

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-DESMOPRESSIN**

Comprimés d'acétate de desmopressine

0,1 mg et 0,2 mg

Antidiurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 8 mars 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 192433

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.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES	14
DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE.....	16
TOXICOLOGIE.....	16
RÉFÉRENCES POUR LE DIABÈTE INSIPIDE	19
RÉFÉRENCES POUR L'ÉNURÉSIE NOCTURNE	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

PrTEVA-DESMOPRESSIN

Comprimés d'acétate de desmopressine

0,1 mg et 0,2 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 0,1 mg ou à 0,2 mg	Lactose monohydraté <i>Pour connaître la liste complète, consultez la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN sont indiqués pour :

- le traitement du diabète insipide d'origine centrale
- le traitement de l'énurésie nocturne

Diabète insipide d'origine centrale

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN (à 0,1 et à 0,2 mg d'acétate de desmopressine) sont indiqués pour le traitement du diabète insipide d'origine centrale sensible à la vasopressine, de même que pour enrayer la polyurie et la polydipsie temporaires qui surviennent à la suite d'un traumatisme crânien, d'une hypophysectomie ou d'une intervention chirurgicale dans la région hypophysaire.

Énurésie nocturne

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN (à 0,1 et à 0,2 mg d'acétate de desmopressine) sont indiqués pour le traitement de l'énurésie nocturne chez les patients âgés de 5 ans et plus ayant un pouvoir normal de concentration de l'urine. Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN doivent être utilisés en conjonction avec un traitement non médicamenteux, comme les entretiens de motivation et les exercices pour la vessie.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acétate de desmopressine ou à l'un des composants des comprimés.
- Maladie de von Willebrand de type IIB ou à plaquettes (pseudohémophilie), en raison du risque d'agrégation plaquettaire.
- Tout trouble associé à une diminution de la capacité d'éliminer l'eau, notamment :
 - hyponatrémie,
 - hépatopathie grave,
 - néphrose,
 - insuffisance cardiaque,
 - insuffisance rénale chronique,
 - insuffisance cardiaque congestive,
 - polydipsie psychogène ou habituelle.
- Tout état susceptible d'occasionner une carence en sodium, notamment :
 - vomissements,
 - diarrhée,
 - boulimie,
 - anorexie mentale,
 - insuffisance corticosurrénalienne,
 - néphropathie provoquant la perte de sel.
- Intolérance ou allergie au lactose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En général, grâce au traitement approprié par l'acétate de desmopressine, on réduit automatiquement la soif. Cependant, il existe un risque d'intoxication par l'eau si, au cours du traitement, une trop grande quantité de liquide est absorbée. Il faut adapter l'apport hydrique de manière à réduire le risque d'intoxication par l'eau et d'hyponatrémie, surtout chez les patients très jeunes et chez les patients âgés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut aussi accorder une attention particulière au risque d'une diminution excessive de l'osmolalité plasmatique qui pourrait provoquer des convulsions chez les jeunes enfants.

Le traitement par la desmopressine doit être interrompu en présence de maladies intercurrentes aiguës se caractérisant par un déséquilibre hydro-électrolytique (comme les infections générales, la fièvre et la gastroentérite).

Chez les patients atteints d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou présentant une pression intracrânienne élevée, il faut faire preuve d'une prudence particulière en ce qui concerne l'apport en liquide.

La desmopressine ne doit pas être administrée à des patients déshydratés, et ce, jusqu'à ce que l'équilibre hydrique soit bien rétabli.

Ce produit contient du lactose monohydraté. Il ne doit donc pas être administré aux patients atteints d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, des maladies héréditaires rares.

La desmopressine n'est pas efficace dans la maîtrise de la polyurie causée par une néphropathie, le diabète insipide néphrogénique, le diabète insipide psychogène, l'hypokaliémie ou l'hypercalcémie.

Appareil cardiovasculaire

L'acétate de desmopressine peut parfois entraîner une légère augmentation de la tension artérielle, mais celle-ci revient à des valeurs normales après une diminution de la posologie. Ce médicament doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance coronarienne ou de maladie cardiovasculaire hypertensive en raison des risques de tachycardie et de variations de la tension artérielle.

Appareil génito-urinaire

Avant d'amorcer le traitement, il faut envisager la possibilité d'un dysfonctionnement vésical grave ou d'une obstruction urétrale ou vésicale.

Appareil respiratoire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la desmopressine à des patients atteints de fibrose kystique, car ces patients sont prédisposés à l'hyponatrémie.

Populations et cas particuliers

Grossesse

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Le médecin doit évaluer les avantages thérapeutiques possibles par rapport aux risques éventuels dans chaque cas.

Des données concernant un nombre limité (n = 53) de cas d'exposition au médicament au cours de la grossesse chez des femmes atteintes de diabète insipide n'indiquent aucun effet indésirable de la desmopressine sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'indiquent aucun effet néfaste direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement après l'accouchement.

Allaitement

Le médicament n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée chez la femme qui allaite. Les résultats des analyses du lait de mères qui allaitaient et qui ont reçu de fortes doses de desmopressine (300 mcg par voie intranasale) indiquent que les quantités de desmopressine susceptibles d'être transmises à l'enfant sont beaucoup trop petites pour avoir un effet sur la diurèse.

Enfants

L'administration d'acétate de desmopressine à des nourrissons et à des enfants nécessite une réduction ciblée de l'apport en liquides, afin de prévenir les risques d'hyponatrémie et de rétention d'eau due à une absorption trop importante de liquides.

Personnes âgées

Les personnes âgées doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en raison des risques d'hyponatrémie et de rétention d'eau due à une absorption trop importante de liquides.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Diabète insipide d'origine centrale

On peut surveiller l'effet du traitement par acétate de desmopressine d'après le volume et l'osmolalité de l'urine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Des doses élevées de desmopressine ont parfois provoqué des maux de tête passagers et des nausées. Des cas de congestion nasale, de rhinite, de rougeurs au visage et de légères crampes abdominales ont aussi été signalés. Ces symptômes ont disparu après une diminution de la posologie.

