

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **APO-DESMOPRESSIN**

Comprimés d'acétate de desmopressine

Comprimés de 0,1 mg et 0,2 mg

Norme Apotex

Antidiurétique

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision:
22 novembre 2021

Numéro de contrôle: 257601

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	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE	18
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr APO-DESMOPRESSIN
Comprimés d'acétate de desmopressine
Norme Apotex

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	Comprimé 0,1 mg, 0,2 mg	Amidon de maïs, lactose anhydre, et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés APO-DESMOPRESSIN sont indiqués pour:

- le traitement du diabète insipide central
- le traitement de l'énurésie nocturne

Diabète insipide central

Les comprimés APO-DESMOPRESSIN (0,1 et 0,2 mg d'acétate de desmopressine) sont indiqués pour le traitement du diabète insipide central qui répond à la vasopressine et pour le contrôle de la polyurie et de la polydipsie temporaires secondaires à un traumatisme crânien, une hypophysectomie ou une autre intervention chirurgicale pratiquée dans la région de la glande pituitaire.

Énurésie nocturne primaire

Les comprimés APO-DESMOPRESSIN (0,1 et 0,2 mg d'acétate de desmopressine) sont indiqués pour le traitement de l'énurésie nocturne chez les patients de 5 ans et plus qui possèdent une capacité normale de concentrer l'urine. Les comprimés APO-DESMOPRESSIN doivent être utilisés conjointement avec une thérapie non médicamenteuse comme le counseling motivationnel et les exercices vésicaux.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la desmopressine ou à l'un des ingrédients du comprimé.
- Patients atteints de la maladie de von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo), à cause du risque d'agrégation plaquettaire et de thrombopénie.

- Toute maladie associée à une réduction de l'excrétion de l'eau, par exemple:
 - Hyponatrémie,
 - Maladie hépatique importante,
 - Néphrose,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Insuffisance cardiaque congestive,
 - Polydipsie psychogène.
- Toute affection menant à des états de déperdition du sodium, par exemple:
 - Vomissements,
 - Diarrhée,
 - Boulimie,
 - Anorexie nerveuse,
 - Insuffisance corticosurrénalienne,
 - Néphropathies accompagnées de perte de sel.
- Intolérance au lactose/allergies

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Considérations d'ordre général

En général, lors d'un traitement approprié avec les comprimés APO-DESMOPRESSIN, la soif est automatiquement amoindrie. Il existe toutefois un risque potentiel d'intoxication hydrique si, pendant le traitement, un volume excessif de liquides est ingéré. L'ingestion de liquides doit être ajustée pour réduire le risque d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie, en particulier chez les patients très jeunes et chez les personnes âgées (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit porter une attention particulière au risque de réduction extrême de l'osmolalité plasmatique et de convulsions qui peuvent en résulter chez les jeunes enfants.

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

Chez les patients atteints du syndrome d'antidiurèse inappropriée et chez ceux dont la pression intracrânienne est élevée, il est nécessaire de faire preuve de prudence en ce qui a trait à l'apport liquidien.

La desmopressine ne doit pas être administrée à des patients déshydratés avant que l'équilibre hydrique ait été correctement rétabli.

Le produit contient du lactose monohydraté. Les patients atteints des rares affections héréditaires suivantes ne doivent pas prendre ce médicament:

- Intolérance au galactose

- Déficit en lactase de Lapp
- Malabsorption du glucose-galactose

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

Cardiovasculaire

L'acétate de desmopressine peut, à l'occasion, provoquer une légère élévation de la tension artérielle qui disparaît avec une réduction du dosage. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne et/ou de maladie cardiovasculaire hypertensive, à cause de la possibilité de tachycardie et de changements de la pression artérielle.

Génito-urinaire

Avant de commencer le traitement, on doit envisager la possibilité d'une dysfonction vésicale importante ou d'une obstruction urétrale ou vésicale.

Respiratoire

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la desmopressine chez les patients atteints de fibrose kystique, car ils sont sujets à l'hyponatrémie.

Populations particulières

Femmes enceintes:

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes et on ignore si la desmopressine traverse le placenta. Le médecin doit juger les avantages thérapeutiques possibles en fonction des risques potentiels dans chaque cas.

Des données obtenues auprès d'un nombre limité (n=53) de grossesses exposées chez des femmes atteintes du diabète insipide suggèrent l'absence d'effets indésirables de la desmopressine sur la grossesse et sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Les études animales 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.

Femmes qui allaitent:

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes qui allaitent. Les résultats des analyses du lait de mères qui allaitaient tout en recevant de fortes doses de desmopressine (300 mcg par voie intranasale), indiquent que les quantités de desmopressine susceptibles d'être transmises à l'enfant sont considérablement plus petites que les quantités nécessaires pour influencer la diurèse.

Pédiatrie:

L'utilisation de desmopressine chez les nourrissons et les enfants nécessitera une minutieuse restriction de l'apport liquidien pour prévenir une possible hyponatrémie et une rétention hydrique provoquée par une ingestion excessive de liquides.

Gériatrie:

Les patients d'âge gériatrique doivent être observés de près pour déceler une possible hyponatrémie et une rétention hydrique provoquées par une ingestion excessive de liquides.

Surveillance et analyses de laboratoire*Diabète insipide central*

La réponse continue à la prise de l'acétate de desmopressine est suivie par le volume et l'osmolalité urinaires.

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.

Des doses élevées de desmopressine ont, à de rares occasions, provoqué des maux de tête passagers et des nausées. Des cas de congestion nasale, de rhinite, de bouffées vasomotrices et de légères crampes abdominales ont aussi été signalés. Ces symptômes sont disparus après une diminution de la posologie.

