

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NOCDURNA[®]

Comprimé de desmopressine à désintégration orale

25 µg, 50 µg de desmopressine (sous forme d'acétate de desmopressine)

Antidiurétique

Ferring Inc.
200 Yorkland Boulevard
Suite 500
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de révision :
3 septembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 168240

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

PR NOCDURNA^{MC}

(Comprimé de desmopressine à désintégration orale)

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
Sublinguale	Comprimés à désintégration orale Pour les femmes : 25 µg Pour les hommes : 50 µg	Gélatine, mannitol, acide citrique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de NOCDURNA est indiquée pour le traitement de la nycturie chez les adultes qui urinent quatre fois par nuit ou moins. Un nombre insuffisant d'adultes produisant plus de quatre mictions urinaires par nuit a été étudié pour permettre d'en arriver à une conclusion sur l'efficacité de NOCDURNA pour ces sujets.^{1, 2, 3, 4, 5, 17, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 44}

Gériatrie :

Des études cliniques menées sur l'utilisation de la desmopressine à de plus fortes doses et avec différentes présentations de doses ont démontré qu'il existe un risque croissant d'hyponatrémie avec l'avancement en âge et la réduction de la clairance de créatinine. On sait que l'acétate de desmopressine est excrété par les reins et que le risque de réaction indésirable à ce médicament peut être augmenté chez les patients dont la fonction rénale est amoindrie. L'utilisation de la desmopressine est contre-indiquée chez les patients dont la fonction rénale est réduite de façon modérée ou importante (définie comme la présence d'une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/min).⁸ [Voir les sections Pharmacologie clinique et Contre-indications]

L'utilisation de NOCDURNA nécessite une restriction minutieuse de l'apport liquidien pour prévenir la possibilité d'une rétention prolongée de liquide et d'hyponatrémie subséquente. La restriction liquidienne doit être discutée avec le patient.³⁵ [Voir la section Mises en garde et précautions)]

Pédiatrie :

Bien que l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de l'acétate de desmopressine aient été établies pour les enfants atteints d'énurésie nocturne primaire (ÉNP) en utilisant d'autres préparations d'acétate de desmopressine, les doses de 25 µg et 50 µg de Nocdurna n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Hypersensibilité à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients de la présentation ou à tout composant du NOCDURNA. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit

Polydipsie

Polyurodipsie psychogène (apport liquidien provoquant une production d'urine excédant 40 mL/kg/24 heures).

Hyponatrémie

L'utilisation de NOCDURNA est contre-indiquée chez les patients atteints d'hyponatrémie et chez ceux qui ont des antécédents de cette affection.

Lésions rénales

L'utilisation de NOCDURNA est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une atteinte rénale modérée ou importante (définie comme la présence d'une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/min).⁸

Insuffisance cardiaque

Antécédents ou possibilité d'insuffisance cardiaque et d'autres affections nécessitant un traitement avec des diurétiques.

Syndrome d'antidiurèse inappropriée

L'utilisation de NOCDURNA est contre-indiquée pour les patients atteints ou possiblement atteints du syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD).

Hématologie

En raison du risque d'agrégation plaquettaire et de thrombocytopénie, ce médicament ne devrait pas être administré aux patients atteints de la maladie de Von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo).

Affections caractérisées par une perte de sodium

Les patients atteints d'une condition médicale préexistante entraînant un état de perte de sodium comme la nausée, la boulimie, l'anorexie, les vomissements chroniques, la diarrhée, l'insuffisance corticosurrénale et les néphropathies avec perte de sel ne doivent pas prendre de l'acétate de desmopressine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ingestion de liquides

Les patients qui utilisent des diurétiques contre la rétention de liquides ne doivent pas être traités avec de l'acétate de desmopressine.

Restriction liquidienne

L'ingestion de liquides doit être limitée au maximum à compter d'une heure avant jusqu'à 8 heures après l'administration du médicament. Le traitement sans réduction concomitante de l'apport liquidien peut provoquer une rétention liquidienne prolongée et/ou de l'hyponatrémie avec ou sans signes ou symptômes accompagnateurs (maux de tête, nausée/vomissements, gain pondéral et, dans certains cas graves, convulsions).⁶

Hyponatrémie

NOCDURNA est un antidiurétique puissant susceptible de causer une rétention liquidienne prolongée et/ou de l'hyponatrémie, en particulier au cours des premiers jours de traitement, chez les patients âgés et ceux dont les taux sériques de sodium se trouvent dans les intervalles inférieurs de concentration. Si on ne la diagnostique et ne la traite pas de façon appropriée, l'hyponatrémie peut représenter une menace pour la vie. Une des études de Phase III (CS29) a indiqué que pendant le traitement avec NOCDURNA, 3,1 % et 4,2 % des sujets féminins et masculins, respectivement, ont subi une hyponatrémie. La concentration sérique de sodium doit donc être comprise dans les limites normales avant qu'on instaure le traitement et une restriction liquidienne globale est nécessaire chez tous les patients.³⁵ Le traitement avec la desmopressine doit être interrompu si le taux sérique de sodium baisse sous la valeur de 125mmol/L.

Les hommes de 65 ans et plus qui reçoivent 50 µg de NOCDURNA doivent subir un prélèvement sanguin pour analyser leur concentration de sodium sérique entre le 4^e et le 8^e jour de traitement et un (1) mois après le début du traitement.³⁵ [Voir la section Posologie et administration]

Les patients qui reçoivent le traitement avec NOCDURNA sont susceptibles de contracter une hyponatrémie symptomatique et de subir les signes ou symptômes suivants : maux de tête, nausée/vomissements, réduction de la concentration sérique de sodium, gain pondéral, agitation, fatigue, léthargie, désorientation, réduction de l'acuité des réflexes, perte d'appétit, irritabilité, faiblesse, spasmes ou crampes musculaires et anomalies de l'état mental comme présence d'hallucinations, baisse du niveau de conscience et confusion. Parmi les manifestations graves de l'hyponatrémie, on peut retrouver l'un ou l'autre ou une combinaison des symptômes suivants : convulsion, coma et/ou arrêt respiratoire. Toutefois, il se peut que des patients dont la concentration sérique de sodium se trouve sous les valeurs normales n'aient aucun symptôme.³⁵

Maladie aiguë

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

Les médicaments qui potentialisent la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

Les médicaments qui ont pour effet connu l'induction du syndrome d'antidiurèse inappropriée peuvent provoquer un effet antidiurétique supplémentaire menant à une augmentation du risque de rétention liquidienne/d'hyponatrémie.

Système cardiovasculaire

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce médicament chez des patients atteints d'insuffisance coronarienne et/ou de maladie cardiovasculaire d'origine hypertensive, à cause de la possibilité d'induire une tachycardie et des changements de la tension artérielle.