Les effets secondaires signalés dans les essais cliniques contrôlés réunissant 638 sujets comprenaient les maux de tête (2 %), la rhinite (1 %), l'inconfort nasal (1 %), l'épistaxis (1 %) et les douleurs abdominales (1 %). Les autres effets signalés dans moins de 1 % des cas étaient les suivants : étourdissements, frissons, respiration sifflante, éruption cutanée, œdème du visage et des mains, nausées, constipation, anorexie, augmentation de l'appétit, conjonctivite et arrière-goût dans la bouche. Ces symptômes ont disparu après la diminution de la posologie ou l'interruption du traitement. Il est rare que les effets secondaires nécessitent l'arrêt du médicament.

Quatre patients sur 16 ont présenté une élévation des taux sériques d'AST 6 mois après le début du traitement oral par acétate de desmopressine (200 à 600 mcg/jour). Deux de ces patients avaient des taux d'AST supérieurs aux valeurs normales au départ. Les 4 patients ont présenté des taux normaux lors de la répétition des analyses après 9 mois, malgré la poursuite du traitement par acétate de desmopressine. Il est donc peu probable que l'acétate de desmopressine produise un effet indésirable sur les enzymes hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Il est peu probable que la desmopressine interagisse avec les médicaments qui ont un effet sur le métabolisme hépatique, car il a été démontré qu'elle ne subit pas de métabolisme hépatique important au cours d'études *in vitro* menées sur des microsomes humains.

Interactions médicament-médicament possibles

Dénomination commune	Commentaire clinique
Clofibrate Chlorpropamide Carbamazépine	Peuvent accentuer l'effet antidiurétique de la desmopressine.
Déméclocycline Lithium Norépinéphrine	Peuvent atténuer l'effet antidiurétique de la desmopressine.
Autres vasopresseurs	Bien que l'effet vasopresseur de l'acétate de desmopressine soit beaucoup plus faible que son effet antidiurétique, l'emploi de fortes doses de desmopressine avec d'autres vasopresseurs ne doit se faire que si l'on exerce une surveillance étroite du patient.
Médicaments connus pour déclencher un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH, p. ex., antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, chlorpromazine, carbamazépine)	Peuvent entraîner un effet antidiurétique additif qui accroît le risque d'intoxication par l'eau.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la Cox-2	Peuvent provoquer une rétention d'eau et une hyponatrémie.
Opiacés (p. ex., lopéramide)	Peuvent tripler les concentrations plasmatiques de desmopressine, ce qui pourrait entraîner une rétention d'eau et une hyponatrémie. Bien que cela n'ait fait l'objet d'aucune étude particulière, d'autres médicaments ralentissant le transit intestinal pourraient avoir un effet semblable.

Interactions médicament-aliments

Le fait de prendre un repas normal avec la desmopressine orale a entraîné une réduction significative de la biodisponibilité par rapport au fait d'être à jeun. On suppose que cela est dû à une réduction de l'absorption par le tractus gastro-intestinal. Cependant, on n'a observé aucun effet sur la dynamique (production urinaire et osmolalité).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Diabète insipide d'origine centrale

Avant d'entreprendre un traitement par desmopressine, il faut d'abord cesser le traitement antérieur et déterminer les valeurs initiales en ce qui concerne la polyurie et la polydipsie. La polyurie stable sert de valeur initiale pour déterminer l'importance et la durée de la réponse au médicament.

Énurésie nocturne primaire

Il est recommandé de restreindre la consommation de liquide quelques heures avant la prise du médicament, en particulier 1 heure avant le coucher. Si l'enfant se réveille au cours de la nuit, il faudra limiter la prise de liquide.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Diabète insipide d'origine centrale

La dose initiale qui convient aux adultes et aux enfants est de 0,1 mg d'acétate de desmopressine 3 fois par jour. Ce schéma posologique est ensuite ajusté selon la réponse du patient afin d'assurer une posologie optimale.

Pour les patients dont l'état était maîtrisé par des doses intranasales de desmopressine et qui doivent changer pour la forme orale du médicament, la dose orale produisant un effet antidiurétique comparable est environ 10 à 20 fois plus élevée que la dose intranasale utilisée.

Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'effet antidiurétique de l'acétate de desmopressine.

Chez les enfants, la dose du soir est en général 2 fois plus élevée que celles du matin et du midi afin d'assurer un effet antidiurétique suffisant pendant le sommeil. Cette précaution n'est généralement pas nécessaire chez les adultes, vraisemblablement parce que ces derniers dorment moins longtemps.

La dose maximale recommandée pour les adultes et les enfants est de 1,2 mg par jour (0,4 mg 3 fois par jour).

Il faut administrer la dose efficace la plus faible. Chez les patients qui suivent un traitement de longue durée, une tolérance au médicament peut exceptionnellement apparaître et nécessiter une augmentation prudente de la posologie pour obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante.

Énurésie nocturne primaire

La posologie des comprimés de TEVA-DESMOPRESSIN doit être déterminée selon chaque cas et adaptée en fonction de la réponse au traitement.

Les patients qui utilisaient auparavant l'acétate de desmopressine par voie nasale peuvent commencer à prendre les comprimés le soir suivant l'administration de la dernière dose par voie nasale (24 heures plus tard). La dose orale produisant une antidiurèse comparable est environ 10 à 20 fois plus grande que la dose intranasale déjà établie.

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg, 1 heure avant le coucher.

Si le patient mouille son lit après 3 jours de traitement avec la dose initiale de 0,2 mg (1 comprimé à 0,2 mg), augmenter la dose de 0,2 mg. La dose peut être augmentée de 0,2 mg à la fois, en suivant le modèle décrit (tous les 3 jours), jusqu'à l'atteinte de la dose maximale de 0,6 mg.

Si l'énurésie nocturne persiste à la dose maximale, il faudra alors consulter le médecin. Il est recommandé de restreindre la consommation de liquide quelques heures avant la prise du médicament, en particulier 1 heure avant le coucher. Si l'enfant se réveille au cours de la nuit, il faudra limiter la prise de liquide.

On doit réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement tous les 3 mois, en procédant à une interruption du traitement par TEVA-DESMOPRESSIN pendant au moins 1 semaine. Si le patient mouille toujours son lit, reprendre l'utilisation de TEVA-DESMOPRESSIN à la même posologie pour 3 mois supplémentaires, puis évaluer de nouveau la situation.

