodium ou du potassium, ni les concentrations sériques de sodium, de potassium ou de créatinine. Il ne stimule pas les contractions utérines, la libération de l'hormone adrénocorticotrope et il n'augmente pas les concentrations de cortisol plasmatiques.

Les renseignements disponibles en ce moment indiquent que, malgré la faible absorption de la desmopressine après son administration orale, des quantités suffisantes sont disponibles pour que ce médicament soit efficace cliniquement. Les seules actions pharmacodynamiques détectées après l'administration orale de desmopressine sont la réduction de la production d'urine et l'augmentation de l'osmolalité urinaire. Plusieurs études se sont penchées sur les relations entre la dose et la concentration de la desmopressine et ses effets antidiurétiques. Quelques études démontrent une nette relation d'effet entre la dose et la concentration de la

desmopressine et ses effets antidiurétiques, tandis que certaines autres ne démontrent pas cette relation.

Pour étudier la pharmacologie de la desmopressine, deux études de Phase II sur les intervalles de dose ont été menées avec des comprimés oraux de desmopressine. Les populations cibles étaient des femmes atteintes de nycturie et des sujets âgés atteints de polyurie nocturne. Les critères d'efficacité des études comprenaient des changements dans le nombre de mictions nocturnes.

Dans l'une des études de Phase II, on a utilisé une phase de détermination de la dose avant la randomisation aux groupes desmopressine ou placebo. On a considéré que la population bénéficierait probablement du traitement avec la desmopressine, c'est-à-dire que les patients âgés atteints de nycturie avec une composante de polyurie (définie comme la production $\geq 0,9$ ml/min) d'urine en l'absence de symptômes urinaires diurnes. L'étude a démontré que la desmopressine a réduit la diurèse nocturne de même que le nombre de mictions nocturnes chez les patients inclus dans l'étude de façon statistiquement significative comparativement au traitement avec le placebo (Tableau 1 et 2). À la dose de 0,1 mg, on a pu constater une réduction de la diurèse comparativement aux valeurs initiales. La plupart des patients (10 sur 17) ont ressenti l'effet optimal sur la diurèse à la dose de 0,2 mg tandis que seulement trois patients ont obtenu la meilleure réduction à la dose de 0,4 mg. Il n'y a pas eu de changement significatif entre les traitements dans la diurèse mesurée pendant 24 heures. (Tableau 3).

Tableau 1. Diurèse nocturne mesurée après 2 semaines de traitement

Population	Moyenne		Différence moyenne ^H (IC 95 %)	Valeurs-p par analyse de variance		
	Desmopressine	Placebo		Traitement	Séquence	Période
TPT	1 mL/min	1,6 mL/min	-0,59 (-0,85 à -0,33)	0,0002*	0,5463	0,5862
PP	0,9 mL/min	1,4 mL/min	-0,48 (-0,76 à -0,19)	0,0033*	0,6314	0,6719

*Effet statistiquement significatif ($p < 0,05$) ^H Moyenne des moindres carrés selon une analyse de variance

PP= selon le protocole

TPT= tous les patients traités

Tableau 2. Nombre de mictions nocturnes pendant la deuxième semaine de traitement

Population	Moyenne		Différence moyenne ^H (IC 95 %)	Valeurs-p par analyse de variance		
	Desmopressine	Placebo		Traitement	Séquence	Période
TPT	1,1	1,7	-0,59 (-0,85 à -0,32)	0,0003*	0,8219	0,921
PP	0,9	1,5	-0,54 (-0,84 à -0,24)	0,0022*	0,4612	0,8974

*Effet statistiquement significatif ($p < 0,05$) ^H Moyenne des moindres carrés selon une analyse de variance

PP= selon le protocole

TPT= tous les patients traités

À la suite de la réduction du nombre d'épisodes de miction nocturne, la durée maximale du sommeil entre les mictions nocturnes a été significativement plus longue pour la desmopressine comparativement au placebo (5,4h versus 4,0h), différence moyenne 1,31 (IC 95 % 0,7-1,9).

Tableau 3. Diurèse de 24 heures mesurée après 2 semaines de traitement

Population	Moyenne		Différence moyenne ^H (IC 95 %)	Valeurs-p par analyse de variance		
	Desmopressine	Placebo		Traitement	Séquence	Période
TPT	1,3 mL/min	1,4 mL/min	-0,12 (-0,33 à 0,09)	0,2220	0,4144	0,3869
PP	1,2 mL/min	1,2 mL/min	-0,11 (-0,34 à 0,13)	0,7977	0,8431	0,5839

^H Moyenne des moindres carrés selon une analyse de variance

PP = selon le protocole
TPT = tous les patients traités

Une troisième étude de Phase II a été menée, il s'agit d'une étude épidémiologique exploratoire de la nycturie en trois parties pendant laquelle des sujets de 65 ans et plus atteints de nycturie ont été traités avec une dose orale de 0,2 mg de desmopressine.

L'objectif était de reproduire les conditions de la pratique clinique et plus précisément le traitement des sujets âgés atteints de nycturie sans présélection préalable.

Partie A : un questionnaire a été envoyé à tous les habitants de 65 ans et plus d'une région préétablie (Tierp) de la Suède. 2866 sujets ont fait parvenir une réponse.

Partie B : un graphique de la fréquence et du volume des mictions a été envoyé à toutes les personnes consentantes de la partie A (celles qui étaient atteintes ou non de nycturie; une réponse a été obtenue de 159 personnes atteintes de nycturie et de 131 personnes ne présentant pas de nycturie.

Partie C : un court essai thérapeutique au cours duquel tous les patients ont reçu 0,2 mg de desmopressine pendant trois nuits consécutives; 72 sujets ont été inclus.

Cent pour cent des sujets atteints de nycturie (la nycturie était définie comme ≥ 2 mictions/nuit) avaient un index de nycturie > 1 , c'est-à-dire une production d'urine excédant la capacité vésicale. Le besoin d'uriner la nuit pouvait être expliqué, au moins partiellement, par une composante polyurique de leur affection. Lorsqu'ils ont été traités avec la desmopressine, 78 % des sujets ont fait montre d'une réponse quant à la réduction de la production nocturne d'urine (réduction ≥ 20 % comparativement aux valeurs initiales). Le nombre moyen de mictions nocturnes a été de 1,6 pendant le traitement comparativement à 2,6 avant celui-ci et le changement moyen de production nocturne d'urine a été de 286 ml (IC 95 % de 336 à 237 ml). La durée moyenne entre le coucher et la première miction a augmenté de 2,8 heures avant le traitement à 4,6 heures pendant le traitement

Pharmacocinétique

Des études de pharmacocinétique sur la desmopressine ont été menées sur des humains en utilisant des préparations orales et intraveineuses. Trois études ont été menées auprès de sujets volontaires en bonne santé. Deux autres études ont été menées auprès d'hommes âgés qui étaient considérés comme représentant une partie de la population visée par la nycturie. Les résultats des études sont exposés sommairement ci-dessous (Tableau 4). Le profil pharmacocinétique de la desmopressine, lorsqu'administrée par voie orale, est résumé au tableau 5.