Génito-urinaires

Dysfonction vésicale et obstruction urétrale

Les dysfonctions vésicales majeures (c'est-à-dire les dysfonctions neurologiques de la vessie), l'obstruction urétrale, la réduction de la capacité vésicale [comme l'hyperactivité de la vessie et l'hypertrophie de la prostate], les tumeurs malignes du système urologique et les anomalies gynécologiques doivent être envisagées avant de commencer le traitement.

Système rénal

La desmopressine est principalement excrétée dans l'urine. Une étude pharmacocinétique menée auprès de sujets volontaires en bonne santé et de patients atteints d'une réduction légère, modérée ou importante de la fonction rénale (n=24, 6 sujets dans chaque groupe) recevant une dose unique d'acétate de desmopressine (2 µg) en injection, a démontré une différence dans la demi-vie terminale de la desmopressine. La demi-vie terminale a été augmentée de façon significative, passant de 3 heures chez les sujets volontaires en bonne santé à 9 heures chez les patients atteints d'une réduction importante de la fonction rénale.⁸

L'utilisation de desmopressine est contre-indiquée chez les patients atteints d'une réduction modérée à importante de la fonction rénale (définie comme la présence d'une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/min).⁸ [Voir la section Contre-indications]

Système respiratoire

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

Autres affections

Diabète non maîtrisé, hypertension non contrôlée, apnée du sommeil d'origine obstructive, maladie hépatique et biliaire.

Populations spéciales

Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Cependant, comme pour tout médicament utilisé au cours de la grossesse, le médecin devrait évaluer les avantages thérapeutiques possibles par rapport aux risques éventuels, et ce, dans chaque cas.

Les données recueillies chez un nombre limité de femmes enceintes exposées à la desmopressine pour le traitement du diabète insipide (n = 53)²² ou de complications hémorragiques (n = 216)³⁸, ne montrent aucun effet indésirable de la desmopressine sur la grossesse, ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Jusqu'à maintenant, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Les études menées chez les animaux ne montrent pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. On doit tout de même faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de la desmopressine à des femmes enceintes. [Voir la section Toxicologie]

Femmes qui allaitent

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes qui allaitent. Les résultats des analyses du lait des femmes qui allaitent après avoir reçu de fortes doses de desmopressine (300 µg par voie intranasale) montrent que la quantité de desmopressine pouvant passer chez l'enfant est considérablement plus faible que la quantité requise pour influencer la diurèse.⁴⁴

Utilisation pédiatrique

Bien que l'efficacité et l'innocuité de l'acétate de desmopressine aient été démontrées pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire (ÉNP) chez les enfants par l'utilisation d'autres préparations d'acétate de desmopressine³², les doses de 25 µg et 50 µg de NOCDURNA n'ont pas été étudiées dans cette population.

Population gériatrique

Des études cliniques portant sur l'utilisation de doses plus élevées et de différentes préparations posologiques de desmopressine par des personnes âgées ont démontré la présence d'une augmentation du risque d'hyponatrémie avec l'avancement en âge et la réduction de la clairance en créatinine. On sait que l'acétate de desmopressine est excrété par les reins et que le risque de réactions indésirables à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est amoindrie. L'utilisation de la desmopressine est contre-indiquée chez les patients dont la fonction rénale est réduite de façon modérée ou importante (présence d'une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/min).³³ [Voir les sections Pharmacologie clinique et Contre-indications]

Surveillance et essais de laboratoire

Avant le traitement avec NOCDURNA, tous les patients doivent avoir un résultat de test sérique dans les intervalles normaux pour le sodium.

Hommes de 65 ans et plus

Pour les hommes de 65 ans et plus, une analyse supplémentaire de la concentration sérique de sodium est nécessaire entre le 4^e et le 8^e jour du traitement, de même qu'après un (1) mois de traitement. L'utilisation de NOCDURNA doit être interrompue si les concentrations sériques de sodium baissent sous les valeurs normales.^{3, 4, 5} [Voir les sections Contre-indications et Mises en garde et précautions]

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'analyse sur l'innocuité est tirée des études de Phase III suivantes : CS29, CS31 et CS41

Les études cliniques CS29 et CS41 ont été contrôlées par placebo, tandis que l'étude CS31 et la partie II de l'étude CS41 étaient des études de prolongation ouvertes des études CS29 et CS41, partie I, respectivement.

Dans l'étude CS29 (évaluant l'utilisation de 10, 25, 50 100 µg de NOCDURNA et de placebo chez les hommes et les femmes), l'EIM le plus fréquent (d'après la terminologie de MedDRA) pour le NOCDURNA a été la sécheresse de la bouche (26,7 %). On doit signaler que dans cette étude, on a tout particulièrement demandé aux sujets s'ils ressentaient une sécheresse de la bouche ; de plus, l'incidence de ce symptôme a été plutôt semblable dans les groupes traités avec la desmopressine (24 %) et le placebo (25 %).³

Dans l'étude CS41 (évaluant l'utilisation de 50 et 75 µg de NOCDURNA chez les hommes), les EIM les plus fréquents dans l'ensemble, selon la terminologie MedDRA ont été la sécheresse de la bouche (3,1 %), les céphalées (2,9 %) et l'hyponatrémie (2,1%).⁵

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

CS29 et CS31

CS29 a été menée en 2 parties. La partie I était une étude multicentrique randomisée à double insu contrôlée par placebo et groupes parallèles visant à établir l'efficacité et l'innocuité de 4 doses différentes de NOCDURNA (10, 25, 50 et 100 µg). Les sujets traités par médicament actif ont continué à recevoir le médicament pendant la partie II de l'étude CS29 pendant des périodes allant de 1 à 6 mois et ceux qui avaient reçu le placebo ont été randomisés, sans qu'on en connaisse la concentration, à une dose active. Les sujets inscrits dans la partie II de l'étude CS29 sont devenus admissibles à l'étude CS31, une étude ouverte de prolongation à long terme portant sur l'efficacité et l'innocuité. Dans l'étude CS31, les sujets qui prenaient la dose de 10 µg pendant l'étude CS29 ont été randomisés à nouveau pour recevoir 25, 50 ou 100 µg.^{3,4}

Un total de 778 sujets atteints de nycturie (639 sujets pendant la partie 1 de l'étude CS29; 139 sujets qui avaient reçu le placebo pendant la partie 1 de l'étude CS29 qui ont été randomisés une seconde fois) ont été exposés à NOCDURNA pendant ces études cliniques de phase 3. Un total de 367 sujets ont été traités pendant au moins 1 an, et de ce nombre, 97 l'ont été à la dose la plus élevée de 100 µg.³