Dose oubliée

Diabète insipide d'origine centrale

Si le patient oublie de prendre une dose, on doit lui conseiller de prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il faut conseiller au patient de ne pas prendre la dose oubliée et de revenir à sa posologie habituelle, sans doubler la dose.

Énurésie nocturne primaire

Si le patient oublie de prendre une dose, on doit lui conseiller de ne pas reprendre la dose oubliée.

SURDOSAGE

Le surdosage augmente le risque de rétention d'eau et de symptômes qui comprennent les suivants : maux de tête, crampes abdominales, nausées et rougeurs au visage. Selon la gravité de l'état, il faut réduire la dose, diminuer la fréquence d'administration ou arrêter le traitement.

Si de l'hyponatrémie se produit après un surdosage ou une ingestion excessive de liquides, on doit arrêter le traitement et restreindre l'apport liquidien jusqu'à la normalisation des taux de sodium sériques. Dans la plupart des cas, ces mesures suffisent. En présence de symptômes graves (p. ex., troubles du système nerveux central [SNC] tels que perte de conscience), il faut hospitaliser le patient et procéder à une lente normalisation des taux de sodium sériques pour éviter d'autres complications.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate de desmopressine est un analogue structural synthétique de l'hormone antidiurétique, l'arginine-vasopressine, qui modifie la perméabilité du tubule rénal pour augmenter la résorption d'eau. L'augmentation de la perméabilité, tant des tubes distaux que des tubes collecteurs, semble tributaire d'une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

L'analogue synthétique a un effet antidiurétique plus puissant et est doté d'une demi-vie et d'une durée d'action plus longues que la vasopressine.

Pharmacodynamie

Les études cliniques ont prouvé que l'administration d'acétate de desmopressine par voie orale exerce un effet antidiurétique chez les êtres humains, qu'il s'agisse de sujets sains ou d'adultes et d'enfants atteints de diabète insipide d'origine centrale de diverses étiologies, ou d'énurésie nocturne.

Les seules actions pharmacodynamiques décelées après l'administration orale de desmopressine sont la réduction du débit urinaire et l'augmentation de l'osmolalité urinaire. Plusieurs études ont été menées sur le lien entre la dose et la concentration de desmopressine et ses effets antidiurétiques. Certaines études indiquent une relation claire, tandis que d'autres ne permettent pas d'établir aucun lien.

Pharmacocinétique

Absorption

La relation dose-réponse et les caractéristiques pharmacocinétiques de l'acétate de desmopressine administré par voie orale ont été semblables chez les sujets sains et chez les adultes et les enfants atteints de diabète insipide d'origine centrale. Dans toutes les études, le pic plasmatique et l'ASC variaient en fonction de la dose. Cependant, la dose n'a pas influé sur la demi-vie plasmatique ni sur le temps écoulé jusqu'au pic plasmatique.

La concentration plasmatique de desmopressine augmentait en fonction de la dose, et son élimination du plasma observait une courbe exponentielle, sa demi-vie se situant entre 86 et 142 min.

Paramètres pharmacocinétiques de la desmopressine administrée par voie orale chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète insipide d'origine centrale. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de sujets/patients ayant servi à établir ces paramètres.

Dose	ASC (ng/L•h)	C _{max} (ng/L)	T _{max} (min)	T _{1/2} (heure)
------	--------------	-------------------------	------------------------	--------------------------

(mcg)	(N)				(N)				(N)				(N)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
100 NS	14,4 (5)	-	-	-	3,6 (5)	3,2 (5)	-	-	96 (5)	60	-	-	1,9 (5)	1,9 (5)	-	-
200 NS	39,8 (3)	-	-	-	7,1 (4)	7,0 (4)	-	-	90 (4)	120	-	-	2,0 (3)	2,4 (4)	-	-
100 CDI	-	-	25,9 (4)	-	-	-	9,2 (4)	-	-	-	53 (4)	-	-	-	1,8 (4)	-
200 CDI	27,1 (5)	-	129 (5)	148 (7)	7,8 (6)	7 (7)	34 (4)	33 (7)	70 (6)	60	54 (5)	48 (7)	2,5 (5)	2,1 (7)	2,6 (5)	3 (7)
400 CDI	-	-	162 (4)	246 (7)	-	-	56 (4)	104 (7)	-	-	50 (4)	49 (7)	-	-	1,9 (4)	2,5 (7)

Pharmacocinétique de doses orales thérapeutiques typiques de desmopressine chez des enfants atteints de diabète insipide d'origine centrale

	Unité	200 mcg	400 mcg
ASC (à l'infini)	ng/L/h	148 ± 152	246 ± 367
C _{max}	ng/L	33,2 ± 30,7	103,9 ± 176,4
T _{max}	min	48 ± 21	49 ± 19
t _{1/2}	heures	2,96 ± 2,04	2,47 ± 2,92
K _{el}	h ⁻¹	0,34 ± 0,22	0,47 ± 0,27
Max osm	mOsm/kg	733 ± 156	809 ± 77
Délai jusqu'à osm max	min	315 ± 127	345 ± 77

Distribution

La distribution de la desmopressine n'est pas tout à fait caractérisée. On ignore si la desmopressine traverse la barrière placentaire, mais on sait que le médicament passe en petite quantité dans le lait maternel.

Métabolisme

Le métabolisme *in vitro* de la desmopressine n'a pas été étudié. Des études *in vitro* menées sur le métabolisme par le microsome hépatique humain ont démontré que ce médicament ne fait pas l'objet d'une biotransformation importante par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ dans le foie. Il est donc peu probable que la desmopressine soit métabolisée *in vivo* par le cytochrome P₄₅₀ du foie chez l'humain. Comme la desmopressine n'exerce aucune inhibition du système enzymatique du cytochrome P₄₅₀, responsable du métabolisme des médicaments, son effet sur les propriétés pharmacocinétiques des autres médicaments sera probablement négligeable.

Chez les sujets en bonne santé, la fraction excrétée sous forme inchangée a été de 52 % (44 % à 60 %).