9.4.1.3 Tableau 4. Sommaire des données pharmacocinétiques

Durée	Posologie/préparation	Exposition	Tmax (h)	Cmax (pg/ml)	SSC (pg•h/ml)	t _{1/2} (h)	t _{1/2} Λ ₂ (h)	Vss (L)	Cl (L/h)
La desmopressine a été administrée oralement et par voie intraveineuse, pendant le jour et la nuit. Résultat : 4 sessions différentes : Jour p.o. Jour i.v. Nuit p.o. Nuit i.v. Durant chaque session, des sujets volontaires ont été hospitalisés pendant 12 heures. Entre chaque session, les sujets ne prenaient aucun médicament à l'étude pendant au moins 2 jours. Toutes les quatre sessions ont eu lieu au cours d'une période d'un mois.	Comprimé de 0,2mg de desmopressine	nuit p.o. jour p.o.	1,9 1,4	6,21 6,57	22,9 21,3				
	2µg de desmopressin intraveineux	nuit i.v. jour i.v.	-- --	181 204	284 269	0,25 0,22	3,09 2,77	25,7 24,2	6,6 7,2
3 doses uniques avec au moins 7 jours sans médicament à l'étude entre les doses.	2 x comprimé de 0,2 mg	Période							
		1	1,0	27,6	79,6	0,34	-	-	-
		2	-	29,8	90,3	0,34			
Érythromycine – 4 fois par jour (7h, 13h, 18h et au coucher) avec la première dose le matin 3 jours avant le jour de l'étude et la dernière dose 1 heure avant la prise de desmopressine. Lopéramide à 24, 12 et 1 heure avant la prise de la desmopressine	2 x comprimé de 0,2 mg	A	1,3	25,4	90,4*	2,4	0,3H	-	-
		B	2,0	58,4	280,0*	2,5	0,2H		
		C	0,9	19,2	70,4*	2,4	0,2H		
					75,6** 239,0** 58,7**				
Une dose orale unique de 0,4 mg (2 comprimés de 0,2mg) sera utilisée au jour 2 de l'étude pharmacocinétique. Une dose orale de 0,4mg (2 comprimés de 0,2mg chacun) au coucher pendant la période d'évaluation de l'effet de 2 X 3 jours contrôlée par placebo.	0,4 mg (2 x comprimé de 0,2 mg)	s.o.	-	15,91	76,62*** 61,24□	-	3,11	-	-
Dose unique	0,4 mg (2 x comprimé de 0,2 mg)	Avec nourriture	1,5	11,8	45,2	2,4	0,51	-	-
		1,5 h après avoir mangé	1,5	13,4	47,5	2,1	0,51	-	-
		Sans nourriture	1,0	24,8	80,0	2,3	0,25	-	-

* SSC (pg•h/ml)

** SSCt (pg•h/ml)

l t_{lag} (h)

t_{1/2}Λ₂ (h) demi-vie terminale

H Ces valeurs T se rapportent au retard de T

A: Desmopressine seule

B: Lopéramide/desmopressine

C: Érythromycine/desmopressine

***SSC_{inf}

SSC_{o-t}

Tableau 5 : Profil pharmacocinétique de la desmopressine administrée oralement				
Paramètre	Dose de 0,2 mg		Dose de 0,4 mg	
Biodisponibilité moyenne absolue (%)	0,08		0,16	
C _{max} Intervalle (pg/mL)	6,57 – 16,6		31,4 – 51,6	
T _{max} Intervalle (h)	0,75 – 1,9			
Effets de la nourriture				
Paramètre	Acétate de desmopressine 400 mcg po		Acétate de desmopressine et repas concomitant	
	Estimé	% CV	Estimé	% CV
SSC _{inf} (pg•h/mL)	80,0 (68,6 – 93,1)	49	45,2 (38,8 – 52,6)	22
SSC _{dern} (pg•h/mL)	63,1 (53,5 – 74,6)	51	33,1 (28,0 – 39,1)	26
C _{max} (pg/mL)	24,8 (19,9 – 31,0)	67	11,8 (9,5 – 11,8)	28
T _{1/2} (h)	2,3 (2,1 – 2,5)	21	2,4 (2,2 -2,7)	21
T _{max} (h)	1,0 (0,05 – 3,0)	52	1,5 (0,8-2,5)	38

Absorption:

Après son administration par voie orale, la desmopressine est peu absorbée (Tableau 5). La demi-vie terminale moyenne pour la voie orale varie entre 2,0 et 3,2 heures. Une variabilité d'environ 30 % est apparente pour l'absorption chez chaque individu et entre les individus, probablement à cause de la faible absorption après l'administration par voie orale. Toutefois, les taux plasmatiques obtenus sont bien au-dessus des quantités nécessaires pour l'obtention d'un effet antidiurétique maximal même pendant une période prolongée.

L'ingestion d'un repas standardisé avec l'administration orale de desmopressine a été suivie d'une réduction significative de la biodisponibilité comparativement à la prise du médicament à jeun. (Tableau 5). L'action pharmacodynamique de la desmopressine, telle qu'évaluée par le volume urinaire et l'osmolalité urinaire pendant une période d'au moins 4 heures après la dose, ne semble pas être modifiée par la nourriture. Le taux d'antidiurèse a été semblable en l'absence de nourriture et lorsque le médicament a été pris avec de la nourriture ou 1,5 heure après un repas.

Après l'administration diurne de desmopressine, le volume urinaire moyen a graduellement diminué depuis un niveau d'environ 130 mL/h à un niveau d'environ 70 mL/h pendant la première période de mesure (Illustration 1). Un niveau minimum d'environ 50 mL/h a été atteint au cours de la deuxième période de mesure. Au cours des périodes de mesure suivantes, la production d'urine est revenue aux niveaux présents avant l'administration de la dose. Lorsque la desmopressine a été donnée par la bouche le soir, la production moyenne d'urine a été réduite depuis un niveau d'environ 115 mL/h à un niveau d'environ 50 mL/h pendant la nuit (Illustration 2). On a constaté une légère augmentation dans les valeurs matinales jusqu'à un niveau d'environ 60 mL/h.

L'osmolalité urinaire a augmenté après l'administration diurne depuis une valeur moyenne d'environ 610 mOsm/L à un niveau maximum de 780 mOsm/L, qui a été atteint pendant la deuxième période de mesure. Pendant les périodes suivantes de mesure, l'osmolalité urinaire a été réduite à des niveaux inférieurs à ceux présents avant l'administration de la dose. Pendant la nuit, l'osmolalité urinaire a augmenté depuis une valeur moyenne de 540 mOsm/L mesurée lors de l'administration de la dose à un niveau d'environ 700 mOsm/L pendant la nuit. Ce niveau d'osmolalité a également été mesuré sur l'échantillon d'urine produit le matin suivant.

Illustration 1. Diurèse diurne moyenne (\pm É.-T.) pour chaque période de mesure (Heure) avant et après l'administration diurne (desmopressine donnée à 11h)