Parmi les effets indésirables signalés pendant des essais cliniques contrôlés menés auprès de 638 sujets, on compte : maux de tête (2 %), rhinite (1 %), inconfort nasal (1 %), épistaxis (1 %) et douleurs abdominales (1 %). Parmi les autres effets signalés par moins de 1 % des sujets, on compte : étourdissements, frissons, respiration sifflante, éruption cutanée, œdème du visage et des mains, nausée, constipation, anorexie, augmentation de l'appétit, conjonctivite et présence d'un arrière-goût dans la bouche. Ces symptômes sont disparus après la réduction de la posologie ou l'interruption du traitement. Il est rare que l'incidence d'effets indésirables nécessite l'arrêt du médicament.

Quatre patients sur 16 ont présenté une élévation des taux sériques de SGOT six mois après le début du traitement oral avec l'acétate de desmopressine (200 à 600 mcg/jour). Deux de ces

patients avaient au départ des taux de SGOT supérieurs aux limites normales et les quatre patients ont présenté des taux normaux lors du contrôle des tests à neuf mois, malgré la poursuite du traitement avec l'acétate de desmopressine. Il est donc peu probable que l'acétate de desmopressine produise un effet indésirable sur les enzymes hépatiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre le médicament et d'autres médicaments

Il est improbable que la desmopressine interagisse avec les médicaments qui ont une influence 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

Nom propre	Commentaire clinique
Clofibrate Chlorpropamide Carbamazépine	Peuvent potentialiser l'activité antidiurétique de la desmopressine
Déméclocycline Lithium Norépinéphrine	Peuvent réduire l'activité antidiurétique de la desmopressine
Autres agents vasopresseurs	Bien que l'activité vasopressive de l'acétate de desmopressine soit très faible comparativement à son activité antidiurétique, l'utilisation de fortes doses de desmopressine avec d'autres agents vasopresseurs ne doit être faite qu'en suivant le patient attentivement.
Médicaments qui induisent le syndrome d'antidiurèse inappropriée, par ex. les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la chlorpromazine et la carbamazépine	Peuvent causer un effet antidiurétique additionnel menant à une augmentation du risque d'intoxication hydrique.
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment les inhibiteurs de la Cox-2	Peuvent induire une rétention d'eau et de l'hyponatrémie.
Opiacés comme le loperamide	Peut causer une augmentation de 300 % des concentrations plasmatiques de desmopressine, ce qui peut mener à de la rétention hydrique et à de l'hyponatrémie. Bien qu'on n'ait pas mené d'études sur ces produits, les autres médicaments qui ralentissent le transit intestinal peuvent avoir le même effet

Interactions médicament-aliment

L'ingestion d'un repas normalisé au moment de la prise orale de desmopressine a provoqué une réduction importante de la biodisponibilité du médicament comparativement à l'état de jeûne. On pense que ce phénomène est causé par une réduction de l'absorption par les voies gastrointestinales. On n'a toutefois observé aucun effet sur les paramètres pharmacodynamiques (production d'urine ou osmolalité urinaire).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Diabète insipide central

Pour instaurer le traitement avec la desmopressine, les patients doivent arrêter de prendre leur médicament antérieur pour permettre d'établir un niveau de base de leur polyurie et polydipsie. On utilise le niveau stabilisé de polyurie comme guide pour établir l'importance et la durée de la réponse au médicament.

Énurésie nocturne primaire

Il est recommandé de restreindre l'ingestion de liquides quelques heures avant l'administration, en particulier une heure avant le coucher. Si l'enfant s'éveille pendant la nuit, son apport liquidien doit être restreint.

Dose recommandée et ajustement de la dose

Diabète insipide central

Une dose initiale appropriée pour les adultes et les enfants est de 0,1 mg d'acétate de desmopressine trois fois par jour. La posologie doit ensuite être ajustée selon la réponse du patient pour assurer une dose optimale.

Pour les patients dont l'affection a été maîtrisée par l'utilisation intranasale de desmopressine pour qui on désire substituer la présentation orale, la dose par voie orale produisant une antidiurèse comparable est environ 10 à 20 fois plus grande que la dose intranasale déjà établie.

Les patients d'âge gériatrique peuvent être plus sensibles à l'effet antidiurétique de l'acétate desmopressine.

Chez les enfants, la dose du soir est habituellement 2 x plus grande que celles du matin et du midi pour permettre d'assurer suffisamment d'antidiurèse pendant le sommeil. Cette mesure n'est généralement pas nécessaire pour les patients adultes, probablement parce qu'ils dorment moins longtemps.

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

On doit administrer la plus faible dose efficace. Il se peut, rarement, que pendant l'utilisation à long terme, les patients développent une tolérance au médicament et qu'ils aient besoin d'une augmentation prudente de la dose pour obtenir une réponse thérapeutique adéquate.

Énurésie nocturne primaire

Le dosage des comprimés APO-DESMOPRESSIN doit être établi pour chaque patient individuellement et ajusté selon sa réponse.

Les patients qui recevaient auparavant un traitement d'APO-DESMOPRESSIN par voie intranasale peuvent commencer leur traitement avec les comprimés la nuit suivant leur dernière dose intranasale (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 trois jours à la dose initiale de 0,2 mg (1 comprimé de 0,2 mg), augmentez la dose de 0,2 mg. La dose peut être augmentée par incréments de 0,2 mg tel que décrit (tous les 3 jours), jusqu'à une dose maximale de 0,6 mg.

On doit consulter le médecin si l'énurésie persiste à la dose maximale. Une réduction de l'ingestion de liquides est recommandée quelques heures avant l'administration, en particulier une heure avant le coucher. Si l'enfant s'éveille pendant la nuit, l'apport liquidien doit être restreint.

On doit réévaluer la nécessité de continuer le traitement tous les 3 mois au moyen d'une période sans APO-DESMOPRESSIN d'au moins une semaine. Si le patient mouille toujours son lit, recommencez à utiliser APO-DESMOPRESSIN au même dosage qu'avant d'arrêter le traitement pour encore trois mois, puis réévaluez.

Omission de dose

Diabète insipide central

Si le patient omet 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, on doit lui conseiller de ne pas prendre la dose omise et de revenir à sa posologie habituelle et de **ne pas prendre** une double dose.