Excrétion

On a calculé que la clairance urinaire chez 6 volontaires hydratés était de 0,514 mL/min/kg de poids corporel et que la quantité de peptide excrétée dans l'urine pendant la période d'observation de 6 heures représentait 16,4 % de la quantité absorbée à partir des intestins pendant la même période. La clairance urinaire de la desmopressine est donc inférieure à celle observée pour la vasopressine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sec, entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN sont offerts dans les présentations suivantes :

- 0,1 mg :** Comprimés blancs, ovales, biconvexes, portant les inscriptions « D » et « 0.1 » gravées de part et d'autre de la rainure d'un côté et unis de l'autre côté.
- 0,2 mg :** Comprimés blancs, ronds, biconvexes, portant les inscriptions « D » et « 0.2 » gravées de part et d'autre de la rainure d'un côté et unis de l'autre côté.

Chaque comprimé blanc non enrobé renferme 0,1 mg ou 0,2 mg d'acétate de desmopressine, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN sont offerts en flacons de 30 ou de 100 comprimés, et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés (non offerts initialement).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

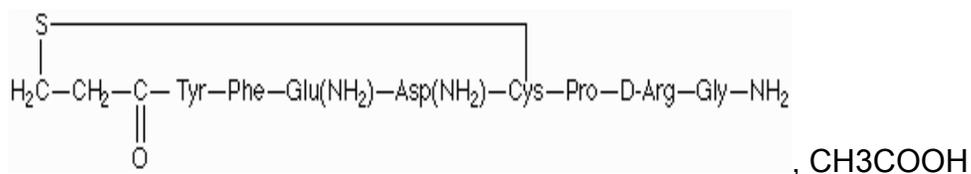
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Acétate de desmopressine

Nom chimique : Acétate de 1-(acide 3-mercaptopropanoïque)-8-D-arginine vasopressine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2 \cdot C_2H_4O_2$ 1129,3 g/mole
Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate de desmopressine est une poudre blanche floconneuse soluble dans l'eau, l'éthanol et l'acide acétique glacial.

La solubilité aqueuse du produit est > 1 mg/mL à pH = 1-8. Le pH d'une solution d'acétate de desmopressine va de 4,5 à 5,3. Le pI de la desmopressine est de 11,6 et son coefficient de partage octanol/eau à pH 7 est de 0.

ESSAIS CLINIQUES

Diabète insipide d'origine centrale

Six patients de 23 à 65 ans ont pris part à une étude ouverte visant à établir la posologie de l'acétate de desmopressine en comprimés, suivie d'une étude ouverte de 4 semaines à laquelle ils ont participé en consultation externe. Tous les patients ont terminé la première étude en milieu hospitalier. Lorsqu'ils ont obtenu leur congé, la posologie variait de 25 à 200 mcg *tid*.

La durée et l'ampleur de l'effet antidiurétique de l'acétate de desmopressine, aux doses de 12,5, 25, 50, 100 et 200 mcg, étaient dépendantes de la dose. Toutes les doses ont produit un effet antidiurétique, mais l'effet optimum a été obtenu avec des doses allant de 100 à 200 mcg. Bien qu'on ait observé une importante variation de l'effet entre les patients, l'état de la plupart d'entre eux a été stabilisé avec une dose quotidienne moyenne de 345 mcg (intervalle de 75 à 900 mcg) d'acétate de desmopressine. Un patient dont l'état était initialement bien maîtrisé par l'administration nasale de 10 mcg *tid* a dû abandonner l'étude, car malgré l'administration de 400 mcg *tid*, il ne répondait pas bien au traitement oral. Bien que la durée et l'ampleur de l'effet fussent très différentes d'un sujet à l'autre, la variation interindividuelle observée dans cette étude était comparable à celle qui avait déjà été observée chez ces patients lorsqu'on leur avait administré le produit par voie nasale, à raison de 15 à 75 mcg.

Aucune variation importante des valeurs de laboratoire n'a été observée par rapport à la normale en ce qui a trait aux paramètres hématologiques, à la biochimie du sang (fonction hépatique comprise), aux électrolytes sériques ou à l'analyse d'urine. On n'a observé aucune variation importante sur le plan clinique relativement au poids ou à la tension artérielle des sujets. La diurèse de 2 patients ayant reçu de la cortisone était plus faible au départ que celle des autres sujets, aussi a-t-on dû leur administrer des doses d'acétate de desmopressine plus faibles pour maîtriser leur renouvellement hydrique. Toutefois, ni la cortisone, ni la thyroxine n'ont diminué l'efficacité de l'acétate de desmopressine.

Une étude comportant l'administration d'acétate de desmopressine par voie orale a été menée pendant 18 mois chez 6 patients de 21 à 59 ans et pendant 6 à 12 mois chez 4 autres sujets. Tous ont bien répondu au traitement, leur renouvellement hydrique ayant été maîtrisé avec une dose allant de 100 à 200 mcg *tid*. Aucune tolérance au médicament n'a été observée.

Aucune des variations mineures observées relativement aux protéines sériques totales, aux électrolytes (Na, K, Cl), à la glycémie ou à l'osmolalité du sang n'a été considérée comme importante sur le plan clinique. Aucune variation cliniquement significative de la tension artérielle ou du poids des patients n'a été observée.

Énurésie nocturne primaire

Deux études ont exploré l'efficacité et l'innocuité à long terme des comprimés d'acétate de desmopressine pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire. Dans la première étude, qui a duré 6 mois, 125 patients (92 garçons et 33 filles de 6 à 17 ans [âge moyen : 9,34 ans]) sur les 232 admis au départ ont terminé l'étude. Les patients recevaient la dose de 200 mcg pendant 2 semaines. On augmentait la dose par paliers de 200 mcg toutes les 2 semaines jusqu'à ce que les patients ne mouillent plus du tout leur lit (pendant 14 jours), ou jusqu'à ce que la dose atteigne un maximum de 600 mcg. Les données recueillies dans le cadre de cette étude indiquent

qu'en moins de 2 semaines, l'administration de 200 mcg de desmopressine réduit le nombre moyen de nuits où l'enfant mouille son lit, et que cet effet est encore observable au bout de 6 mois de traitement. Le profil d'innocuité ne comportait rien de remarquable. Le nombre de patients ayant signalé au moins 1 effet indésirable se détaille comme suit : 57 patients à la dose de 200 mcg (25 %), 54 patients à la dose de 400 mcg (24 %) et 44 patients à la dose de 600 mcg (47 %). Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les céphalées, la pharyngite, la rhinite et des infections.