Le tableau 1 présente un résumé des effets indésirables signalés pendant le traitement par $\geq 1,0$ % des sujets appartenant aux groupes de traitement NOCDURNA 25 ou 50 μg pendant la partie I de l'étude CS29 en ordre décroissant de fréquence globale.³

Tableau 1. Effets indésirables apparaissant pendant le traitement et considérés comme possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude; signalés par au moins 1,0 % des sujets (CS29 Partie 1)				
	Femmes		Hommes	
Terme MedDRA	Placebo (N = 67) n (%)	NOCDURNA 25 μg (N = 96) n (%)	Placebo (N = 93) n (%)	NOCDURNA 50 μg (N = 118) n (%)
Tous les EIM	21 (31,3 %)	40 (42,6 %)	26 (28,0 %)	44 (37,3 %)
Sécheresse de la bouche	17 (25,4 %)	23 (24,0 %)	21 (22,6 %)	28 (23,7 %)
Céphalées	2 (3,0 %)	1 (1,0 %)	2 (2,2 %)	6 (5,1 %)
Hyponatrémie	0	3 (3,1 %)	1 (1,1 %)	5 (4,2 %)
Étourdissements	0	2 (2,1 %)	0	4 (3,4 %)
Nausée	0	3 (3,1 %)	0	2 (1,7 %)
Baisse du taux de sodium sérique	1 (1,5 %)	2 (2,1 %)	0	4 (3,4 %)
Diarrhée	0	1 (1,0 %)	1 (1,1 %)	3 (2,5 %)
Fatigue	0	0	1 (1,1 %)	2 (1,7 %)
Urgence mictionnelle	0	2 (2,1 %)	1 (1,1 %)	0
Spasmes musculaires	0	2 (2,1 %)	0	0

Comme le Tableau 2 l'indique, les effets indésirables associés au traitement qui ont été signalés par >5,0 % des sujets dans l'un ou l'autre groupe de traitement ont été la sécheresse de la bouche, la diarrhée et les céphalées. On doit noter qu'on a demandé tout particulièrement aux sujets s'ils ressentaient une sécheresse de la bouche ; il n'a donc pas été étonnant de trouver une incidence généralement semblable de ce symptôme dans les groupes de sujets traités avec NOCDURNA (31,3 à 33,3 %) et le placebo (23,7 à 32,8 %). Par contraste, au cours de l'étude ouverte de prolongation, on n'a pas demandé aux sujets s'ils ressentaient de la sécheresse de la bouche et l'incidence rapportée de ce symptôme a été d'environ 3 %.^{3,4}

Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables fréquents au cours du traitement (CS29) (se produisant chez > 5,0 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement)				
	Femmes		Hommes	
Système; organe Terminologie MedDRA	Placebo (N = 67) n (%)	NOCDURNA 25 ug (N = 67) n (%)	Placebo (N = 93) n (%)	NOCDURNA 50 ug (N = 78) n (%)
Désordres gastrointestina ux				
Sécheresse de la bouche	22 (32,8 %)	21 (31,3 %)	22 (23,7 %)	26 (33,3 %)
Diarrhée	0	3 (4,5%)	2 (2,2 %)	4 (5,1 %)
Désordres du système nerveux				
Céphalées	4 (6.0 %)	1 (1,5 %)	5 (5,4 %)	4 (5,1 %)

CS41

L'innocuité de NOCDURNA chez les hommes a été davantage étudiée au cours d'une étude multicentrique de Phase III (CS41) comprenant 2 parties. La partie I était une étude à double insu randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles qui a évalué pendant 3 mois les effets cliniques et l'innocuité de deux doses de NOCDURNA pour le traitement de la nycturie chez des hommes d'âge adulte. En tout, 395 sujets ont été randomisés dans l'un de 3 groupes de traitement (NOCDURNA 75µg, NOCDURNA 50 µg ou placebo). Après les 3 premiers mois de traitement, on a permis aux sujets de substituer 100 µg de desmopressine pendant une période d'un (1) mois pour évaluer davantage l'innocuité au cours d'une phase de prolongation ouverte (Partie II).⁵

CS41 Partie I

Le tableau 3 présente un sommaire des réactions indésirables au médicament signalées pendant le traitement par > 1,0 % des sujets traités avec 50 µg de NOCDURNA pendant la partie I de l'étude CS41.⁵

Tableau 3 : Effets indésirables au médicament signalés au cours du traitement par au moins 1 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (ensemble d'analyse sur l'innocuité) –CS41 Partie I		
Système organe Terminologie MedDRA	Placebo (N = 143) n (%)	NOCDURNA 50 µg (N = 119) n (%)
Désordres gastrointestinaux		
Sécheresse de la bouche	7 (5 %)	4 (3 %)
Blessure, empoisonnement et complications associées à l'intervention		
Erreur médicale	1 (< 1 %)	2 (2 %)
Désordres du métabolisme et de l'alimentation		
Hyponatrémie	0	3 (3 %)
Désordres du système nerveux		
Céphalées	2 (1 %)	4 (3 %)
Étourdissements	1 (< 1 %)	2 (2 %)
Désordres psychiatriques		
Rêves anormaux	0	2 (2 %)

CS41 Partie II

Au cours de la Partie II de l'étude CS41, les patients ont été traités, ouvertement, avec une dose beaucoup plus forte (100 µg) pendant un (1) mois pour recueillir des données sur l'innocuité à une dose plus élevée.⁵ On n'a signalé aucun motif d'inquiétude pour la sécurité des patients ni aucune réaction indésirable inattendue. Dans la partie II de l'étude CS41, 1 % des sujets ont subi de l'hyponatrémie et de la diarrhée.

Données sur l'innocuité lors de l'exposition à long terme

Dans la partie II de l'étude CS29 et au cours de l'étude CS31, certains sujets ont été exposés à des doses de 25 à 100 µg pendant des périodes allant jusqu'à deux ans.^{3,4} On n'a signalé aucun motif d'inquiétude pour la sécurité des patients ni aucune réaction indésirable inattendue, même aux doses les plus élevées (jusqu'à 100 µg). Avec une incidence de 3 %, la sécheresse de la bouche est restée la réaction indésirable signalée le plus fréquemment dans l'étude CS31. Les autres effets indésirables ont été signalés à une incidence inférieure à 1 %.