Énurésie nocturne primaire

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

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Un surdosage augmentera le risque de rétention liquidienne et de symptômes, notamment les céphalées, les crampes abdominales, la nausée et les bouffées vasomotrices du visage.

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 normalisation des taux de sodium sériques. Dans la plupart des cas, ces mesures suffisent. Dans les cas accompagnés de symptômes graves (par ex. ceux qui sont associés à des troubles du système nerveux central (SNC) comme une perte de conscience, il est nécessaire d'admettre le patient à l'hôpital et de procéder à une lente normalisation des taux de sodium sériques pour éviter d'autres complications.

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, à la fois dans les tubules distaux et dans les canaux collecteurs, semble être stimulée par l'action de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

L'analogue synthétique fait preuve d'une plus grande capacité antidiurétique de même que de plus longues demi-vie et durée d'action que la vasopressine.

Pharmacodynamique

Des études cliniques ont démontré que l'administration orale d'acétate de desmopressine permet d'obtenir un effet antidiurétique chez les humains, qu'il s'agisse de sujets normaux ou d'adultes et d'enfants atteints du diabète insipide central (DIC) de diverses étiologies ou d'énurésie nocturne.

Les seules actions pharmacodynamiques détectées après l'administration orale de desmopressine sont la réduction de l'écoulement d'urine et l'augmentation de l'osmolalité urinaire. Plusieurs études ont été menées sur les relations entre la dose et la concentration de la desmopressine et ses effets antidiurétiques. Certaines études démontrent une nette relation entre la dose et la concentration et l'effet antidiurétique, tandis que d'autres ne démontrent pas cette relation.

Pharmacocinétique

Adsorption:

La relation entre la dose et la réponse et les profils pharmacocinétiques de l'acétate de

desmopressine administré oralement ont été semblables chez les sujets normaux et chez les adultes et les enfants atteints du DIC. Dans toutes les études, l'amplitude de la concentration plasmatique maximale et l'ASC ont toutes deux été proportionnelles à la dose. La durée nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale et la demi-vie plasmatique n'ont pas été modifiées par l'importance de la dose.

Les taux plasmatiques de desmopressine se sont élevés de façon proportionnelle à la dose et sa disparition du plasma s'est faite de façon exponentielle avec une demi-vie de 86 à 142 minutes.

Dose (mcg)	ASC (ng/L.hr)(N)				C _{max} (ng/L)(N)				T _{max} (min)(N)				T _{1/2} (hour)(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)

Propriétés pharmacocinétiques de l'administration de doses thérapeutiques typiques de desmopressine par voie orale à des patients d'âge pédiatrique atteints de DIC

	Unité	200 mcg	400 mcg
ASC (0-infinité)	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
Osm max	mOsm/kg	733 ± 156	809 ± 77
Durée avant l'osm max	min	315 ± 127	345 ± 77

Distribution:

La distribution de desmopressine n'a pas été entièrement caractérisée. On ignore si la desmopressine traverse le placenta, mais il a été démontré que de petites quantités sont transmises dans le lait.

Métabolisme:

Le métabolisme in vitro de la desmopressine n'a pas été étudié. Des études in vitro menées sur le métabolisme par le microsome du foie humain ont démontré que ce médicament n'est pas métabolisé en quantité significative par le foie dans le système cytochrome P450. Il est ainsi peu probable que la desmopressine soit métabolisée in vivo par le cytochrome P450 du foie humain. À cause de son absence d'inhibition du système de métabolisme des médicaments du cytochrome P450, l'effet de la desmopressine sur les propriétés pharmacocinétiques des autres médicaments est probablement minimal.

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

Excrétion:

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés doivent être conservés dans un endroit sec, entre 15°C et 25°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Formes posologiques**

Les comprimés d'APO-DESMOPRESSIN à 0,1 mg d'acétate de desmopressine (sous forme de base anhydre) sont de couleur blanc à blanc cassé, ronds, plats, biseautés et portent l'inscription « DES » au-dessus du chiffre 0,1 et une rainure sur un côté, et ne porte aucune inscription sur l'autre. Ils sont conditionnés en flacons de 100.

Les comprimés d'APO-DESMOPRESSIN à 0,2 mg d'acétate de desmopressine (sous forme de base anhydre) sont de couleur blanc à blanc cassé, ronds, plats, biseautés et portent l'inscription « DES » au-dessus du chiffre 0,2 et une rainure sur un côté, et ne porte aucune inscription sur l'autre. Ils sont conditionnés en flacons de 100.

Composition

Ingrédients médicinaux: 0,1mg et 0,2mg Acétate de desmopressine

Ingrédients non médicinaux: Amidon de maïs, du lactose anhydre et du stéarate de magnésium.

Conditionnement

Bouteilles de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

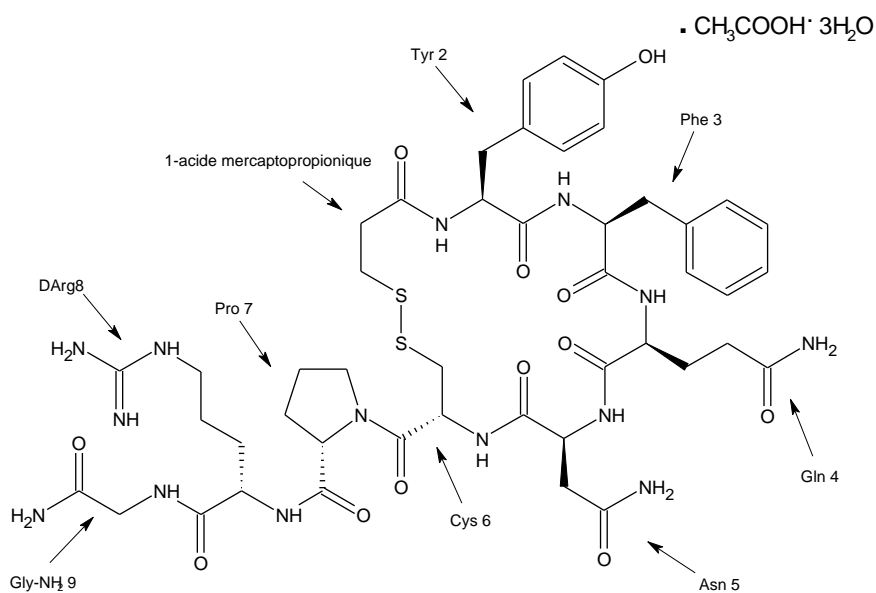
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétate de desmopressine
 Nom chimique : Monoacétate (sel) trihydraté de 1-(acide 3-mercaptopropionique)-(8-D-arginine)-vasopressine
 Formule empirique et poids moléculaire : $C_{48}H_{68}N_{14}O_{14}S_2 \cdot 3H_2O$