La deuxième étude, menée au Canada, a exploré l'innocuité à long terme de l'administration de desmopressine par voie orale pendant 1 an chez des enfants atteints d'énurésie nocturne. On a administré le traitement par desmopressine à 256 patients (dont 80 % de garçons de 9,6 ans en moyenne [6 à 18 ans]). Parmi les 80 enfants à avoir terminé l'étude, 27 ont cessé de mouiller leur lit (ou ne l'ont mouillé qu'une seule fois au plus) pendant au moins 28 jours. Parmi les 24 effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement associés au traitement, 16 ont été jugés légers, 7 ont été considérés comme modérés (1 cas de nausées, 3 de céphalées, 2 de variation de l'humeur et 1 d'infection bactérienne) et un dernier a été estimé comme étant grave (vomissements).

En résumé, un total de 117 enfants sur les 236 qui ont terminé la période de détermination de la dose (49,6 %; IC à 95 % : 40 à 57 %) ont répondu au traitement (réduction > 50 % par rapport aux valeurs initiales). Le taux de réponse est demeuré constant à environ 74 % tout au long de l'étude. Le traitement continu a réduit le nombre médian de nuits mouillées pendant la période d'observation de 5,75 à 1,00 par semaine. Un total de 12,4 % des enfants ont reçu la dose de 0,2 mg, et 87,6 % la dose de 0,4 mg. La proportion de patients répondant complètement est passée, au cours de l'étude, de 5,8 % à 37,5 %. L'acétate de desmopressine a été bien toléré, la majorité des réactions indésirables rapportées a été d'intensité légère, bien qu'on ait rapporté 2 réactions indésirables ayant mené au retrait des patients^{27, 28}.

DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de bioéquivalence croisée bilatérale ouverte avec répartition aléatoire des sujets, menée chez des volontaires des deux sexes en bonne santé (n = 38) ayant reçu une dose unique de 0,2 mg d'acétate de desmopressine sous forme de comprimés TEVA-DESMOPRESSIN ou de comprimés DDAVP® (Ferring Pharmaceuticals Ltd.) administrés à jeun.

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE Desmopressine (Dose unique de 0,2 mg : 4 co. de 0,2 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva-Desmopressin 0,2 mg*	DDAVP® 0,2 mg†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	IC ₉₀ %
ASC _T (pg·h/mL)	245,776 293,08 (67,7 %)	249,273 281,73 (50,8 %)	98,6	85,9 – 113,2
ASC _I (pg·h/mL)	252,738 293,25 (61,0 %)	273,787 306,54 (48,6 %)	93,3	83,0 – 104,9
C _{max} (pg/mL)	80,4841 102,132 (94,2 %)	77,0857 88,276 (56,5 %)	104,4	87,0 – 125,3
t _{max} § (h)	1,308 (139,1 %)	1,146 (37,4 %)		
t _{1/2} § (h)	2,708 (18,1 %)	2,857 (20,6 %)		

* Comprimés Teva-Desmopressin à 0,2 mg (Teva Canada Limitée)

† Comprimés DDAVP® à 0,2 mg (Ferring Pharmaceuticals Ltd., R.-U.), achetés au Royaume-Uni.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

** Moyennes géométriques calculées au moyen de la méthode d'analyse de la variance (moyenne des moindres carrés).

TOXICOLOGIE

(i) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine administré par voie IV est très faible. En effet, comme l'indique le tableau suivant, des souris ont toléré une dose IV de 2 mg/kg. En outre, seules des variations passagères du comportement clinique ont été observées chez les rats ayant reçu 30 mcg/kg et chez les lapins ayant reçu 50 mcg/kg. L'administration de doses IV allant jusqu'à 24 mcg/kg chez le chien n'a produit aucune variation des paramètres cardiovasculaires.

Toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine

Animaux	Nombre	DL ₅₀	Voie d'administration
Souris	10 (M, F)	2 mg/kg	i.v.
Rats	12 (M, F)	30 mcg/kg	i.v.
Lapins	6 (M, F)	50 mcg/kg	i.v.
Chiens	5 (M)	24 mcg/kg	i.v.

(ii) Toxicité subaiguë

Les résultats d'études d'une durée de 14 jours menés chez le rat et le lapin montrent que l'administration intraveineuse de 18 mcg/kg/j aux premiers et de 6 mcg/kg/j aux seconds n'entraîne aucune variation biologique importante des paramètres hématologiques et de la biochimie clinique. L'examen post-mortem des animaux ainsi traités n'a révélé aucune anomalie.

Aucune modification importante du poids, de la numération globulaire ou de l'état des organes des rats ayant reçu 5 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 3 semaines n'a été observée.

(iii) Toxicité chronique

Administration par voie sous-cutanée

Études chez le rat

Aucune modification importante du poids, des paramètres hématologiques ou des taux de transaminases n'a été observée chez des rats (20 par groupe) ayant reçu des doses de 5, 50 ou 500 ng/kg/j pendant 6 mois. Une diminution du poids du cœur, des poumons et des reins a été notée chez les femelles ayant reçu la faible dose, mais non chez celles ayant reçu les doses élevées. Chez les mâles, une diminution des acides gras non estérifiés a été constatée.

Études chez le chien

Comparativement aux groupes témoins, aucune variation importante de la glycémie ou des transaminases n'a été constatée chez des chiens (3 par groupe) ayant reçu des doses sous-cutanées de 10 ou de 100 ng/kg/j pendant 6 mois. Aucune modification histologique ou morphologique des organes n'a été observée non plus.

Administration par voie orale

Études chez le rat

Aucune variation des paramètres cliniques n'a été associée à la desmopressine à la suite de l'administration par voie orale de doses de 25, 75 ou 200 mcg/kg/j à des rats (20 mâles et 20 femelles dans chaque groupe). La consommation de nourriture et d'eau ainsi que le gain pondéral chez les mâles et les femelles traités étaient comparables aux paramètres observés chez les animaux témoins. Aucune anomalie oculaire induite par le médicament n'a été observée.