Les études à long terme CS29 (Partie II) et CS31 ont confirmé que NOCDURNA est un médicament sûr et bien toléré.^{3,4}

Analyses anormales en chimie clinique et en hématologie

Valeurs d'analyses de laboratoires modifiées avec le temps

Lorsqu'on a comparé les valeurs initiales à celles des tests effectués lors de la dernière visite, des changements moyens mineurs ont été observés pour tous les groupes de traitement dans les valeurs d'analyses d'hématologie, de chimie clinique et d'analyses d'urine. Aucun des changements moyens absolus ni des changements moyens de pourcentage n'a été considéré significatif sur le plan clinique.^{3, 4, 5}

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'approbation de l'utilisation de la desmopressine. Comme ces réactions sont rapportées sans obligation par une population de grandeur inconnue, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence et d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

La desmopressine est commercialisée dans le monde entier depuis 1972 sous plusieurs présentations différentes, notamment sous forme intranasale, intraveineuse et orale pour le traitement du diabète insipide et de l'énurésie nocturne primaire. Les autres présentations orales sont disponibles à des doses beaucoup plus élevées que NOCDURNA. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec les autres présentations orales sont les suivants :

Désordres électrolytiques

Hyponatrémie/baisse du taux de sodium sérique

Désordres gastrointestinaux

Douleur abdominale, vomissements, nausée

Système nerveux

Maux de tête, convulsions

Désordres cutanés

Éruption cutanée/urticaire

Sensibilité/résistance

Absence d'effet bénéfique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments qui potentialisent une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Les médicaments qui induisent une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique peuvent provoquer un effet antidiurétique supplémentaire causant une augmentation du risque de rétention inappropriée de liquides/d'hyponatrémie.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont susceptibles d'induire une rétention additionnelle de liquides/de l'hyponatrémie.

Métabolisme hépatique

Comme il a été démontré au cours d'études *in vitro* effectuées sur des microsomes humains que la desmopressine ne subit pas un métabolisme hépatique important, il est peu probable que NOCDURNA interagisse avec les médicaments qui influencent le métabolisme hépatique (c'est-à-dire le système CYP 450).³³ Aucune étude formelle d'interaction *in vivo* n'a toutefois été effectuée avec NOCDURNA.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude n'a analysé les interactions entre la préparation NOCDURNA et les aliments. Il a déjà été démontré que l'ingestion d'un repas standardisé en même temps que les comprimés de desmopressine n'est suivi d'aucun effet sur les paramètres pharmacodynamiques (production d'urine et osmolalité) malgré un certain degré d'influence pharmacocinétique. Le fait de l'absorption initiale de NOCDURNA dans la muqueuse buccale, le pharynx et l'œsophage lorsqu'il est administré de façon sublinguale signifie qu'il soit encore moins probable que ce médicament subisse une influence de l'ingestion de nourriture sur son absorption.³⁴ De plus, le moment recommandé de l'administration de la desmopressine est le coucher, ce qui ne représente pas typiquement le moment d'un repas. Il est donc très peu probable qu'il existe une interaction significative entre le médicament et les aliments lors de l'administration sublinguale de NOCDURNA.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Restriction liquidienne

On doit indiquer aux patients de limiter leur apport liquidien au maximum depuis l'heure qui précède l'administration du médicament jusqu'à 8 heures après celle-ci. On doit observer une restriction liquidienne globale. Le traitement sans réduction concomitante de l'apport liquidien peut provoquer une rétention de liquides et/ou de l'hyponatrémie avec ou sans la présentation de signes et symptômes précurseurs.

Suivi des taux de sodium sériques

Tous les patients doivent subir une analyse sanguine de base pour confirmer que leur taux sérique de sodium se trouve dans les limites normales avant le début du traitement. Rappelez à vos patients de plus de 65 ans qu'il est très important de se conformer à l'échéancier recommandé pour le suivi du taux de sodium. L'utilisation de NOCDURNA doit être interrompue si les taux de sodium sériques sont inférieurs aux valeurs normales.^{3, 4, 5}

Hyponatrémie

On doit informer les patients des signes et symptômes suivants associés à l'hyponatrémie : maux de tête, nausée/vomissements, gain pondéral, agitation, fatigue, désorientation, faiblesse, spasmes ou crampes musculaires et confusion. Le traitement avec de l'acétate de desmopressine doit être interrompu si les taux de sodium sériques baissent sous 125mmol/L.

Maladie aiguë ou médicaments administrés de façon concomitante

On doit indiquer aux patients que le traitement doit être interrompu au cours des maladies intercurrentes susceptibles de provoquer un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique comme les infections systémiques (la grippe) ou lors de la présence de fièvre ou de diarrhée chronique. Mettez les patients en garde contre la prise concomitante de médicaments qui peuvent causer de l'hyponatrémie.

Dose recommandée et ajustement du dosage

Femmes	25 µg par jour au coucher, administré de façon sublinguale
Hommes < 65ans	50 µg par jour au coucher, administré de façon sublinguale
Hommes ≥ 65ans	50 µg par jour au coucher, administré de façon sublinguale. Avec mesure supplémentaire du taux sérique de sodium entre le 4 ^e et le 8 ^e jour suivant le début du traitement et après un (1) mois de traitement

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre sa dose au coucher, il ne doit pas la prendre à un autre moment de la journée.

Administration

NOCDURNA est un comprimé à désintégration orale que l'on place sous la langue.

Une restriction de l'apport liquidien est recommandée quelques heures avant l'administration, en particulier pendant l'heure qui précède la prise du médicament, jusqu'au matin suivant (au moins 8 heures) après l'administration.

SURDOSAGE

On ne doit pas excéder la dose recommandée de NOCDURNA. Une surdose provoque une prolongation de la durée d'action, accompagnée d'une augmentation du risque de prolongation de la rétention liquidienne et d'hyponatrémie. Parmi les signes de surdose, on peut retrouver de la nausée, des maux de tête, de la somnolence, de la confusion et une augmentation rapide du poids causée par une rétention de liquide. [Voir la section Mises en garde et précautions]

En cas de surdose, le traitement doit être interrompu. Il n'existe pas d'antidote précis contre la surdose de desmopressine. Les patients symptomatiques doivent être l'objet d'un suivi minutieux et les cas d'hyponatrémie doivent être traités de façon appropriée.

MODE D'ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les effets antidiurétiques de la desmopressine sont médiés par la stimulation de récepteurs V_2 qui augmente la réabsorption de l'eau dans les reins, ce qui réduit la production d'urine. La stimulation des récepteurs V_2 peut également provoquer une augmentation des taux sanguins des facteurs de coagulation suivants : facteur VIII et facteur de von Willebrand, mais cet effet se produit à des doses plus élevées de desmopressine que celles qui sont nécessaires à l'induction de l'antidiurèse.⁴²

Pharmacodynamique

NOCDURNA contient de la desmopressine, un analogue structurel de l'hormone hypophysaire naturelle arginine vasopressine. La différence entre les deux vient de la désamination de la cystéine et de la substitution d'un L-arginine par un D-arginine. Cette différence permet d'obtenir une durée d'action considérablement plus longue et une absence totale d'effet vasopresseur aux dosages utilisés en clinique.