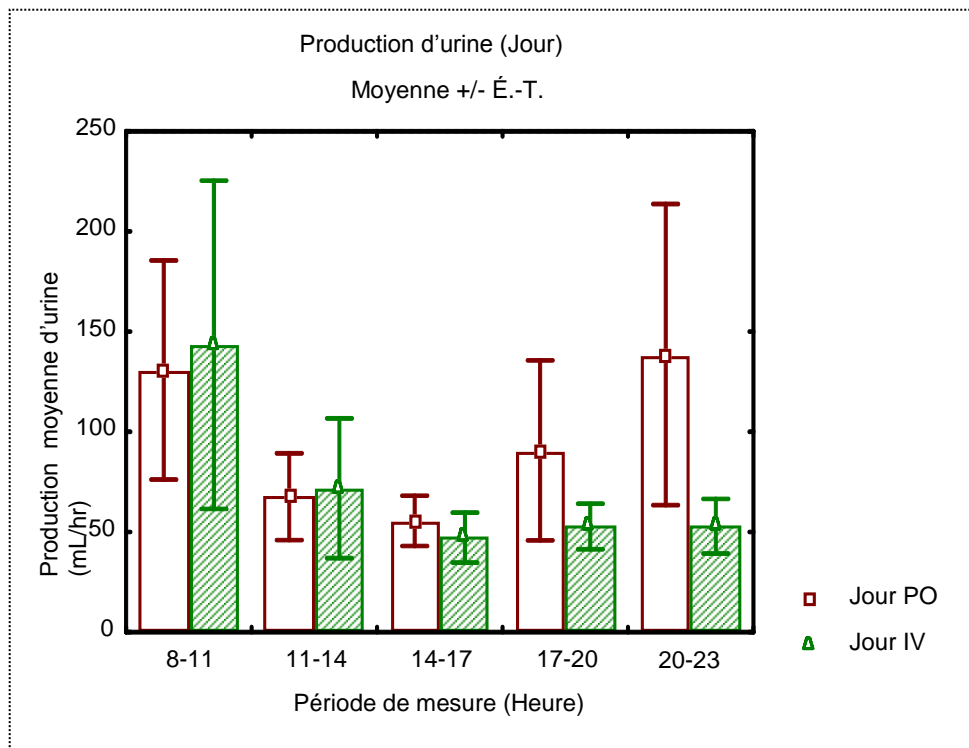
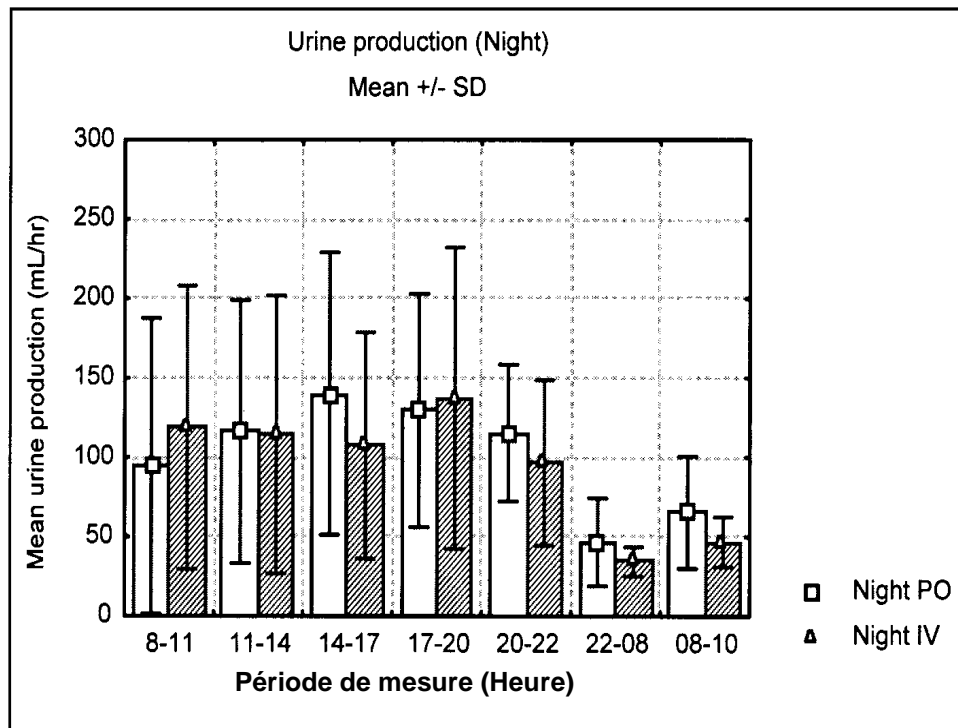


Illustration 2. Diurèse nocturne moyenne (\pm É.-T.) pour chaque période de mesure (Heure) avant et après l'administration (desmopressine donnée à 22h)



oral = colonnes blanches; intraveineux = colonnes grises

Graph :

Urine production (Night) = Production nocturne d'urine

Mean +/- SD = Moyenne +/- É.-T.

Mean urine production (mL/hr) = Production d'urine moyenne (mL/hr)

Night PO = Nuit PO **Night IV** = Nuit IV

Au cours d'une récente étude, on a donné des quantités importantes d'eau à des sujets en bonne santé pour supprimer leurs taux de vasopressine endogène. L'objectif de l'étude était d'examiner l'efficacité antidiurétique de cinq petites doses de desmopressine et de placebo. À cause des grandes variations constatées chez chaque individu et entre les individus lorsqu'on utilise la voie d'administration orale, on a conçu une étude utilisant une perfusion intraveineuse pour minimiser celles-ci. L'étude a permis de recueillir des renseignements sur les relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PC/PD) à de faibles taux de desmopressine et sur leur durée d'action antidiurétique. En combinant cette nouvelle perspective sur la corrélation entre les taux plasmatiques de desmopressine et les effets antidiurétiques de la desmopressine aux profils temps concentration plasmatique après une administration orale de desmopressine, on a pu démontrer que la desmopressine est un puissant composé possédant une valeur d'EC₅₀ de 1,6 pg/mL.

On peut ainsi s'attendre à ce que la desmopressine ait un effet continu, même au taux plasmatique très faible de 1 pg/mL. Après son administration par voie orale, on peut s'attendre à ce que son effet dure de 6 à 14 heures.

Soixante-douze sujets masculins non-fumeurs et fortement hydratés ont participé à une étude de phase I sur les effets antidiurétiques et les propriétés pharmacodynamiques de la perfusion de doses de 30, 60, 125, 250 et 500 ng de desmopressine et de placebo par voie intraveineuse à un taux constant pendant deux heures. Les données ont permis d'obtenir une courbe nettement positive de réponse à la dose entre la durée de l'action antidiurétique (résultat principal) et la dose de desmopressine (le placebo est inclus comme zéro), indépendante du niveau du seuil (200 mOsm/kg ou 400 mOsm/kg). On n'a mesuré aucune réponse au placebo de même que seulement une réponse très limitée avec 30 ng de desmopressine. Une augmentation de la durée de l'action antidiurétique (DAAD) avec l'augmentation de la dose de desmopressine s'est avérée statistiquement significative pour la plupart des comparaisons de paires. Dans les groupes recevant 250 ng et 500 ng de desmopressine, la DAAD médiane a été de 5,36 heures (intervalle : 0,75 à 10,64 heures) et 8,00 heures (intervalle : 4,45 à 11,66 heures), respectivement lorsqu'on a utilisé 200 mOsm/kg comme seuil tandis qu'elle a été de 3,94 heures (intervalle : 0 à 7,56 heures) et 6,27 heures (intervalle : 4,35 à 8,28 heures), respectivement lorsqu'on a utilisé 400 mOsm/kg comme seuil. La courbe de réponse à la dose pour la DAAD ne s'est pas aplatie à l'intérieur de l'intervalle de doses de 0 à 500 ng de desmopressine pour l'un ou l'eau niveau du seuil (200 or 400 mOsm/kg), c'est-à-dire qu'on n'a pas observé le plateau de la courbe. Cela indique que d'autres augmentations de la dose (>500 ng) pourraient augmenter la durée de l'action antidiurétique. On a observé une relation linéaire entre la DAAD et le logarithme de la dose dans l'intervalle de dose de 30 à 500 ng de desmopressine, indépendamment du niveau de seuil (200mOsm/kg ou 400mOsm/kg). Aucun effet indésirable important n'a été signalé aux doses de desmopressine administrées.