Par rapport à celles du groupe témoin, les femelles traitées ont présenté une réduction proportionnelle à la dose des leucocytes totaux circulants, attribuable à une diminution des neutrophiles et des lymphocytes les 13^e et 26^e semaines de l'étude. Les mâles traités non pas été affectés.

Une réduction des taux de facteur VIII comparativement au groupe témoin a été constatée à la 25^e semaine de l'étude chez les mâles traités et à la 14^e semaine chez les femelles traitées.

L'autopsie des animaux n'a révélé aucune modification morphologique ou histologique associée à la desmopressine.

Études chez le chien

L'administration de desmopressine par voie orale à des chiens (4 mâles et 4 femelles par groupe recevant des doses de 0, 25, 75 ou 200 mcg/kg/j) pendant 26 semaines n'a entraîné aucun décès, et aucun signe clinique pouvant être associé au traitement n'a été observé. Aucun effet nocif sur la consommation de nourriture et d'eau ainsi que sur le gain pondéral n'a été observé, non plus qu'aucune anomalie oculaire. Les examens hématologiques n'ont révélé aucune anomalie associée au traitement.

Chez les animaux traités, la concentration sérique des protéines totales a accusé une augmentation lors des 6^e, 13^e et 26^e semaines de l'étude, en raison d'une hausse de la fraction des globulines. Cependant, aucune variation par rapport aux valeurs initiales n'a été observée après 13 et 26 semaines de traitement chez les mâles ayant reçu 200 mcg/kg/j ou après 26 semaines de traitement chez les mâles ayant reçu 75 mcg/kg/j.

L'autopsie des animaux n'a révélé aucune modification morphologique ou histologique des organes attribuable à la desmopressine.

(iv) Études sur la reproduction

Administration par voie sous-cutanée

Étude chez le rat

Aucun effet tératologique ou embryotoxique n'a été observé chez 369 fœtus provenant de 40 rates Wistar ayant reçu par voie sous-cutanée des doses d'acétate de desmopressine allant jusqu'à 50 ng/kg/j du 1^{er} au 20^e jour de la gestation.

Études chez le lapin

Aucun effet tératologique ou embryotoxique n'a été observé chez 296 fœtus provenant de 78 lapins Dutch Belted ayant reçu par voie sous-cutanée des doses d'acétate de desmopressine allant jusqu'à 10 mcg/kg/j le 6^e et le 18^e jour de la grossesse. Le sevrage n'a pas été affecté par le traitement.

RÉFÉRENCES POUR LE DIABÈTE INSIPIDE

1. Burrow GN, Wassenaar W, Robertson GL, Sehl H. DDAVP treatment of Diabetes Insipidus during pregnancy and the post-partum period. *Acta Endocrinologica* 1981; 97: 23.
2. Cunnah D, Ross G, Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin (DDAVP). *Clin Endocrinol* 1986; 24: 253-257.
3. Edwards CRW, Kitau MJ, Chard T, Besser GM. Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: Clinical and laboratory studies. *Brit Med J* 1973; 2: 375-378.
4. Fjellestad A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 605-610.
5. Fjellestad A, Tubiana N, Harris A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children: Antidiuretic effect and pharmacokinetics of intranasal and peroral DDAVP. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1987, 115: 307-312.
6. Hammer M, Vilhardt H. Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin. *J. Pharm Exp Ther* 1987; 234 (3):754.
7. Rittig S, Jensen AR, Jensen KT, Pedersen EB. Effect of food intake on the pharmacokinetics and antidiuretic activity of oral desmopressin (DDAVP) in hydrated normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Feb, Vol: 48 (2) 235-41.
8. Moses AM, Moses LK, Nostman DD, Springer J. Antidiuretic responses to injected desmopressin, alone and with indomethacin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 910-913.
9. Pullan PT, Burger HG, Johnston CI. Pharmacokinetics of DDAVP in patients with central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 273-278.
10. Rado JP, Marosi J, Fischer J. Comparison of the antidiuretic effect of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 1977; 15, 40-45.
11. Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1976; 294,507-511.
12. Sawyer WH, Acosta M, Balaspiri L, Judd J, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. *Endocrinology* 1974; 94 (4): 1106.
13. Sawyer WH, Acosta M, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. *Endocrinology* 1974;(1): 140.

14. Seif SM, Zenser TV, Ciarochi FF, Davis BB, Robinson AG. DDAVP treatment of central diabetes insipidus-mechanism of prolonged antidiuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 381-388.
15. Vavra L, Machova A, Cort JH. Official translation of the pharmacological and Toxicological Report on DDAVP for the Ministry of Health. Prague, Czechoslovakia, 1968.
16. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. *Acta Endocrin.* 1984; 105: 474.
17. Vilhardt H, Lundin S. Biological effect and plasma concentrations of DDAVP after intranasal and peroral administration to humans. *Gen Pharmac* 1986; 17: 481-483.
18. Westgren V, Wittstrom C, Harris AS, Oral desmopressin in central diabetes insipidus. *Arch Disease in Childhood* 1986; 61: 247.
19. Williams TDM, Dunger DB, Lyon CC, Lewis RJ, Taylor F, Lightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1 -Desamino-8-D-arginine vasopressin. 1. Studies in adults and children. *J Clin End Metab* 1986; 63: 129.

RÉFÉRENCES POUR L'ÉNURÉSIE NOCTURNE

20. Wille S. A Study of Desmopressin Tablets in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis in Childhood - A Dose Ranging Study. *Arch.Dis. Child.* 1987, 62:674-677
21. Läckgren G, Lilja B, Neveus T, Stenberg A. Desmopressin in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents- a 7 -year follow-up study. *British Journal of Urology* (1998), 81. Suppl.3, 17-23.
22. Fjellestad A, Wille S, Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch.Dis.Child.* 1987;62:674-677.
23. Nørgaard JP, Rittig S, Matthiesen T. A Dose Titration and an Open Six-Week Efficacy and Safety Study of Desmopressin Tablets in the Management of Nocturnal Enuresis. *J Urol.* 1994 Feb; 151(2):460-3
24. Skoog SJ. Oral Desmopressin Acetate (DDAVP) in the treatment of primary nocturnal enuresis (PNE) *Today's Therapeutic Trends* Vol 16: 275-285.
25. Turner KL, Stokes A. A randomized, double blind, placebo controlled, parallel study of DDAVP Tablets in patients with primary nocturnal enuresis. *Comprehensive Medical Report.* 22 January 1997 RG-84063-607.
26. Skoog SJ, Stokes A, Turner KL. Oral desmopressin: a randomised, double blind, placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1997; 158: 1035-40.