Dans l'étude CS29, la dose de NOCDURNA corrigée pour le poids qui a permis d'induire 50 % de l'effet médicamenteux maximal possible sur le volume urinaire nocturne a été considérablement différente pour les hommes et les femmes. La valeur d'exposition estimée a été 2,7 fois plus grande pour les hommes (IC 95 % : 1,3-8,1) que pour les femmes pour l'obtention d'un effet dynamique identique, ce qui correspond à une plus grande sensibilité à la desmopressine chez les femmes.³

Le sexe et l'âge semblent avoir un effet relié à la dose sur l'hyponatrémie. L'incidence de l'hyponatrémie augmente avec la dose et avec l'âge.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité globale moyenne absolue des comprimés de desmopressine à désintégration orale, lorsqu'on les administre de façon sublinguale, telle que déterminée au cours d'études préalables servant à établir la dose (aux doses de 200, 400 et 800 μg , est de 0,25 % avec un intervalle de confiance de 95 % de 0,21 à 0,31 %.⁹ La biodisponibilité de la desmopressine possède une variabilité modérée à importante, à la fois entre les sujets et chez chacun d'entre eux.¹⁰ Les comprimés à désintégration orale de desmopressine font preuve d'une linéarité à la dose tant pour la SSC que pour la C_{max} dans un intervalle de 60 μg à 240 μg .⁷ Toutefois, la biodisponibilité de doses sous 60 μg n'a pas été évaluée.

Distribution:

Le volume de distribution de la desmopressine après administration intraveineuse est de 33 L.

Métabolisme :

La desmopressine n'a fait preuve d'aucun effet sur les neufs sous-types du CYP 450. Des interactions médicaments-médicaments *in vivo* basées sur l'activation ou l'inhibition du CYP P450 sont donc très peu probables.²⁰

Excrétion:

La desmopressine est surtout excrétée dans l'urine. Après une injection intraveineuse, 52 % de la dose a été récupérée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes sous forme de desmopressine inchangée. La demi-vie terminale géométrique moyenne est de 2,8 (CV = 24 %) heures.⁸

La demi-vie terminale augmente de façon importante chez les patients dont la fonction rénale est réduite de façon importante (voir la section Mises en garde et précautions).⁸

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acétate de desmopressine ne diffèrent pas entre la population atteinte de nycturie et celle des sujets en bonne santé. Une analyse de données mise en commun n'a démontré aucune corrélation significative entre l'âge et les propriétés pharmacocinétiques ni aucune différence de la SSC_{inf} en relation avec le sexe des sujets. Chez les patients très âgés, on pouvait s'attendre à une réduction de l'élimination rénale de la desmopressine.³⁴

L'utilisation de NOCDURNA nécessite une restriction liquidienne minutieuse pour réduire la possibilité d'une rétention de liquides prolongée et d'une hyponatrémie subséquente. La restriction liquidienne doit être discutée avec le patient. [voir les sections Mises en garde et précautions et Effets du sexe et de l'âge du patient]

Effets du sexe et de l'âge du patient

Une étude en deux parties au cours de laquelle on a utilisé un dosage unique de 400 µg de desmopressine par voie orale (partie A) et une évaluation randomisée, contrôlée par placebo, effectuée en croisé avec inversion de traitement au cours de laquelle on a utilisé un traitement avec 400 µg de desmopressine ou un placebo pendant 3 nuits consécutives suivi d'une période sans traitement de 7 à 14 jours a démontré que les paramètres pharmacocinétiques des sujets âgés (>65 années) atteints de nycturie n'étaient pas différents de ceux des sujets normaux. On a observé une différence en relation avec le

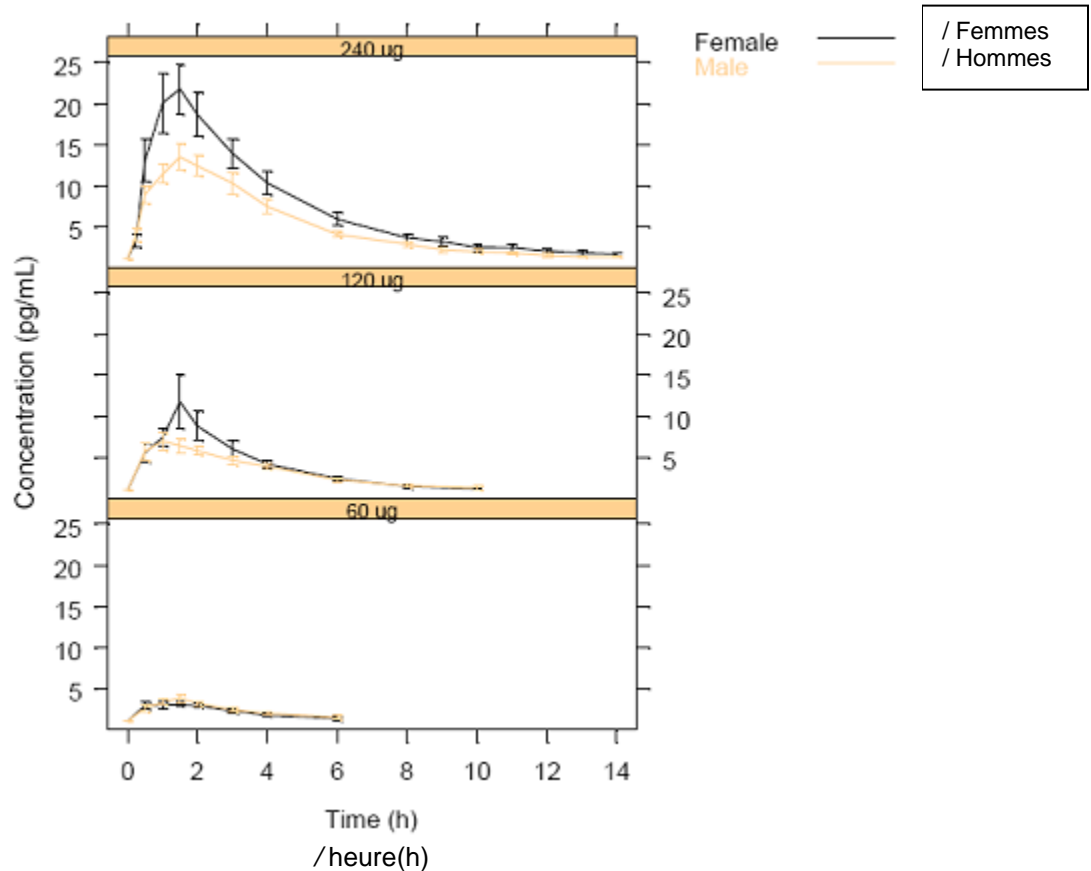
sexe dans le degré, mais pas dans le taux d'absorption.¹¹ Une analyse subséquente des données de plusieurs études cliniques mises en commun n'a pas confirmé cette différence. La relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de desmopressine 2 à 3 heures après l'administration de la dose et la SSC_{inf} chez ces sujets suggère que les concentrations plasmatiques de desmopressine à 2 (ou 3) heures peuvent être utilisées comme valeur prédictive précise de la SSC_{inf} chez les sujets âgés atteints de nycturie.