L'analyse d'autres résultats pharmacodynamiques (osmolalité maximale, SSC de 0 à 6 heures pour l'osmolalité, SSC de 0 à 6 heures à compter de l'administration de la dose pour le changement absolu en osmolalité) a démontré une nette relation positive de réponse à la dose. L'osmolalité médiane maximale dans le groupe placebo a été de 80 mOsm/kg (intervalle : 55 à 183 mOsm/kg), tandis que l'osmolalité médiane maximale a été de 830 mOsm/kg (intervalle : 762 à 1052 mOsm/kg) dans le groupe recevant 500 ng de desmopressine.

Vingt-huit sujets non-fumeurs en bonne santé (n = 14 hommes et n = 14 femmes) ont pris part à une étude unicentrique, ouverte randomisée examinant les effets antidiurétiques et pharmacocinétiques d'une dose de 400 µg de desmopressine, prise sous la forme de deux comprimés présentement commercialisés de 200 µg. On a prélevé des échantillons sanguins pour analyser les concentrations plasmatiques de desmopressine en utilisant l'échéancier suivant : avant l'administration de la dose (c'est-à-dire, 0 à 30 minutes avant celle-ci), puis 15 et 30 min et 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 et 14 heures après l'administration de la dose. On a déterminé la concentration plasmatique de desmopressine par une méthode radioimmunologique validée. La limite inférieure de quantification (LIDQ) de l'analyse était de 0,8 pg/mL. Après l'administration des comprimés de DDAVP, la moyenne géométrique pour le t_{max} a été observée à 1,0 heure après l'administration de la dose, la moyenne géométrique pour le C_{max} a été de 20,8 (CV = 60 %) pg/mL, la valeur de la moyenne géométrique pour la SSC_t a été de 71,8 (CV = 57 %) (hr•pg/mL) et la valeur géométrique pour la SSC a été de 77,2 (CV = 55 %) (hr•pg/mL).

Soixante-quatre pour cent (64%) des sujets ont eu des concentrations plasmatiques de desmopressine supérieures à 1 pg/mL 12 heures après l'administration de la dose. On n'a observé aucun effet inquiétant pour la santé des sujets.

Distribution :

La distribution de la desmopressine n'a pas encore été entièrement caractérisée. On ignore si la desmopressine traverse le placenta. Le médicament peut être transmis dans le lait maternel. Le métabolisme final de la desmopressine est inconnu. Contrairement à la vasopressine, la desmopressine ne semble pas être dégradée par les aminopeptidases ni par d'autres peptidases qui effectuent le clivage de l'ocytocine et la vasopressine endogène dans le plasma pendant la grossesse.

Métabolisme :

Le métabolisme *in vitro* de la desmopressine par le micrososome du foie humain a permis de démontrer que peu de desmopressine est métabolisé dans le foie et donc, qu'il est peu probable qu'un métabolisme ait lieu *in vivo* dans le foie humain. De plus, aucune inhibition *in vitro* des enzymes du cytochrome P450 humain n'a pu être démontrée.

La desmopressine n'a démontré aucun effet sur l'ensemble des neuf sous-types du cytochrome P450. Des interactions médicamenteuses *in vivo* basées sur l'activation ou l'inhibition du cytochrome P450 sont donc très peu probables.

Excrétion :

On a calculé que la clairance urinaire chez 6 sujets volontaires bien hydratés était de 0,514 mL/min/kg de poids corporel et que la quantité de peptides excrétée dans l'urine pendant la période d'observation de 6 heures représentait 16,4 % de la quantité absorbée par l'intestin pendant cette même période. La clairance urinaire de la desmopressine est donc plus faible que celle qui a été rapportée pour la vasopressine.

Populations particulières et états pathologiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acétate de desmopressine ne diffèrent pas chez les personnes atteintes de nycturie comparativement aux sujets en bonne santé. Une analyse des données mises en commun n'a démontré aucune corrélation entre l'âge et les propriétés pharmacocinétiques et aucune différence entre les sexes pour la SSC_{inf}. Chez les patients très âgés, une réduction de l'élimination rénale de la desmopressine est prévisible. Les résultats d'une petite étude pharmacocinétique (n = 8) ont indiqué chez les patients traités par hémodialyse chronique à cause d'une insuffisance rénale terminale, la clairance totale de desmopressine administrée par voie intraveineuse était plus faible et la demi-vie était plus longue comparativement aux valeurs observées précédemment chez des sujets normaux.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez entre les températures de 15 et 25 °C dans un endroit sec.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

Gardez dans un endroit sûr et hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune mesure spéciale nécessaire

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité

Les comprimés Minirin® (acétate de desmopressine) sont disponibles sous forme de comprimés non pelliculés blancs contenant

0,1 mg ou 0,2 mg d'acétate de desmopressine, offerts en bouteilles de 7, 30 et 100 comprimés.

0,1 mg : Chaque comprimé non pelliculé blanc, ovale contient 0,1 mg d'acétate de desmopressine. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de pommes de terre et povidone.

0.2 mg Chaque comprimé non pelliculé blanc, rond contient 0,2 mg d'acétate de desmopressine. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de pommes de terre et povidone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

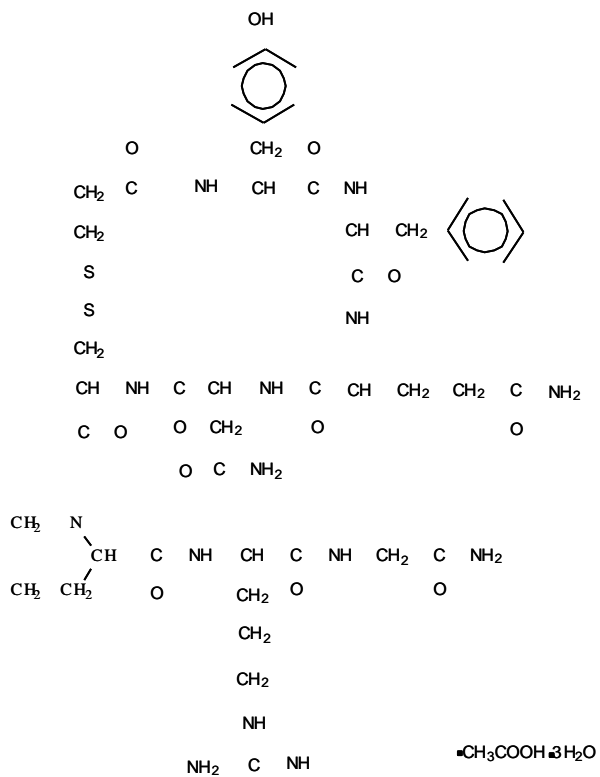
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Acétate de desmopressine

Noms chimiques : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine
acétate trihydraté

1-(3-acide mercaptopropionique)-8-D-arginine
monoacétate de vasopressine (sel) trihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₄₈H₇₄N₁₄O₁₇S₂
(acétate trihydraté)
MM = 1183,2

C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂ (base libre)
MM = 1069,2

Propriétés physicochimiques :

L'acétate de desmopressine est une poudre lyophilisée blanche soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acide acétique et peu soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle. Une solution aqueuse de 1 mg/mL à la température de 24°C possède un pH de 4,8.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques des études et organisation de l'essai

Résumé des données démographiques des patients participant aux études cliniques pour le traitement de la nycturie

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
Étude masculine	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et groupe parallèle	Acétate de desmopressine, 0,1, 0,2 ou 0,4 mg, placebo, administration orale. Détermination de la dose 1 à 3 semaines Phase à double insu 3 semaines	224	66 (24-88 ans)	Hommes
Étude féminine	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et groupe parallèle	Acétate de desmopressine, 0,1, 0,2 ou 0,4 mg, placebo, administration orale. Détermination de la dose 1 à 3 semaines Phase à double insu 3 semaines	224	57 (21-89 ans)	Femmes

Deux études centrales de Phase III ont été menées pour examiner le rôle de l'acétate de desmopressine, comparativement au placebo, dans le traitement de la nycturie chez des populations entièrement masculines ou féminines de patients souffrant de nycturie. Les études ont été conçues pour identifier le régime de dose le plus efficace en plus d'établir les critères pour le choix des patients les plus susceptibles de répondre au traitement sans danger.