27. Wolfish NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwartz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation. Short and long term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. *Scan J Urol Nephrol* 36: 00-00,2002.
28. Wolfish NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwartz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation. Short and long term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. *Scan J Urol Nephrol* 37:22-27,2003.
29. A comparative Single-Dose, 2-way Crossover Bioavailability Study of 0.2 mg Desmopressin Acetate Tablets Following a 0.8 mg Dose in Healthy Adult Volunteers under Fasting Conditions. Étude terminée le 3 avril 2004. Données internes de Teva Canada Limitée.
30. Monographie de produit des comprimés ^{Pr}DDAVP[®] de Ferring Inc., North York, Ontario. Date de révision : 17 décembre 2015.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**
Pr^{TEVA-DESMOPRESSIN}
Comprimés d'acétate de desmopressine

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés TEVA-DESMOPRESSIN. 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 :

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN sont prescrits aux enfants de 5 ans et plus qui mouillent leur lit la nuit. On nomme cette affection l'*énurésie nocturne primaire*.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN réduisent la quantité d'urine que produit votre enfant durant la nuit. Par conséquent, la vessie de votre enfant ne se remplira pas autant, ce qui réduit le risque qu'il mouille son lit.

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

Certaines personnes ne doivent pas prendre les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN. Si votre enfant présente l'un des troubles suivants, mentionnez-le à son médecin ou à son pharmacien :

- diarrhée;
- vomissements;
- tout problème de cœur, de foie ou de reins;
- hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang);
- trouble de la coagulation sanguine tel que maladie de von Willebrand de type IIB ou à plaquettes (pseudohémophilie);
- soif constante;
- trouble de l'alimentation tel que boulimie (manger à l'excès pour ensuite se purger) ou anorexie mentale (se priver de nourriture);
- trouble touchant les glandes surrénales (maladie d'Addison);
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un ou l'autre des ingrédients mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »;
- intolérance au lactose.

L'ingrédient médicinal est :

L'acétate de desmopressine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, amidon prégélifié, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-DESMOPRESSIN est offert sous forme de comprimés blancs non enrobés renfermant 0,1 mg ou 0,2 mg d'acétate de desmopressine. TEVA-DESMOPRESSIN se présente en flacons

de 30 ou de 100 comprimés, et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez le médecin de votre enfant ou son pharmacien avant de donner TEVA-DESMOPRESSIN à votre enfant s'il présente l'un des troubles suivants :

- hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang);
- trouble cardiaque;
- maladie du foie;
- trouble rénal;
- trouble de la coagulation sanguine;
- fièvre;
- fibrose kystique;
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un ou l'autre des ingrédients mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont : ».

Il est important de limiter la quantité de liquide que votre enfant boit après le souper, en particulier 1 heure avant le coucher, et ce, jusqu'au matin (pendant au moins 8 heures) afin de réduire le risque d'intoxication par l'eau et d'hyponatrémie, des états qui peuvent être graves et causer des convulsions.

TEVA-DESMOPRESSIN ne doit pas être donné à des patients déshydratés, et ce, jusqu'à ce que l'équilibre hydrique soit bien rétabli.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si votre enfant prend l'un des médicaments suivants, mentionnez-le à son médecin ou à son pharmacien :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, p. ex., Ultradol[®] [étodolac], Advil[®] ou Motrin[®] [ibuprofène], Naprosyn[®] [naproxène], Celebrex[®] [célécoxib]);
- antidépresseurs tricycliques tels qu'amitriptyline ou nortriptyline;
- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (p. ex., Prozac[®] [fluoxétine], Paxil[®] [paroxétine], Zoloft[®] [sertraline], Luvox[®] [fluvoxamine], Celexa[®] [citalopram]),
- diurétiques (médicaments qui font uriner);
- Imodium[®] (lopéramide);
- chlorpromazine;
- carbamazépine;
- clofibrate;
- chlorpropamide;
- démeclocycline;
- lithium;
- norépinéphrine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez la dose prescrite par votre médecin 1 heure avant le coucher. Utilisez le schéma posologique suivant ou celui que vous a recommandé le médecin.

Étape 1 – les 3 premières nuits

Administrer 1 comprimé (1 × 0,2 mg) 1 heure avant le coucher. Si l'enfant ne mouille pas son lit durant ces 3 premières nuits où il prend un comprimé chaque soir, continuez ainsi. **N'Augmentez pas** la dose.

Si l'enfant mouille son lit au cours de ces 3 nuits, passez à l'étape 2.

Étape 2 – 4^e, 5^e et 6^e nuits

Administrer 2 comprimés (2 × 0,2 mg) 1 heure avant le coucher. Si l'enfant ne mouille pas son lit durant ces 3 nuits où il prend 2 comprimés chaque soir, continuez ainsi. **N'Augmentez pas** la dose.

Si l'enfant mouille son lit au cours de ces 3 nuits, passez à l'étape 3.

Étape 3 – 7^e, 8^e et 9^e nuits

Administrer 3 comprimés (3 × 0,2 mg) 1 heure avant le coucher. Si l'enfant ne mouille pas son lit durant ces 3 nuits où il prend 3 comprimés chaque soir, continuez ainsi. **N'Augmentez pas** la dose.

Si votre enfant mouille son lit, ne serait-ce qu'une fois, au cours de ces 3 nuits alors qu'il a pris 3 comprimés chaque soir, reportez-vous à la section suivante ou consultez votre médecin pour savoir pourquoi le médicament n'est pas efficace.