Le faible taux d'absorption de la desmopressine après son administration orale signifie que l'on doit s'attendre à un haut niveau de variabilité. Une étude qui a évalué les variations pour chaque sujet et entre les individus dans les propriétés pharmacocinétiques de la desmopressine après trois administrations d'un lyophilisat oral à des sujets volontaires non-fumeurs en bonne santé n'a permis de démontrer aucune différence entre les sexes dans la variabilité entre les sujets et pour chacun de ceux-ci dans la SSC_{∞} , la SSC ou le C_{max} . Après plusieurs (3) doses de desmopressine Melt de 200 µg, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été statistiquement différents après chaque dose.¹⁰

La vaste étude de Phase III (CS029) menée avec desmopressine Melt est la première qui a démontré une nette différence entre les sexes dans les effets de la desmopressine sur la production nocturne d'urine. Une analyse complémentaire a été effectuée sur les données obtenues auprès des patients de cette étude qui étaient atteints de nycturie, en plus des données pharmacocinétiques sur l'administration d'une dose unique à des sujets normaux au cours d'une étude en croisé en trois étapes comparant l'exposition à un lyophilisat oral contenant 60, 120 et 240 µg de desmopressine chez 24 sujets non-fumeurs⁶ et de celles d'une étude ouverte, randomisée et croisée en deux étapes servant à étudier la biodisponibilité relative de deux doses uniques du comprimé MINIRIN commercialisé en ce moment (2 x 200 µg) et d'une dose unique de desmopressine administrée sous forme du nouveau comprimé orodispersible (240 µg).⁶

Les profils des concentrations moyennes de desmopressine sont présentés sous forme graphique à l'illustration 1 en fonction de la dose administrée et du sexe des sujets. L'âge et le sexe n'ont pas été significatifs sur le plan statistique tandis que le poids s'est avéré significatif en relation avec le logarithme de (C_{max}) et qu'il était à la limite de la signification statistique en relation avec le logarithme de la SSC . Les différences entre les sexes dans l'exposition au médicament n'ont pas été significatives sur le plan statistique lorsqu'on a fait l'ajustement pour le poids corporel.

Illustration 1 Analyse par modélisation : Concentration moyenne de desmopressine par dose et selon le sexe



L'incidence de l'hyponatrémie a augmenté avec l'augmentation des doses de NOCDURNA. Dans les études CS29 et CS31, on a défini l'hyponatrémie comme l'apparition de concentrations sériques de sodium inférieures à 130 mmol/L et les patients ont continué à recevoir le traitement à moins que le sodium sérique baisse sous la valeur de 125 mmol/L. Aucun sujet féminin ayant reçu 25 µg de NOCDURNA n'a obtenu des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/L et aucun de ces sujets n'a arrêté de prendre le traitement à cause d'une hyponatrémie. Aucun homme de moins de 65 ans n'a obtenu des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/L. Pendant l'étude CS29, parmi les hommes âgés de 65 ans ou plus, 2 de ceux qui ont reçu 100 µg de NOCDURNA et 1 de ceux qui ont reçu 50 µg de NOCDURNA ont vu leurs taux sériques de sodium devenir inférieurs à 125 mmol/L; on a arrêté le traitement chez les 3 sujets, pour répondre à « l'hyponatrémie » chez deux d'entre eux et à la « réduction du taux de sodium sérique » chez le troisième. Le tableau 4 présente les taux minimums mesurés, après l'analyse initiale, au cours des études CS29 et CS31, par groupes d'âge chez les

femmes traitées avec 25 µg de NOCDURNA et chez les hommes traités avec 50 µg de NOCDURNA.^{3,4}

Tableau 4 : Taux minimaux de sodium sériques après l'analyse initiale par groupe d'âge chez les femmes traitées avec 25 µg de NOCDURNA et chez les hommes traités avec 50 µg de NOCDURNA (Ensemble de la population étudiée pour l'innocuité CS29 + CS31)				
Sodium sérique(mmol/L)	25 µg de NOCDURNA pour les femmes		50 µg de NOCDURNA pour les hommes	
	<65 ans (N=59)	≥65 ans (N=37)	<65 ans (N=53)	≥65 ans (N=65)
N* observé	59 (100 %)	37 (100 %)	52 (98.1 %)	65 (100 %)
≥135	48 (81,4 %)	27 (73,0 %)	37 (69,8 %)	33 (50,8 %)
130-134	10 (16,9 %)	6 (16,2 %)	15 (28,3 %)	21 (32,3 %)
125-129	1 (1,7 %)	4 (10,8 %)	0	10 (15,4 %)
<125	0	0	0	1 (1,5 %)

CS41 Partie I

Pendant la partie I de l'étude CS41, 4 hommes qui avaient reçu 75 µg de NOCDURNA et 2 qui avaient reçu 50 µg de NOCDURNA ont présenté des taux de sodium sériques égaux ou inférieurs à 125 mmol/L; on a arrêté le traitement chez tous ces sujets, 5 à cause d'une « hyponatrémie » et l'autre à cause « d'étourdissements ». Aucun homme de moins de 65 ans qui a reçu une dose de 50 µg de NOCDURNA et un (1) qui a reçu une dose de 75 µg de NOCDURNA a subi une baisse du taux sérique de sodium ≤ 125 mmol/L. Le tableau 5 présente les taux minimums de sodium sériques mesurés après l'analyse initiale chez les hommes qui ont reçu 50 µg pendant la partie I de l'étude CS41. Ils sont présentés par groupe d'âge.⁵

Tableau 5 : Taux minimums de sodium sérique après l'analyse initiale par groupe d'âge chez les hommes traités avec 50 µg de NOCDURNA (CS41 Partie I)		
Taux de sodium sérique (mmol/L)	NOCDURNA 50 µg (N = 119)	
	Âge < 65 (N = 62)	Âge ≥ 65 (N = 57)
≥ 135	60 (97 %)	48 (84 %)
130 – 134	2 (3 %)	7 (12 %)
126 – 129	0	0
≤ 125	0	2 (4 %)

À cause de l'incidence de rares cas de baisse du taux de sodium sérique ≤ 125 mmol/L chez les hommes âgés de 65 ans et plus qui ont reçu 50 µg de NOCDURNA au cours des études de phase III, le suivi du taux de sodium sérique est nécessaire pour ce groupe de personnes.^{3, 4, 5}

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez à la température de 25 °C ; écarts permis entre 15 et 30 °C. Conservez le produit dans l'emballage original pour le protéger de l'humidité et de la lumière. Utilisez le comprimé immédiatement après avoir ouvert son alvéole individuel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NOCDURNA est un comprimé à désintégration orale contenant une quantité d'acétate de desmopressine équivalente à 25 ou 50 µg de desmopressine sous forme de base libre. Les ingrédients inactifs sont la gélatine, le mannitol et l'acide citrique anhydre.