Les études ont pris en considération la nature polyurique connue de la nycturie et les normes actuelles des guides de pratique clinique. On a déterminé la dose optimale pour chaque patient en se basant sur la réponse de leur diurèse nocturne.

Le principal résultat d'efficacité étudié a été la réponse clinique, définie comme une réduction d'au moins 50 % du nombre de mictions nocturnes. Trente-quatre pour cent (34 %) des hommes et 46 % des patients traités avec la desmopressine ont obtenu une réponse comparativement à 3 et 7 % des groupes placebo, respectivement (Tableaux 1 et 2). La majorité des patients (93 % et 88 %) qui ont fait preuve d'une réponse

pendant la phase à double insu avaient également obtenu une réponse dans la période de détermination de la dose.

Résultats des études

Tableau 1 Réponse clinique (Population en intention de traiter – Étude masculine)

	Réponse		Absence de réponse		Population en intention de traiter
	N	(%)	N	(%)	
Groupe de traitement					
Placebo	2	(3)	61	(97)	63
Desmopressine	28	(34)	55	(66)	83
Analyse des résultats	RC commun		IC 95 %		Valeur P
Test de CMH	20,5		(4,0; 105,2)		< ,0001
Test d'homogénéité, asympt.	-		-		0,8993
Test d'homogénéité, exact	-		-		1,0000

Réponse = réduction d'au moins 50% du nombre de mictions nocturnes comparativement aux valeurs initiales.

RC = rapport de cotes

IC = Intervalle de confiance

CMH = test de Cochran-Mantel-Haenszel contrôlé pour 5 pays

Tableau 2 Réponse clinique (Population en intention de traiter – Étude féminine)

	Réponse		Absence de réponse		Population en intention de traiter
	N	(%)	N	(%)	
Groupe de traitement					
Placebo	5	(7)	65	(93)	70
Desmopressine	33	(46)	39	(54)	72
Analyse des résultats	RC commun		IC 95 %	CI	Valeur P
Test de CMH	13,4		(4,6;39,2)		< .0001
Test d'homogénéité, asympt.	-		-		0,7999
Test d'homogénéité, exact	-		-		0,6174

Réponse = réduction d'au moins 50% du nombre de mictions nocturnes comparativement aux valeurs initiales.

RC = rapport de cotes

IC = Intervalle de confiance

CMH = test de Cochran-Mantel-Haenszel contrôlé pour 5 pays

Le traitement avec la desmopressine a été associé à une augmentation de 108 minutes de la durée de la première période de sommeil comparativement à 25 minutes pour le placebo dans l'étude masculine et de 130 minutes comparativement à 37 minutes dans le groupe d'étude féminin (Tableau 3). Dans l'étude masculine, 29 des 83 (35%) patients utilisant la desmopressine ont dormi plus de 5 heures avant de s'éveiller pour uriner, comparativement à deux des 63 (2%) patients qui ont utilisé le placebo. Dans l'étude féminine,

les nombres correspondants étaient 24 des 72 (33%) patientes traitées avec la desmopressine et 5 des 70 (6%) patientes utilisant le placebo.

Tableau 3 : Analyse de la durée de la première période de sommeil (min)

	Étude masculine		Étude féminine	
	Desmopressine	Placebo	Desmopressine	Placebo
Population en intention de traiter	83	63	72	70
Période de sélection N Moyenne (É.-T.)	83 161 (51)	63 149 (54)	72 142 (49)	70 144 (53)
Double insu N Moyenne (É.-T.)	83 269 (89)	63 175 (64)	72 272 (103)	70 181 (75)
Changement (absolu)	108 (88)	25 (61)	130 (102)	37 (74)

Analyse du changement Étude masculine - Desmopressine-Placebo Moyenne : 82,73 Valeur P (< 0,0001)
Analyse du changement Étude féminine- Desmopressine-Placebo Moyenne : 93,73 Valeur P (< 0,0001)

TOXICOLOGIE

(i) Toxicité aiguë

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, la toxicité de l'acétate de desmopressine est très faible. Les souris tolèrent des doses intraveineuses de 2 mg/kg (voir le tableau ci-dessous). À des doses de 30 µg/kg pour les rats et de 50 µg/kg pour les lapins, on n'observe que des changements temporaires dans le comportement clinique. Des doses intraveineuses aussi fortes que 24 µg/kg n'ont pas produit de changements cardiovasculaires chez les chiens.

Toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine

Espèce	Nombre	Dose LD ₅₀	Voie d'administration
Souris	10, des deux sexes	2 mg/kg	IV
Rats	12, des deux sexes	30 µg/kg	IV
Lapins	6, des deux sexes	50 µg/kg	IV
Chiens	5, mâles	24 µg/kg	IV

(ii) Toxicité subaiguë

Les résultats d'études menées pendant 14 jours démontrent que l'administration du médicament par voie intraveineuse à des rats à la dose de 18 µg/kg/jours et à des lapins à la dose de 6 µg/kg/jour n'a causé aucun changement significatif sur le plan biologique dans les paramètres d'hématologie et de chimie clinique. Les examens post-mortem n'ont révélé aucune anomalie.

Les rats qui ont reçu des doses sous-cutanées de 5 mg/kg/jour pendant 3 semaines n'ont subi aucun changement significatif de leur poids, leurs numérations globulaires ou de leurs organes.

(iii) Toxicité chronique

Administration sous-cutanée – Études menées sur des rats

Au cours d'une étude contrôlée de 8 semaines, 20 rats ont reçu des doses sous-cutanées de 2 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine. Aucun changement de la glycémie ni de la morphologie ou de l'histologie pancréatique ne s'est produit.

Les rats (20 par groupe) qui ont reçu des doses de 5, 50 et 500 ng/kg/jour pendant six mois n'ont pas subi de changement significatif de leur poids ni de leurs valeurs hématologiques ou niveaux de transaminases. Le poids du cœur, des poumons et des reins a été réduit chez les animaux femelles pour les groupes de dose plus faible, mais pas pour les groupes de doses plus élevées. Chez les animaux mâles, on a noté une réduction des acides gras non estérifiés.

Études canines

Les chiens (3 par groupe) qui ont reçu des doses sous-cutanées de 10 et 100 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont pas subi de changements significatifs comparativement au groupe témoin de leur glycémie ou de leurs taux de transaminases et leurs organes n'ont pas fait preuve de changements histologiques ou morphologiques.

Administration orale

Études sur les rats

L'administration de desmopressine par voie orale à des rats (20 mâles et 20 femelles par groupe) à des doses de 25, 75 et 200 µg/kg/jour n'a pas permis de faire des constatations cliniques associées à l'utilisation de desmopressine. Les rats mâles et femelles qui avaient été traités étaient comparables aux animaux témoins quant à leur consommation de nourriture, leur gain pondéral et leur consommation d'eau. Le médicament n'a pas induit d'anomalies oculaires.