1183,31 (acétate de desmopressine, sous forme trihydratée)

1129,27 (acétate de desmopressine, sous forme anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques:

Description	Poudre blanche farineuse
pH	Solution aqueuse de 1 mg/mL dont le pH est de 4,8 à 24°C.
pKa	(gly-NH ₂) 4,8
Coefficient de distribution (entre l'octanol et une solution aqueuse tampon ayant un pH de 7,40 à 21°C.)	Log p = < -3,5
Absorption UV maximale :	275 nm
Rotation optique :	Entre -72,0 ° et -82,0 ° par rapport à la base libre de l'acide acétique anhydre.
Potentiel d'isomérisation :	La desmopressine est composée de neuf acides aminés naturels, dont huit sont des molécules chirales qui possèdent la configuration L. Ainsi, la desmopressine est un nanopeptide composé d'un seul stéréo-isomère.
Solubilité	Soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acide acétique, et modérément soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

Solubilité et pH dans une solution aqueuse :

<u>Solvant</u>	<u>pH</u>	<u>Concentration (mg/mL)</u>	<u>Dose (0,6 mg)/ volume de solubilité (mL)</u>
Eau	*	0,5	1,2
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 6,0)	9,0	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH 6,5)	8,5	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 7,0)	8,0	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 7,4)	7,4	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 8,0)	7,0	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 8,5)	6,5	0,12	5
Solution tampon de phosphate 0,1 M (pH de 9,0)	6,0	0,12	5
Acide chlorhydrique – solution tampon de chlorure de sodium (pH de 4,0)	4,0	0,003	200
Solution tampon d'acétate (pH de 3,7)	3,7	0,003	200
Solution tampon de phosphate-citrate (pH de 2,6)	2,6	0,003	200
HCl 0,1 N (pH de 1,0)	1,0	50	0,01

*La valeur du pH n'a pas été signalée.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur la biodisponibilité comparative

On a mené une étude croisée, à une seule dose et à répartition aléatoire, sur la biodisponibilité comparative, chez 37 hommes (âgés de 22 à 52 ans) en bonne santé et à jeun. On a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption de l'acétate de desmopressine après l'administration, par voie orale, d'une seule dose d'APO-DESMOPRESSIN (acétate de desmopressine) ou de DDAVP® sous forme de comprimés. Les résultats sont résumés au tableau suivant.

Résumé des données comparatives portant sur la biodisponibilité de l'acétate de desmopressine (une seule dose de 0,8 mg : 4 x 0,2 mg) selon les valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test Desmopressin	Référence DDAVP® †	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
ASC _T (pg•h/mL)	213 231 (40)	210 227 (42)	101,6	88,9 – 116,2
ASC _I (pg•h/mL)	227 246 (41)	227 245 (42)	99,9	87,9 – 113,6
C _{MAX} (pg/mL)	67,5 73,0 (39)	63,7 68,2 (40)	105,8	92,4 – 121,3
T _{MAX} * (h)	1,22 (46)	1,28 (54)		
T* (h)	2,88 (23)	3,05 (19)		
*Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				
**Calculé selon la méthode des moindres carrés.				
†DDAVP® est fabriqué par Ferring inc. et a été acheté au Canada.				

Diabète insipide central

Six patients de 23 à 65 ans ont pris part, en milieu hospitalier, à une étude ouverte de détermination des doses des comprimés d'acétate de desmopressine qui a été suivie d'une étude ouverte en externe d'une durée de quatre semaines. Tous les patients ont complété l'étude de détermination des doses et ont reçu leur congé de l'hôpital avec un régime de doses variant de 25 à 200 mcg TID.

Aux doses de 12,5, 25, 50, 100 et 200 mcg d'acétate de desmopressine, on a constaté un effet proportionnel à la dose, à la fois pour la durée et pour l'importance de l'activité antidiurétique.

Toutes les doses ont permis d'obtenir une réponse antidiurétique bien que les doses de 100 à 200 mcg aient induit une durée d'activité antidiurétique plus optimale. Bien qu'on ait constaté de grandes différences entre les individus, la plupart des patients ont été stabilisés avec une dose quotidienne moyenne de 345 mcg d'acétate de desmopressine (intervalle de 75 à 900 mcg). Un patient s'est retiré de l'étude à cause d'une réponse insuffisante au traitement oral, bien qu'il ait été traité avec 400 mcg TID. Ce patient avait auparavant été bien contrôlé avec un dosage de 10 mcg TID par voie intranasale. La réponse individuelle a grandement varié entre les patients à la fois pour l'importance et la durée, mais on a trouvé qu'elle était du même ordre de grandeur que pour l'acétate de desmopressine qui avait auparavant été administré par voie intranasale en doses quotidiennes de 15 à 75 mcg à ces patients.

On n'a noté aucun écart important comparativement aux valeurs de laboratoire normales pour les analyses d'hématologie, de chimie clinique, notamment celles de fonction hépatique, les électrolytes sériques et l'analyse d'urine et il n'y a pas eu de changement cliniquement important dans le poids corporel et la pression artérielle. Deux patients qui ont reçu de la cortisone ont fait montre d'une plus faible diurèse initiale que les autres patients et ont eu besoin d'une plus faible dose d'acétate de desmopressine pour contrôler adéquatement leur métabolisme de l'eau. Toutefois, ni la cortisone, ni la thyroxine n'ont modifié l'efficacité de l'acétate de desmopressine.