NOCDURNA 25 µg est un comprimé à désintégration orale, blanc, rond portant l'inscription « 25 » sur un côté.

NOCDURNA 50 µg est un comprimé à désintégration orale, blanc, rond portant l'inscription « 50 » sur un côté.

La trousse d'initiation NOCDURNA pour les hommes de 65 ans et plus est conditionnée sous forme d'une plaquette alvéolée contenant 4 unités de doses par boîte.

NOCDURNA est conditionné sous forme d'emballage-coque contenant 10 unités de dose par plaquette alvéolée, 3 plaquettes alvéolées (30 unités de dose) par boîte.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANUTENTION

Aucun besoin particulier

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Acétate de desmopressine

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

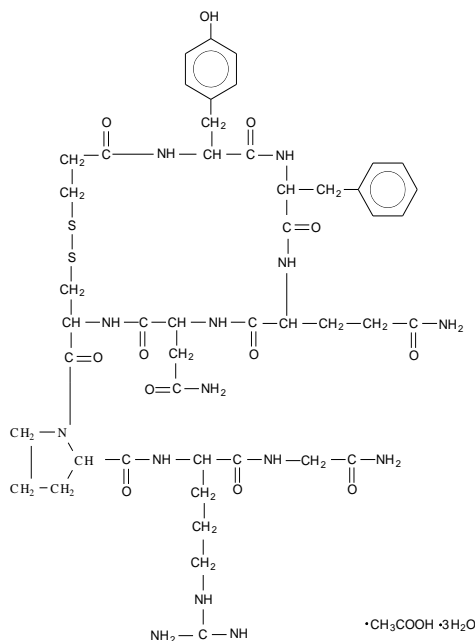
$C_{48}H_{74}N_{14}O_{17}S_2$ (acétate trihydraté)

PM = 1183,2

$C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ (base libre)

PM = 1069,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

ESSAIS CLINIQUES

NOCDURNA 25µg pour la femmes

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de 25 µg de NOCDURNA par des femmes ont été évaluées au cours de deux études de phase III, CS29 et CS31. L'étude CS29 a été menée en 2 parties. La partie I était une étude multicentrique randomisée à double insu, contrôlée par placebo et groupes parallèles qui a été menée pour étudier l'efficacité et l'innocuité de l'administration de 4 doses (10, 25, 50 et 100 µg) de NOCDURNA au coucher pendant 28 jours pour le traitement de la nycturie chez les adultes (femmes et hommes). Un total de 757 sujets ont été inclus dans la population en ITT. Les sujets qui ont reçu le médicament actif ont continué à le recevoir pendant 1 à 6 mois au cours de la partie II de l'étude CS29 et ceux qui avaient reçu le placebo pendant la partie I ont été randomisés pour recevoir une dose active pendant la partie II.^{3,4}

La population de l'étude clinique (n=757) en intention de traiter (ITT) pour tous les groupes de traitement avait un âge médian global d'environ 64 ans (intervalle de 20 à 89 ans). La majorité des sujets participants étaient des Caucasiens. La distribution ethnique/raciale était : 80,4 % Caucasiens, 15,3 % Noirs, 2,1 % Asiatiques et 1,8 % autres. Les sujets atteints des affections suivantes ont été exclus de l'étude : dysfonction neurogène de la vessie, hyperactivité importante de la vessie ou hypertrophie importante de la prostate (faible capacité vésicale), tumeurs malignes du système urologique, anomalies gynécologiques, grossesse, hypertension ou diabète non maîtrisé, faible concentration sérique de sodium à l'épreuve de sélection, diabète insipide, syndrome d'antidiurèse inappropriée et polydipsie.³

On a évalué et confirmé la durabilité de l'effet pour une période pouvant aller jusqu'à 96 semaines pendant la partie II de l'étude CS29 et pendant l'étude de prolongation ouverte CS31. Un total de 601 sujets traités avec NOCDURNA (en excluant les sujets traités avec le placebo) ont été inclus dans la population en ITT des études CS29 et CS31 combinées.^{3,4}

Les deux résultats principaux mesurés à compter du début de l'étude jusqu'à la dernière visite de la partie I de l'étude CS29 (jour 28), ont été le changement du nombre moyen de mictions nocturnes et la proportion de sujets avec une réduction >33 % du nombre moyen de mictions nocturnes. En plus de ces deux résultats principaux, le changement comparativement aux valeurs de base dans les périodes initiales de sommeil tranquille et dans les volumes d'urine produits pendant la nuit a également été évalué dans la partie I de l'étude CS29 et dans les études de durabilité CS29 partie II et CS31.^{3,4}

Au jour 28, la différence dans le nombre moyen de mictions nocturnes et dans la proportion de sujets obtenant une réduction > 33 % du nombre moyen de mictions nocturnes était significatif sur le plan statistique en faveur du traitement avec 25 µg de NOCDURNA comparativement au placebo. Les réductions moyennes du nombre de mictions nocturnes ont été de 1,22 miction pour les femmes recevant 25 µg de NOCDURNA comparativement à 0,88 miction pour le placebo (p = 0,0200). Les taux de réponse à 33 % ont été de 62 % pour les femmes utilisant 25 µg de NOCDURNA et de 42 % pour les femmes recevant le placebo (p = 0,0197). Le tableau 6 présente les analyses statistiques des données sur l'efficacité, basées sur un modèle linéaire pour le changement depuis les valeurs initiales et la régression logistique pour une réponse de 33 %, avec un ajustement pour le statut de polyurie nocturne, le groupe d'âge et le nombre de mictions avant le début du traitement, pour les femmes traitées avec 25 µg de NOCDURNA.³