On a constaté une réduction du nombre total de globules blancs dans la circulation sanguine; ce phénomène était proportionnel à la dose et il était attribuable à une réduction des décomptes de neutrophiles et de lymphocytes chez les femelles traitées comparativement aux animaux témoins aux analyses des semaines 13 et 26. Les mâles traités n'ont pas subi de changement.

Comparativement aux animaux témoins, on a trouvé, à la semaine 14 chez les femelles traitées et à la semaine 25 chez les mâles traités, une réduction des taux plasmatiques de facteur VIII.

Les études post-mortem n'ont révélé aucun changement morphologique ou histologique associé au traitement avec la desmopressine.

Études canines

Lorsque la desmopressine a été administrée à des chiens par voie orale (4 mâles et 4 femelles par groupe à des doses de 0, 25, 75 et 200 µg/kg/jour), tous les animaux ont survécu à la période de traitement de 26 semaines et aucun signe clinique n'a été observé en relation avec le traitement. On n'a constaté aucun effet indésirable sur le poids corporel, la consommation de nourriture et d'eau ni aucune anomalie oculaire. Les analyses hématologiques n'ont révélé aucune anomalie reliée au traitement.

Pendant les semaines 6, 13 et 26, les concentrations sériques de protéines totales des animaux traités ont été augmentées à cause d'une élévation de la fraction des globulines. Toutefois, il n'y eut aucun changement comparativement aux valeurs obtenues avant l'administration des doses chez les mâles à la dose de 200 µg/kg/jour après 13 et 26 semaines de traitement et chez les mâles traités à la dose de 75 µg/kg/jour après 26 semaines de traitement.

À l'autopsie, on n'a constaté aucun changement morphologique ou histologique susceptible d'être associé au traitement avec la desmopressine.

Études de reproduction

Administration sous-cutanée – études menées sur des rates

Au cours d'une étude de tératogénicité menée sur des rates Wistar, on n'a observé aucun effet tératologique ou embryotoxique sur 369 fœtus nés de 40 femelles à qui on avait administré jusqu'à 50 ng/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée pendant les jours 1 à 20 de la gestation.

Études menées sur des lapines

Dans une étude menée sur 78 lapines hollandaises qui avaient reçu des doses sous-cutanées d'acétate de desmopressine pouvant aller jusqu'à 10 µg/kg/jour au sixième et au dix-huitième jour de la grossesse, on n'a observé aucun effet tératogénique ou embryotoxique sur 296 fœtus. Le sevrage n'a pas été affecté.

RÉFÉRENCES

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. *The Standardisation of Terminology in Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. Urology 2003; 61(1): 37-49.
2. Adrogué JH, Madias NE. *Hyponatraemia*. N Engl J Med 2000; 342(21): 1581-1589.
3. Asplund R. *Micturition habits and diuresis in relation to sleep and well being in elderly subjects with emphasis on antidiuretic hormone*. Thesis, University of Stockholm, 1992.
4. Asplund R, Åberg H. *Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly*. J. Intern Med 1991; 299:131-134.
5. Asplund A, Åberg H. *Desmopressin in elderly subjects with increased nocturnal diuresis. A two-month treatment study*. Scand J Urol Nephrol 1993; 27:77-82.
6. Asplund R. *The nocturnal polyuria syndrome (NPS)*. Gen Pharmac 1995; 26(6): 1203-9.
7. Asplund R. *Nocturnal micturition, sleep and well being in women of ages 40-64 years*. Maturitas 1996; 24: 73-81.
8. Asplund R, Åberg H. *Desmopressin in elderly women with increased nocturnal diuresis. A short term study*. Br J Urol 1993; 72: 42-45.
9. Ansholt NA, Vilhardt H, Berg Schmidt E. *Plasma half-life of DDAVP in uraemic patients*. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 59: 332-333.
10. Barker JC and Mitteness LS. *Nocturia in the elderly*. Gerontologist 1998; 28: 99-104.
11. Blanker MH, Bohnen AM, Groevenveld FP, Bernsen RM, Prins A, Ruud-Bosch JL. *Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men*. J Urol 2000; 164(4): 1201-1205.
12. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. *Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man*. Electroenceph Clin Neurophysiol 1981; 51: 483-93.
13. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. *Prevalence of urinary symptoms in men aged over 60*. Br J Urol 1990; 66:175-176.
14. Bruskewitz RC, Larsen EH, Madsen PO, Dørflinger T. *3-year follow up of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate*. J Urol 1986; 136:613-615.
15. Bursztyn M, Bresnahan M, Gavras I, Gavras H. *Pressor hormones in elderly hypertensive persons: racial differences*. Hypertension 1990; 15 (suppl 2): 188-92.
16. d=Agay-Abensour L, Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Ngô Y, Paulsen O, Rambaud JC. *Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man*. Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44:473-476.
17. Callreus T, Odeberg J, Lundin S, Hoglund P. *Indirect-Response Modeling of Desmopressin at Different Levels of Hydration*. J Pharmacokinet Biopharm 1999; 27(5): 513-529.

18. Callreus T, Ekman E, Andersen M. *Hyponatremia in elderly patients treated with desmopressin for nocturia: a review of a case series*. European Journal of Clinical Pharmacology. 10.1007/s 00228-005-0919-4.
19. Djurhuus JC, Matthiesen TB, Rittig S. *Similarities and dissimilarities between nocturnal enuresis in childhood and Nocturia in adults*. BJU International 1999; 84: Suppl. 1: 9-12.
20. Donahue JL and Lowenthal DT. *Nocturnal polyuria in the elderly person*. Am J Med Sci 1997; 314: 232-8.
21. Donovan JL. *Measuring the impact of Nocturia on quality of life*. BJU International 1999; 84: Suppl. 1: 21-25.
22. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, de la Rosette JJMCH, Kondo A. *The ICS->BPH= Study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire*. Br J Urol 1996; 77: 554-562.
23. Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Brookes ST, de la Rosette JJMCH, Schäfer W. *Scoring the short form ICS male SF questionnaire*. Accepted for publication: Br J Urol Sept 2000.
24. Eckford SD, Carter PG, Jackson SR, Penney MD, Abrams P. *An open, inpatient, incremental safety and efficacy study of desmopressin in women with multiple sclerosis and Nocturia*. Br J Urol 1995; 76: 459-63.
25. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. *Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers*. Clin Endocrinol 1993; 38: 177-182.
26. George CPL, Messerli FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel O, Rojo-Ortega M. *Diurnal variation of plasma vasopressin in man*. J Clin Endocrinol Metab 1975; 41: 332-338.
27. Hammer M, Vilhardt H. *Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, Desmopressin*. J Pharmacol Exp Therap 1985; 234 (3): 754-760.
28. Hetta J. *The impact of sleep deprivation caused in Nocturia*. BJU International 1999; 84: Suppl. 1: 27-28.
29. Hill S, Khullar V, Cardozo L. *Desmopressin tablets in the treatment of Nocturia in women*. Presentation (35) International Continence Society, Sydney, Australia 1995.
30. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. *The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing*. Br J Urol 1996; 77: 805-812.
31. Jard S, Bockaert J, Butlen D, Rajerison R, Roy C. *Vasopressin-sensitive adenylate cyclase from the mammalian kidney*. International congress of pharmacology 6 Helsingfors 1975. 1, 121-130.
32. Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, Nguyen TV, Gyory AZ. *Arginine vasopressin and osmolality in the elderly*. J Amer Geriatr Soc 1994; 42: 339-404.