Six patients de 21 à 59 ans ont complété 18 mois de traitement avec de l'acétate de desmopressine par voie orale et 4 patients ont été traités pendant 6 à 12 mois. L'affection de ces patients a été bien contrôlée et leur métabolisme hydrique a été satisfaisant à des doses de 100 à 200 mcg TID, sans qu'une tolérance à l'acétate de desmopressine ne se produise.

Aucun des changements mineurs remarqués dans les taux sériques de protéines totales, d'électrolytes (Na, K, Cl), de glucose ou dans l'osmolalité plasmatique n'a été considéré comme important sur le plan clinique. Il n'y a eu aucun changement cliniquement important dans la tension artérielle ou le poids corporel.

Énurésie nocturne primaire

Deux essais cliniques ont étudié l'efficacité et l'innocuité à long terme des comprimés de desmopressin pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire. La première étude a été d'une durée de six mois. Cent vingt-cinq (des 232 sujets inscrits) ont complété l'étude; 92 étaient du sexe masculin, 33 étaient du sexe féminin. Les patients étaient âgés de 6 à 17 ans avec un âge moyen de 9,34 ans. Tous les patients ont été affectés à la dose de 200 mcg pendant deux semaines. La dose a été augmentée en incréments de 200 mcg toutes les deux semaines jusqu'à ce que le patient n'ait plus aucune miction nocturne (pendant une période de 14 jours) ou jusqu'à ce qu'il ait atteint une dose maximale de 600 mcg. Les données obtenues dans cette étude ont démontré que 200 mcg de desmopressine réduit le nombre moyen de nuits mouillées au cours des deux semaines qui suivent le début du traitement et que cet effet est maintenu pendant une période de six mois. Le profil d'innocuité a été sans particularités. Le nombre de patients qui ont rapporté un effet indésirable ou plus a été : pour la dose de 200 mcg – 57 (25 %); dose de 400

mcg – 54 (24 %) et dose de 600 mcg – 44 (47 %). Les céphalées, les pharyngites, les rhinites et les infections ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Le deuxième essai clinique (canadien) a étudié l'innocuité à long terme du traitement oral de desmopressine pour une durée pouvant aller jusqu'à un an, chez des enfants atteints d'énurésie nocturne. Deux cent cinquante-six patients ont été traités avec de la desmopressine; 80 % de ces patients étaient du sexe masculin et leur âge moyen était de 9,6 ans (intervalle de 6 à 18 ans). Des 80 enfants qui ont complété l'étude, 27 sont devenus secs pendant au moins 28 jours (ayant mouillé leur lit une seule fois au plus). Parmi les 24 réactions indésirables évaluées comme possiblement/probablement associées au traitement, 16 ont été considérées comme de légère importance, sept étaient d'importance moyenne [nausée (1), céphalées (3), sautes d'humeur (2), infection bactérienne (1)] et une a été considérée de grande importance (vomissements).

En résumé, un total de 117 enfants sur les 236 qui ont complété la période de détermination de la dose (49,6 %) (intervalle de confiance de 95 %, 40 à 57 %) ont répondu au traitement (réduction > 50 % par rapport aux valeurs initiales). Le taux de réponse est resté 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 %. Le desmopressin a été bien toléré, la majorité des réactions indésirables rapportées a été de légère intensité, bien qu'on ait rapporté deux réactions indésirables menant au retrait des patients.

TOXICOLOGIE

(i) Toxicité aiguë

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, l'acétate de desmopressine possède une toxicité très faible. Les souris tolèrent des doses IV de 2 mg/kg (Tableau 3). À des doses de 30 mcg/kg chez les rats et de 50 mcg/kg chez les lapins, on n'observe que des changements transitoires du comportement clinique. Des doses intraveineuses pouvant aller jusqu'à 24 mcg/kg n'ont produit aucun effet changement cardiovasculaire chez les chiens.

Toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine

Espèce	Nombre	DL₅₀	Voie d'administration
Souris	10, des deux sexes	2 mg/kg	IV
Rats	12, des deux sexes	30 mcg/kg	IV
Lapins	6, des deux sexes	50 mcg/kg	IV
Chiens	5, mâles	24 mcg/kg	IV

(ii) Toxicité subaiguë

Les résultats d'études menées pendant 14 jours ont démontré que lorsque le médicament a été donné par voie intraveineuse à des rats à la dose de 18 mcg/kg/jour et à des lapins à la dose de 6 mcg/kg/jour, on n'a trouvé aucun changement biologiquement significatif dans les paramètres hématologiques ou dans ceux de chimie clinique. Les autopsies n'ont révélé aucune anomalie.

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

(iii) Toxicité chronique

Administration sous-cutanée

Études menées sur des rats

Les rats (20 par groupe) qui ont reçu des doses de 5, 50 et 500 ng/kg/jour pendant six mois n'ont subi aucun changement significatif de leur poids, leurs numérations globulaires ou de leurs taux de transaminases. Le poids du cœur, des poumons et des reins a été réduit chez les femelles appartenant aux groupes traités avec les doses les plus faibles, mais pas chez les autres. Chez les mâles, on a noté une réduction des acides gras non estérifiés.

Études menées sur des chiens

Les chiens (3 par groupe) qui ont reçu des doses sous-cutanées de 10 et 100 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont subi aucun changement significatif comparativement aux groupes témoins, en ce qui a trait à la glycémie ou aux transaminases et on n'a démontré aucun changement histologique ou morphologique dans leurs organes.