Que faire si l'enfant mouille toujours son lit?

- Assurez-vous que votre enfant prend la bonne quantité de comprimés chaque soir.
- Réduisez la quantité de liquide qu'il boit après le souper.
- Si rien n'y fait, consultez votre médecin.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Votre enfant ne doit pas prendre de comprimés TEVA-DESMOPRESSIN supplémentaires. Il doit prendre le même nombre de comprimés TEVA-DESMOPRESSIN que le soir précédant l'oubli. Par exemple, s'il a pris 1 comprimé TEVA-DESMOPRESSIN le lundi, mais qu'il a oublié de prendre son comprimé le mardi, il doit prendre 1 seul comprimé TEVA-DESMOPRESSIN le mercredi.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas de tout médicament, TEVA-DESMOPRESSIN peut causer des effets secondaires, notamment les suivants :

- maux de tête,
- nausées,
- congestion nasale,
- rhinite,
- rougeurs au visage,
- légères crampes abdominales.

Ces effets surviennent généralement lors de l'ajustement de la dose. En règle générale, ils disparaissent une fois qu'on a établi la dose adéquate. Mentionnez à votre médecin tout effet secondaire ressenti pendant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Rare				
Convulsions			√	
Maux de tête particulièrement intenses ou prolongés			√	
Confusion			√	
Gain de poids inexplicable			√	
Nausées			√	
Vomissements			√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DESMOPRESSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez les comprimés au sec entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 800 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 877 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 8 mars 2016

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-DESMOPRESSIN

Comprimés d'acétate de desmopressine

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés TEVA-DESMOPRESSIN. 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 :

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN sont utilisés pour prévenir ou maîtriser la polyurie (envie fréquente d'uriner), l'augmentation de la soif et la perte d'eau associées au *diabète insipide*.

Qu'est-ce que le diabète insipide?

Le diabète insipide est une maladie dans laquelle vos reins sont incapables de retenir l'eau, ce qui entraîne la production d'un important volume d'urine et produit une sensation de déshydratation et de soif intense.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN réduisent la quantité d'urine produite par votre organisme, aussi votre vessie (l'organe où l'urine s'accumule avant d'être évacuée) ne se remplit-elle pas aussi rapidement qu'avant. Vous éprouvez donc moins souvent le besoin d'uriner.

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

Certaines personnes ne doivent pas prendre les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN. Si vous souffrez de l'une des affections suivantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien :

- diarrhée;
- vomissements;
- tout problème de cœur, de foie ou de reins;
- hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang);
- trouble de la coagulation sanguine tel que maladie de von Willebrand de type IIB ou à plaquettes (pseudohémophilie);
- trouble de l'alimentation tel que boulimie (manger à l'excès pour ensuite se purger) ou anorexie mentale (se priver de nourriture);
- trouble touchant les glandes surrénales (maladie d'Addison);
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de TEVA-DESMOPRESSIN mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »;
- intolérance au lactose.

L'ingrédient médicinal est :

L'acétate de desmopressine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, amidon prégéliné, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-DESMOPRESSIN est offert sous forme de comprimés blancs non enrobés renfermant 0,1 mg ou 0,2 mg d'acétate de desmopressine. TEVA-DESMOPRESSIN se présente en flacons de 30 ou de 100 comprimés, et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN si :

- vous allaitez un enfant;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir;

et/ou vous souffrez de l'une des affections suivantes :

- hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang);
- problèmes de cœur;
- problèmes de foie;
- problèmes rénaux;
- trouble de la coagulation sanguine;
- fièvre;
- fibrose kystique;
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un ou l'autre des ingrédients mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont : ».

Avant de commencer le traitement avec ce médicament, votre médecin doit vous donner les conseils pertinents sur votre consommation de liquide. L'ingestion d'une trop grande quantité de liquide peut occasionner une accumulation d'eau dans l'organisme et provoquer une intoxication par l'eau et de l'hyponatrémie.

Les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN ne doivent pas être donnés à des patients déshydratés, et ce, jusqu'à ce que l'équilibre hydrique soit bien rétabli.

Consultez votre médecin avant d'interrompre ou d'abandonner votre traitement par TEVA-DESMOPRESSIN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments suivants peuvent interagir avec les comprimés TEVA-DESMOPRESSIN :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, p. ex., Ultradol[®] [étodolac], Advil[®] ou Motrin[®] [ibuprofène], Naprosyn[®] [naproxène], Celebrex[®] [célécoxib]);
- antidépresseurs tricycliques tels qu'amitriptyline ou nortriptyline;
- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (p. ex., Prozac[®] [fluoxétine], Paxil[®] [paroxétine], Zoloft[®] [sertraline], Luvox[®] [fluvoxamine], Celexa[®] [citalopram]),

Diabète insipide

- diurétiques (médicaments qui font uriner);
- Imodium® (lopéramide);
- chlorpromazine;
- carbamazépine;
- clofibrate;
- chlorpropamide;
- démeclocycline;
- lithium;
- norépinéphrine.

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TEVA-DESMOPRESSIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Combien de comprimés TEVA-DESMOPRESSIN faut-il prendre?

Dose habituelle :

Prenez la quantité indiquée par votre médecin. La dose recommandée pour le traitement du diabète insipide est de 0,2 mg à 1,2 mg par jour, en 2 ou 3 doses fractionnées égales.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli, prenez votre dose de TEVA-DESMOPRESSIN dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée et revenez à votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas de tout médicament, TEVA-DESMOPRESSIN peut causer des effets secondaires, notamment les suivants :

- maux de tête,
- nausées,
- congestion nasale,
- rhinite,
- rougeurs au visage,
- légères crampes abdominales.

Ces effets surviennent généralement lors de l'ajustement de la dose. En règle générale, ils disparaissent une fois qu'on a établi la dose adéquate. Mentionnez à votre médecin tout effet secondaire que vous ressentez pendant le traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions			√
	Maux de tête particulièrement intenses ou prolongés			√
	Confusion			√
	Gain de poids inexplicé			√
	Nausées			√
	Vomissements			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DESMOPRESSIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez les comprimés au sec entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
 Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 800 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 877 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 8 mars 2016