33. Kikuchi Y. *Participation of atrial natriuretic peptide (hANP) levels and arginine vasopressin (AVP) in aged persons with Nocturia.* Jap J. Urol 1995; 86(11): 1651-1659.
34. Kirkland JL, Lye M, Levy DW, Banerjee AK. *Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people.* BMJ 1983; 287: 1665-1667.
35. Köhler M, Harris A. *Pharmacokinetics and haematological effects of desmopressin.* Eur J Clin Pharmacol 1998; 35: 281-285.
36. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hamond EC. *Short and long sleep and sleeping pills.* Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 103-116.
37. Lose G, Alling-Møller L, Jennum P. *Nocturia in women.* Am J Obst Gynecol; accepted Jan 2001.
38. Lose G, Lalos O, Freeman RM. *Efficacy of Desmopressin (Minirin) in the Treatment of Nocturia: A Double-Blind Placebo-Controlled Study in Women.* Am J Obst Gynecol 2003; 189(4): 1106-1113.
39. Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. *Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with Nocturia and lower urinary tract symptoms.* J Urol 1996; 156(4): 1292-1299.
40. Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. *Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with Nocturia and lower urinary tract symptoms.* J Urol 1996; 156: 1292-9.
41. Matthiesen TB. *Pathophysiological aspects of Nocturia in elderly males with lower urinary tract symptoms (LUTS).* Ph.D. Thèse; 1998.
42. Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. *Efficacy of Desmopressin in the Treatment of Nocturia: A Double-Blind Placebo-Controlled Study in Men.* BJC International 2002; 89: 855-862.
43. Månsson W, Sundin T, Gullberg B. *Evaluation of a synthetic vasopressin analogue for treatment of Nocturia in benign prostatic hypertrophy.* Scand J Urol Nephrol 1980; 14: 139-141.
44. Miller M. *Nocturnal polyuria in older people: pathophysiology and clinical implications.* JAGS 2000; 48: 1321-1329.
45. Miller M. *Fluid and electrolyte homeostasis in the elderly: Physiological changes of ageing and clinical consequences.* Baillières Clin Endocrinol Metab 1997; 11: 367-387.
46. Moran MG, Thompson TL, Nies AS. *Sleep disorders in the elderly.* Am J Psychiatry 1988; 145(11): 1369-1378. Review.
47. Morgan K, Healey DW, Healey PJ. *Factors influencing persistent subjective insomnia in old age: a follow-up study of good and poor sleepers aged 65 to 74.* Age and Ageing 1989; 18(2): 117-122.
48. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJMCH, Porru D, Thüroff JW, and the ICS BPH study group. *The International Continence Society ABenign Prostatic Hyperplasia @ study: The bothersomeness of urinary symptoms.* J Urol 1997; 157: 885-9.
49. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Desmopressin Administered Orally Versus Intravenously at Daytime Versus Night-time in Healthy Men Aged 55-70 years.* Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(2): 397-402.

50. Rembratt Å, Robertson GL, Nørgaard JP, Anderson KE. *Pathogenic aspects of Nocturia in the elderly: differences between nocturics and non-nocturics*. ICS 2000, Tampere, Finland.
51. Robertson G. *Nocturnal Polyuria*. BJU International 1999; 84: Suppl. 1: 17-19.
52. Schatzl G, Temml C, Schmidbauer J, Dolezal B, Haidinger G, Madersbacher S. *Cross-sectional study of Nocturia in both sexes: Analysis of a voluntary health screening project*. Urology 2000; 56(1): 71-75.
53. Seiler WO, Stähelin HB, Hefti U. *Desmopressin reduces night urine volume in geriatric patients: implication for treatment of the nocturnal incontinence*. Clin Invest 1992; 70: 619.
54. Skoog, SJ, Stokes, A, Turner, KL. *Oral desmopressin; A randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis*. Scand J Urol 1997, 158, 3, SUPPL: 1035-1040.
55. Stewart RB, Moore M, May FE, Marks RG, Hale WE. *Nocturia: a risk factor for falls in the elderly*. J Am Geriatr Soc. 1992;40(12): 1217-1220.
56. Swithinbank LV, Donovan J, James MC, Yang Q, Abrams P. *Female urinary symptoms: age prevalence in a community dwelling population using a validated questionnaire*. Neurourol Urodyn 1998; 16(5): 432-434.
57. Valiquette G, Herbert J, Meade-D=Alisera P. *Desmopressin in the management of Nocturia in patients with multiple sclerosis*. Arch Neurol 1996;53: 1270-1275.
58. Van Diest, R. *Subjective sleep characteristics as coronary risk factors, their association with Type A behaviour and vital exhaustion*. J Psychosom Res. 1990; 34(4): 415-426.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Comprimés Minirin®

(acétate de desmopressine)

Information pour le patient : veuillez lire ces renseignements attentivement.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des comprimés Minirin® et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés Minirin®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Que sont les comprimés Minirin® ?

On utilise les comprimés Minirin® pour le traitement de la nycturie chez les adultes.

La nycturie se produit quand la vessie (organe où l'urine est conservée) donne la sensation d'être pleine et que cela éveille une personne la nuit pour uriner (faire pipi).

Les effets de ce médicament :

Les comprimés (pilules) Minirin® s'ajoutent à une substance chimique naturelle (appelée vasopressine) dont votre corps a besoin pour contrôler la quantité d'urine produite la nuit. Les comprimés Minirin® peuvent aider à réduire la quantité d'urine produite pendant la nuit. La vessie ne se remplira pas aussi rapidement; les personnes qui prennent Minirin® ne devraient ainsi pas avoir à se lever aussi souvent la nuit pour uriner.

9.4.2 Quelles sont les causes de la nycturie?

Il existe plusieurs causes à la nycturie. Demandez à votre médecin de vous expliquer les différentes

causes de cette affection et si l'utilisation des comprimés Minirin® vous convient.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Certaines personnes ne doivent pas prendre de comprimés Minirin®. Indiquez à votre médecin si vous :

- faites de l'hyponatrémie (faibles taux de sodium sanguins)
- avez de la diarrhée
- avez des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux
- avez constamment soif
- êtes atteint de boulimie ou d'anorexie nerveuse (désordre de l'alimentation)
- êtes atteint de la maladie de von Willebrand de Type II B ou plaquettaire (pseudo) (problèmes de saignements).
- avez des problèmes des glandes surrénales (par ex. la maladie d'Addison)
- vous vomissez
- avez une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés (voir « **Que contiennent les comprimés Minirin®?** »)

L'ingrédient médicamenteux est :

Ce médicament contient un médicament actif appelé acétate de desmopressine. Si vous avez une allergie ou une hypersensibilité à l'acétate de desmopressine, appelez votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés Minirin[®] contiennent également certains autres ingrédients appelés lactose, amidon de pommes de terre, povidone et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés Minirin[®], 0.1 mg sont des comprimés ovales blancs portant l'inscription « 0.1 » sur un côté.

Les comprimés Minirin[®] 0.2 mg sont des comprimés ronds blancs portant l'inscription « 0.2 » sur un côté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On déconseille de traiter les patients de 65 ans et plus avec Minirin[®] à cause d'un plus grand risque de baisse des taux de sodium sanguin.