Administration orale

Études menées sur des rats

L'administration orale de desmopressine à des rats (20 mâles et 20 femelles par groupe recevant des doses de 25, 75 et 200 mcg/kg/jour) n'a permis de constater aucun changement clinique associé à la desmopressine. Les femelles et les mâles traités étaient comparables aux témoins en ce qui a trait à la consommation de nourriture, à la prise de poids et à la consommation d'eau. On n'a noté aucune anomalie oculaire secondaire à l'administration de médicament.

On a constaté une réduction proportionnelle à la dose des décomptes de globules blancs en circulation; celle-ci était attribuable à la réduction des décomptes de neutrophiles et des lymphocytes chez les femelles traitées comparativement aux témoins aux semaines 13 et 26 des études. Les mâles traités n'ont pas été touchés par ce changement.

On a constaté une réduction des taux plasmatiques du facteur VIII chez les femelles traitées à la semaine 14 et chez les mâles à la semaine 25 comparativement aux témoins. Les études post-mortem n'ont permis de révéler aucun changement morphologique ou histologique associé au traitement avec la desmopressine.

Études menées sur des chiens

Lorsqu'on a donné de la desmopressine par voie orale à des chiens (4 mâles et 4 femelles par groupe à des doses de 0, 25, 75 et 200 mcg/kg/jour), tous les animaux ont survécu à la période de 26 semaines et on n'a observé aucun signe clinique associé au 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 permis de constater aucun changement associé au traitement.

Au cours des semaines 6, 13 et 26, les concentrations sériques des protéines totales des animaux traités ont été augmentées à cause d'une élévation de la fraction globuline. Toutefois, il n'y a eu aucun changement comparativement aux valeurs obtenues avant le début du traitement chez les mâles recevant 200 mcg/kg/jour après 13 et 26 semaines de traitement et chez les mâles recevant 75 mcg/kg/jour après 26 semaines de traitement.

À l'autopsie, on n'a constaté aucun changement morphologique ou histologique dans les organes qui auraient pu être associés à l'administration de desmopressine.

(iii) Études de reproduction Administration sous-cutanée *Études menées sur des rats*

Dans une étude de tératogénicité menée sur des rats Wistar, on n'a observé aucun effet tératogène ou embryotoxique chez 369 fœtus provenant de 40 femelles recevant des doses d'acétate de desmopressine pouvant aller jusqu'à 50 ng/kg/jour par voie sous-cutanée pendant les jours 1 à 20 de la gestation.

Études menées sur des lapins

Dans une étude menée sur 78 lapines hollandaises qui ont reçu des doses d'acétate de desmopressine pouvant aller jusqu'à 10 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant le sixième et le dix-huitième jour de la grossesse, on n'a observé aucun effet tératogène ou embryotoxique chez 296 fœtus. Le sevrage n'a pas été affecté.

RÉFÉRENCES

1. Besser GM, Cunnah D. A Clinical Trial with Peroral administration of DDAVP (desmopressin acetate) tablets in the treatment of Central Diabetes Insipidus.-A long Term Study in Outpatients. Données internes de Ferring Inc.,1986.
2. 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.
3. Chau R. Acute intravenous toxicity of DDAVP in rats. Données internes de Ferring Inc., 1982
4. Chau R. Acute intravenous toxicity of DDAVP in rabbits. Données internes de Ferring Inc., 1982
5. Chau R. Fourteen-day intravenous safety study of DDAVP in rats. Données internes de Ferring Inc., 1982
6. Chau R. Fourteen-day intravenous safety study of DDAVP in rabbits. Données internes de Ferring Inc., 1982
7. Cort JH. Acute cardiological toxicity of ampouled desmopressin acetate. Données internes de Ferring Inc., 1978.
8. Cunnah D, Ross G, Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin (DDAVP). Clin Endocrinol 1986; 24: 253-257.
9. 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.
10. A pharmacokinetic study of peroral administration of DDAVP given as tablets in doses from 12.5 to 400 µg. Données de Ferring, 14 janvier 1987.
11. A pharmacokinetic study of peroral administration of desmopressin (DDAVP) given as tablets in doses from 50 to 200 µg. Données de Ferring, 14 janvier 1987.
12. Fjellestad A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 605-610.
13. 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.
14. Green OP, Heaps CJ. DDAVP toxicity to rats by repeated oral administration for 26

- weeks. Données internes de Ferring Inc., 1986.
15. Hammer M. A clinical trial of peroral administration of DDAVP tablets in the treatment of central diabetes insipidus. A long term study (18 months) in outpatients. Données internes de Ferring Inc., 1986.
 16. Hammer M, Vilhardt H. Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin. *J. Pharm Exp Ther* 1987; 234 (3):754.
 17. Harling RJ, Chesterman H, Spencer-Briggs DJ, et al. DDAVP oral toxicity study in beagle dogs. Données internes de Ferring Inc., 1986.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Nilsson A, Hedner P. A clinical trial with peroral administration of DDAVP tablets in the treatment of central diabetes insipidus in adults. Données internes de Ferring Inc., 1986.
 21. Pullan PT, Burger HG, Johnston CI. Pharmacokinetics of DDAVP in patients with central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 273-278.
 22. 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.
 23. Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1976; 294, 507-511.
 24. 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.
 25. Sawyer WH, Acosta M, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. *Endocrinology* 1974;(1): 140.
 26. 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.
 27. Tucker ML. DDAVP - Teratogenicity in the rabbit. Données internes de Ferring Inc.,

- 1972.
28. Vavra L, Machova A, Cort JH. Official translation of the pharmacological and Toxicological Report on DDAVP for the Ministry of Health. Prague, Czechoslovakia, 1968.
 29. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. *Acta Endocrin.* 1984; 105: 474.
 30. Vilhardt H, Lundin S. Biological effect and plasma concentrations of DDAVP after intranasal and peroral administration to humans. *Gen Pharmac* 1986; 17: 481-483.
 31. Westgren V, Wittstrom C, Harris AS. Oral desmopressin in central diabetes insipidus. *Arch Disease in Childhood* 1986; 61: 247.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Fjellestad A, Wille S, Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch.Dis.Child.* 1987;62:674-677.
 36. 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
 37. Skoog SJ. Oral Desmopressin Acetate (DDAVP) in the treatment of primary nocturnal enuresis (PNE) *Today's Therapeutic Trends* Vol 16: 275-285.
 38. 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.
 39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Monographie de DDAVP® (comprimés d'acétate de desmopressine) (numéro de contrôle 187744), Ferring Inc., date de révision : 17 décembre 2015.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **APO-DESMOPRESSIN**
Comprimés d'acétate de desmopressine
Norme Apotex

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés APO-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 APO-DESMOPRESSIN sont un médicament prescrit pour les enfants de 5 ans et plus qui mouillent leur lit la nuit. On appelle cette affection *l'énurésie nocturne primaire (ÉNP)*.