AVANT d'utiliser les comprimés Minirin[®], consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- allaitez votre bébé
- êtes enceinte ou possiblement enceinte
- vomissez ou si vous avez de la diarrhée
- prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de médicaments sous ordonnance, de médicaments en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes

et/ou si vous :

- avez des problèmes cardiaques
- avez une maladie hépatique
- avez des problèmes rénaux
- avez des problèmes de saignement
- avez une soif constante
- faites de la fièvre ou si vous avez une infection
- êtes atteint du diabète
- été avisé que vos taux de sodium sanguins sont peu élevés
- êtes atteint de la fibrose kystique
- faites de l'hypertension artérielle
- avez une allergie à l'acétate de desmopressine ou à n'importe quel des ingrédients mentionnés à la section : « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »

Votre médecin doit mesurer votre taux de sodium sanguin avant que vous commenciez à prendre les comprimés Minirin[®] et avant et après tout changement de dosage.

Si vous prenez également l'un des médicaments qui provoquent une rétention d'eau et qui sont mentionnés à la section « **Interactions avec ce médicament** », vous devez comprendre que l'utilisation des deux médicaments ensemble peut augmenter le risque de subir une réduction des taux de sodium sanguins. Votre médecin pourra donc vous faire subir des analyses sanguines plus fréquemment pour vérifier la quantité de sodium dans votre sang. Communiquez avec votre médecin si vous subissez des maux de tête, de la nausée et des vomissements. Cela pourrait indiquer des changements possibles de la quantité de sodium dans votre sang et votre médecin pourrait alors vous recommander une analyse sanguine.

Si vous subissez des étourdissements, de la somnolence ou si votre vision est brouillée pendant que vous prenez Minirin, ne conduisez pas de véhicule automobile et ne faites pas fonctionner de machinerie.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec les comprimés Minirin[®], on retrouve :

- les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram)
- les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS comme l'étodolac, l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib)
- la chlorpromazine
- la carbamazépine
- les diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- le lopéramide
- le clofibrate
- le chlorpropamide
- la déméclocycline
- le lithium

- la norépinéphrine

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre les comprimés Minirin[®].

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Combien de comprimés Minirin[®] dois-je prendre?

Le traitement commence par une période de 3 semaines pour déterminer la plus faible dose efficace pour vous. La première dose est de 0,1 mg au coucher. La dose maximale par jour est de 0,4 mg au coucher. Le tableau ci-dessous vous aidera à suivre les recommandations de votre médecin. Pour plus de renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle :

Utilisez le tableau ci-dessous en suivant les directives de votre médecin.

	Quantité recommandée de Minirin®	Ce à quoi vous attendre :
Étape 1 Pour commencer pendant les 7 premières nuits	Prenez 1 comprimé Minirin® de 0,1 mg <u>au coucher</u> (0,1 mg est le comprimé contenant la plus faible dose)	Réduisez votre consommation d'alcool et de caféine après le souper. Si vous ne vous éveillez pas pour uriner, continuez à prendre la même quantité de comprimés Minirin®, chaque nuit (0,1 mg). Vous n'avez pas besoin d'augmenter la dose. • Si vous vous éveillez pour uriner au cours d'une de ces nuits, passez à l' Étape 2 .
Étape 2 Deuxième semaine Nuits 8 – 14	Prenez 1 comprimé Minirin® de 0,2 mg <u>au coucher</u> (0,2 mg est le comprimé contenant la plus forte dose)	• Si vous ne vous éveillez pas pour uriner, continuez à prendre la même quantité de comprimés Minirin®, chaque nuit (0,2 mg). Vous n'avez pas besoin d'augmenter la dose. • Si vous vous éveillez pour uriner au cours d'une de ces nuits, passez à l' Étape 3 .
Étape 3 Troisième semaine Nuits 15-21	Prenez 2 comprimés Minirin® de 0,2 mg <u>au coucher</u>	• Si vous vous éveillez toujours pour uriner : Assurez-vous que vous prenez le comprimé voulu et le nombre de comprimés voulu chaque nuit avant de vous coucher. Réduisez la quantité de liquides que vous buvez après le souper

Que puis-je faire pour que le médicament soit plus efficace?

Pour que les comprimés Minirin® soient aussi efficaces que possible, il importe que vous limitiez la quantité de liquides de tout genre que vous buvez avant de prendre le médicament, en particulier une heure avant et jusqu'au matin suivant (au moins 8 heures) après avoir pris le médicament. Il est également important de réduire la consommation d'alcool et de caféine (notamment le café, le thé, les boissons gazeuses contenant de la caféine) le soir.

Si vous vous éveillez toujours pour uriner après avoir pris 2 comprimés Minirin® de 0,2 pendant 1 semaine, consultez à votre médecin.

Pendant combien de temps dois-je prendre mes comprimés Minirin®?

Prenez vos comprimés Minirin® aussi longtemps que vous conviendrez de le faire avec votre médecin.

Surdose

Que faire si vous prenez trop de Minirin?

Si vous prenez une trop grande quantité de votre médicament, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin. Parmi les symptômes possibles d'une surdose, on peut retrouver des maux de tête, de la nausée, des vomissements, des crampes abdominales, une rougeur du visage, une prise de poids secondaire à la rétention d'eau et, dans les cas graves, des convulsions.

Dose oubliée :

Que faire si j'oublie de prendre mon médicament?

Ne prenez pas de comprimés supplémentaires. Prenez le même nombre de comprimés qu'avant votre oubli. Par exemple, Marie a pris 1 comprimé de 0,2 mg lundi, mais elle a oublié de prendre son comprimé mardi. Mercredi, Marie doit prendre 1 comprimé de 0,2 mg.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments, il est possible de subir des effets secondaires à la prise des comprimés Minirin®. Parmi ceux-ci, on peut retrouver des maux de tête, de la nausée, des vomissements, des étourdissements, une sécheresse de la bouche, de la diarrhée, de la fatigue, un inconfort ou des douleurs à l'abdomen, de l'hypertension artérielle (habituellement asymptomatique, mais dans certains cas d'élévation très importante de la pression artérielle, on peut retrouver des maux de tête, un brouillement de la vision, des étourdissements et de la nausée), de l'insomnie, de la constipation, de la somnolence, de la flatulence, une augmentation de la fréquence des mictions urinaires, une enflure des chevilles et des autres articulations et des crampes musculaires aux jambes. Ces complications se sont habituellement produites lors d'ajustements de dose du médicament. Lorsque les patients prennent la quantité appropriée de médicament pour leur affection, ces effets secondaires disparaissent habituellement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hyponatrémie (baisse du taux de sodium sanguin)		✓	✓
Rare	hypertension		✓	✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant que vous prenez les comprimés Minirin®, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Où dois-je conserver les comprimés Minirin® ?

Conservez vos comprimés Minirin® dans un endroit sec, entre les températures de 15 et 25 °C. Gardez le contenant hermétiquement fermé. Gardez hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour effectuer un suivi de l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets indésirables importants et non prévus des médicaments. Si vous pensez avoir subi une réaction importante ou non prévue à ce médicament, vous pouvez le signaler à Santé Canada par :

Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopie sans frais : 866-678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
Programme canadien de suivi des réactions indésirables aux médicaments
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Tunney's Pasture, Indice postal : 0701C
Ottawa, Ontario K1A 0K9

NOTA : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir plus de renseignements ou de l'aide, vous pouvez communiquer avec une infirmière au **1-800-735-3692**.

On peut se procurer ce document, en plus de la monographie de produit complète, préparée pour

les professionnels de la santé en appelant le
commanditaire, Ferring Inc. au 1-800-263-4057.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.

® Marque déposée de Ferring BV

Ferring Inc., Toronto, Ontario

Dernière révision : 24 février 2006