Les effets de ce médicament:

Les comprimés APO-DESMOPRESSIN réduisent la quantité d'urine (pipi) produite par votre enfant la nuit. Ainsi, la vessie de votre enfant ne se remplit pas de façon aussi importante la nuit et votre enfant sera moins susceptible de mouiller son lit la nuit.

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

Certaines personnes ne doivent pas prendre les comprimés APO-DESMOPRESSIN. Indiquez à votre pharmacien ou au médecin de votre enfant si votre enfant a:

- de la diarrhée;
- des vomissements;
- des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux;
- de l'hyponatrémie (faibles taux de sodium sériques);
- des problèmes de coagulation comme la maladie de von Willebrand de type II B ou plaquettaire (pseudo);
- une soif constante;
- des troubles de l'alimentation comme la boulimie (fait de manger de façon excessive, puis de se purger) ou l'anorexie nerveuse (autoprivation);
- des problèmes des glandes surrénales (par ex. maladie d'Addison)
- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés dans la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux? »
- une intolérance au lactose

L'ingrédient médicamenteux est:

Acétate de desmopressine

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

Amidon de maïs, lactose anhydre, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont:

Comprimés à 0,1 mg et à 0,2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT que votre enfant utilise APO-DESMOPRESSIN, indiquez au médecin ou au pharmacien de votre enfant si celui-ci est atteint de:

- hyponatrémie (faible taux de sodium sanguin)
- problèmes cardiaques
- maladie hépatique
- problèmes rénaux
- problèmes de saignement
- fièvre
- fibrose kystique
- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont: »

Il importe de limiter la quantité de liquide de toute sorte que votre enfant boit après le souper, en particulier une heure avant le coucher jusqu'au matin suivant (au moins 8 heures) pour réduire l'incidence possible d'une intoxication hydrique (par l'eau) et d'hyponatrémie. Cela peut devenir un problème grave et provoquer des convulsions.

APO-DESMOPRESSIN ne doit pas être administré à des patients déshydratés avant que l'équilibre hydrique ait été rétabli de façon adéquate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre pharmacien ou au médecin de votre enfant si celui-ci prend l'un ou l'autre de ces médicaments:

- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS comme l'étodolac ou Ultradol®, l'ibuprofène ou Advil® ou Motrin®, le naproxène ou Naprosyn® ; le célécoxib ou Celebrex®)
- antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, fluoxétine ou Prozac®, paroxétine ou Paxil®, sertraline ou Zoloft®)

Énurésie

fluvoxamine ou Luvox[®], citalopram ou Celexa[®])

- diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- loperamide ou Imodium[®]
- chlorpromazine
- carbamazépine
- clofibrate
- chlorpropamide
- déméclocycline
- lithium
- norépinéphrine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Prendre le médicament à la dose prescrite par votre médecin 1 heure avant le coucher. Utilisez le plan de traitement suivant ou celui qui a été recommandé par votre médecin.

Étape 1, pendant les 3 premières nuits.

Prendre 1 comprimé (1 X 0,2 mg) 1 heure avant le coucher.

Si l'enfant reste sec pendant 3 nuits en prenant 1 comprimé chaque nuit, continuez ainsi. N' AUGMENTEZ PAS la dose.

Si l'enfant N'EST PAS sec pendant ces 3 nuits, passez à l'étape 2.

Étape 2, nuits 4, 5 et 6

Prendre 2 comprimés (2 X 0,2 mg) 1 heure avant le coucher.

Si l'enfant reste sec pendant 3 nuits en prenant 2 comprimés chaque nuit, continuez ainsi. N' AUGMENTEZ PAS la dose.

Si l'enfant N'EST PAS sec pendant ces 3 nuits, passez à l'étape 3.

Étape 3, nuits 7, 8 et 9

Prendre 3 comprimés (3 X 0,2 mg) 1 heure avant le coucher.

Si l'enfant reste sec pendant 3 nuits en prenant 3 comprimés chaque nuit, continuez ainsi. N' AUGMENTEZ PAS la dose.

Si votre enfant n'est pas sec chaque nuit après avoir pris 3 comprimés chaque nuit pendant 3 nuits, consultez la section « **Que dois-je faire si...?** » ci-dessous ou consultez votre médecin pour savoir pourquoi le médicament n'a pas été efficace.

Que dois-je faire si l'enfant mouille toujours son lit?

- Assurez-vous qu'il prend le nombre approprié de comprimés chaque nuit.
- Limitez la quantité de liquide qu'il boit après le souper.
- Si le traitement est toujours inefficace, consultez votre médecin.

Surdose:

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Omission de dose:

Votre enfant ne doit pas prendre de comprimés APO-DESMOPRESSIN supplémentaires. Prenez le même nombre de comprimés APO-DESMOPRESSIN qu'avant l'oubli. Par exemple, Marie a pris un (1) comprimé APO-DESMOPRESSIN lundi, mais a oublié de le prendre mardi. Mercredi, Marie ne doit prendre qu'un (1) comprimé APO-DESMOPRESSIN.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments, il est possible de subir des réactions indésirables. Pour les comprimés d'APO-DESMOPRESSIN, ceux-ci peuvent comprendre:

- maux de tête
- nausée
- congestion nasale
- rhinite
- rougeur du visage
- légères crampes abdominales

Celles-ci se sont habituellement produites lors d'ajustements de la dose de médicament. Lorsque les patients atteignent la quantité appropriée de médicament pour leur affection, ces réactions indésirables disparaissent habituellement. Indiquez à

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE**Énurésie**

vosre médecin toutes les réactions indésirables que vous subissez.

**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 votre pharmacien
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions		✓
	Maux de tête particulièrement intenses ou prolongés		✓
	Confusion		✓
	Prise de poids inexplicable		✓
	Nausées		✓
	Vomissements		✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament dans un endroit sec, à une température se situant entre 15°C et 25°C.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur

comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie du produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec promoteur Apotex Inc., au :

1-800-667-4708

Cette notice a été préparée par Apotex Inc.

Dernière révision : 22 novembre 2021

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE**Diabète insipide****PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr
APO-DESMOPRESSIN
 Comprimés d'acétate de desmopressine
 Norme Apotex

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés APO-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**

On utilise les comprimés APO-DESMOPRESSIN pour prévenir ou contrôler les mictions fréquentes, l'augmentation de la soif et la perte d'eau associée au *diabète insipide*.

Qu'est-ce que le diabète insipide (DI)?

Le diabète insipide est une maladie caractérisée par l'incapacité des reins à retenir l'eau. Cela provoque la production de grands volumes d'urine qui vous amène à vous sentir déshydraté et très assoiffé.

Les effets de ce médicament:

Les comprimés APO-DESMOPRESSIN réduisent la quantité d'urine que vous produisez. Ainsi, votre vessie (où vous conservez l'urine) ne se remplit pas aussi rapidement; une personne qui prend ce médicament n'a pas besoin d'uriner aussi souvent.

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

Certaines personnes ne doivent pas prendre les comprimés APO-DESMOPRESSIN. Indiquez à votre pharmacien ou à votre médecin si vous avez:

- de la diarrhée;
- des vomissements;
- des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux;
- de l'hyponatrémie (faibles taux de sodium sériques);
- des problèmes de coagulation comme la maladie de von Willebrand de type II B ou plaquettaire (pseudo);
- des troubles de l'alimentation comme la boulimie (fait de manger de façon excessive, puis de se purger) ou l'anorexie nerveuse (autoprivation);
- des problèmes des glandes surrénales (par ex. maladie d'Addison)

- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés dans la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux ? »
- une intolérance au lactose

L'ingrédient médicinal est:

Ce médicament contient de l'acétate de desmopressine

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

Amidon de maïs, lactoseanhydre, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont:

Comprimés à 0,1 mg et à 0,2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**AVANT D'UTILISER LES COMPRIMÉS APO-DESMOPRESSIN, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN SI VOUS:**

- allaitez
- êtes enceinte ou possiblement enceinte et/ou si vous êtes atteint de:
- hyponatrémie (faible taux de sodium sanguin)
- problèmes cardiaques
- maladies hépatiques
- problèmes rénaux
- troubles de la coagulation
- fièvre
- fibrose kystique
- d'une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés dans la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont ».

Avant de commencer votre traitement avec ce médicament, votre médecin doit vous donner les conseils adéquats sur votre apport liquidien. Une ingestion excessive de liquides peut mener à une accumulation d'eau dans l'organisme provoquant une intoxication hydrique (par l'eau) et de l'hyponatrémie.

APO-DESMOPRESSIN ne doit pas être administré à des patients déshydratés avant que l'équilibre hydrique ait été rétabli de façon adéquate.

Consultez votre médecin avant d'arrêter ou d'interrompre votre traitement avec APO-DESMOPRESSIN.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE**Diabète insipide****INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec les comprimés APO-DESMOPRESSIN, on retrouve:

- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'étodolac ou Ultradol[®], l'ibuprofène ou Advil[®] ou Motrin[®], le naproxène ou Naprosyn[®]; le célécoxib ou Celebrex[®])
- antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, fluoxétine ou Prozac[®], paroxétine ou Paxil[®], sertraline ou Zoloft[®], fluvoxamine ou Luvox[®], citalopram ou Celexa[®])
- diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- lopéramide ou Imodium[®]
- chlorpromazine
- carbamazépine
- clofibrate
- chlorpropamide
- déméclocycline
- lithium
- norépinéphrine

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre les comprimés APO-DESMOPRESSIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**COMBIEN DE COMPRIMÉS APO-DESMOPRESSIN DOIS-JE PRENDRE?****Dose habituelle:**

Suivez les directives de votre médecin quant au nombre de comprimés à prendre. Pour le diabète insipide, le traitement recommandé varie de 0,2 mg à 1,2 mg par jour divisé également en 2 ou 3 doses par jour.

Surdose:

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

Si vous omettez de prendre une dose des comprimés APO-DESMOPRESSIN, prenez la dose oubliée dès que possible.

Toutefois, s'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose omise et revenez à votre posologie habituelle. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments, il est possible de subir des réactions indésirables. Pour les comprimés d'APO-DESMOPRESSIN, ceux-ci peuvent comprendre:

- maux de tête
- nausée
- congestion nasale
- rhinite
- rougeur du visage
- légères crampes abdominales

Celles-ci se sont habituellement produites lors d'ajustements de la dose de médicament. Lorsque les patients atteignent la quantité appropriée de médicament pour leur affection, ces réactions indésirables disparaissent habituellement. Indiquez à votre médecin toutes les réactions indésirables que vous subissez.

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 votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions		✓
	Maux de tête particulièrement intenses ou prolongés		✓
	Confusion		✓
	Prise de poids inexplicite		✓

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE**Diabète insipide****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 votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Nausées			✓
Vomissements			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament dans un endroit sec, à une température se situant entre 15°C et 25°C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie du produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec promoteur Apotex Inc. au :

1-800-667-4708

Cette notice a été préparée par Apotex Inc.

Dernière révision : 22 novembre 2021