Tableau 6. Principaux résultats d'efficacité pour les femmes traitées avec 25 µg de NOCDURNA au jour 28 (CS29 Partie 1, Analyse de l'ensemble de données pour la population en ITT)		
Principaux résultats d'efficacité	NOCDURNA 25 µg N = 65	Placebo N = 66
Nombre de mictions nocturnes		
Changement moyen depuis les valeurs initiales (É.-T.)	-1,22 (1,060)	-0,88 (1,008)
Différence moyenne entre les traitements, ajustée ¹ (IC 95 %)	-0,397 (-0,731,-0,063) p = 0,0200	
Statut de réponse à 33 %		
Proportion de patients obtenant une réduction de 33 % du nombre moyen de mictions nocturnes comparativement aux valeurs initiales	62 %	42 %
Rapport de cotes ² (IC 95 %)	2,344 (1,154, 4,848) P = 0,0197	

É.-T. = Écart-type, IC = intervalle de confiance

¹ Analyse de la covariance du changement depuis les valeurs initiales au jour 28, ajustée pour les groupes de stratification d'âge (< 65, ≥ 65ans) absence/présence de polyurie nocturne et nombre de mictions nocturnes avant le début du traitement

² Régression logistique du statut de réponse au jour 28, ajusté pour les groupes de stratification d'âge < 65, ≥ 65 ans, absence/présence de polyurie nocturne et nombre de mictions nocturnes avant le début du traitement.

La durabilité de l'effet a été indiquée pendant le traitement à long terme. Les principaux résultats sur l'efficacité que l'on avait observés à la partie I de l'étude CS29 se sont maintenus, et ont parfois été améliorés avec la prolongation du traitement avec NOCDURNA au cours de la partie II de l'étude CS29 et de l'étude CS31 (Tableau 7).^{3,4}

Tableau 7 : Changement depuis les valeurs initiales dans le nombre moyen de mictions nocturnes et la proportion de sujets obtenant une réduction > 33 % du nombre moyen de mictions nocturnes chez les femmes qui reçoivent un traitement à long terme avec 25 µg de NOCDURNA (CS29 Partie II, CS31)		
Résultats	Changement moyen du nombre de mictions nocturnes Moyenne (É.-T.)	Taux de réponse de 33 %
28 semaines	(N = 29) -1,78 (1,138)	(N = 29) 24 (83 %)
52-56 semaines	(N = 40) -1,74 (1,126)	(N = 40) 35 (87,5 %)
72-76 semaines	(N = 36) -1,99 (1,235)	(N = 36) 29 (80,6 %)
92-96 semaines	(N = 32) -1,82 (1,068)	(N = 32) 24 (75,0 %)

En général, la période initiale de sommeil tranquille a été plus longue dans tous les groupes de traitement tout au cours de l'étude. Les augmentations moyennes de la durée de la période initiale de sommeil tranquille qui ont été observées dans la partie I de l'étude CS29 se sont prolongées après les 4 premières semaines. Après un (1) an de traitement, la durée moyenne de l'augmentation de la période initiale de sommeil tranquille chez les femmes a été d'environ 2,5 heures pour le groupe traité avec 25 µg de NOCDURNA. Après 92 à 96 semaines de traitement, la durée initiale moyenne de sommeil tranquille s'est prolongée d'environ 3,3 heures, permettant d'obtenir un temps de sommeil initial ininterrompu d'environ 4,9 heures.⁴

NOCDURNA 50 µg pour les hommes

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la dose de 50 µg de NOCDURNA chez les hommes ont été évaluées au cours d'une étude de phase III : l'étude CS41. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée à double insu et contrôlée par placebo et groupes parallèles qui était divisée en 2 parties. La partie I était une étude d'une durée de 3 mois conçue pour évaluer les effets cliniques et l'innocuité de deux doses de NOCDURNA pour le traitement de la nycturie chez des hommes adultes. En tout, 395 sujets ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement (NOCDURNA 75 µg, NOCDURNA 50 µg ou placebo). Après les 3 premiers mois de traitement, tous les sujets ont reçu 100 µg de desmopressine pour une période d'un (1) mois pour faire une évaluation supplémentaire dans une phase de prolongation ouverte (Phase II).⁵

La randomisation a été stratifiée selon l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans). L'âge moyen était de 60,6 ans (âge médian : 64 ans) et l'intervalle d'âge a été de 20 à 87 ans. La majorité des participants était caucasienne. La distribution ethnique/raciale était : Caucasiens (81 %), Noirs (17 %), Asiatiques (2 %) et autres (< 1 %).⁵

Les résultats principaux étudiés ont été le changement, depuis les valeurs initiales, dans le nombre moyen de mictions nocturnes et la proportion de sujets obtenant une réduction > 33 % du nombre moyen de mictions nocturnes comparativement aux valeurs initiales. Parmi les résultats secondaires, on retrouvait le changement, depuis les valeurs au début du traitement, de la période initiale de sommeil tranquille et de la production d'urine nocturne. On a observé des différences significatives du point de vue statistique, en faveur du traitement avec 50 et 75 µg de NOCDURNA pour tous ces résultats principaux et secondaires.⁵

Lors de chaque visite (semaine 1, mois 1, mois 2 et mois 3) les différences dans le nombre moyen de mictions nocturnes étaient statistiquement significatives en faveur de la dose de 50 µg de NOCDURNA comparativement au placebo. Les réductions moyennes (ajustées) du nombre de mictions nocturnes pendant les 3 mois ont été de 1,25 miction pour la dose de 50 µg de NOCDURNA et de 0,88 mictions pour le placebo (p = 0.0003).⁵

À chaque visite, les proportions des sujets ayant une réponse supérieure à 33 % étaient plus grandes pour les hommes qui recevaient 50 µg de NOCDURNA comparativement au placebo. Le rapport de cotes (ajusté) de l'obtention d'un statut de répondant à > 33 % pendant les 3 mois de traitement, comparativement au placebo, a été plus grand avec 50 µg de NOCDURNA (RC = 1,98), p = 0,0009). Au mois 3, le taux de réponse avec 50 µg de NOCDURNA était de 67 %.⁵

Le tableau 8 présente les analyses statistiques des données sur l'efficacité pour les hommes traités avec 50 µg de NOCDURNA.⁵

Tableau 8. Principaux résultats d'efficacité pour les hommes traités avec 50 µg de NOCDURNA pendant les 3 mois du traitement (CS41, Partie I Ensemble d'analyse complet)		
Moyenne de la différence pendant 3 mois	NOCDURNA 50 µg N = 119	Placebo N = 142
Principaux résultats d'efficacité		
Nombre de mictions nocturnes		
Moyenne avant le début du traitement (É.-T)	2,88 (0,864)	2,90 (0,807)
Changement moyen ajusté depuis les valeurs initiales, ¹	-1,25	-0,88
Différence moyenne avec le traitement, ajustée ¹ (IC 95 %)	0,37 (-0,57, -0,17) p = 0,0003	
Statut de réponse 33 %		
Probabilité ajustée de l'obtention d'une réduction de 33 % depuis les valeurs initiales du nombre moyen de mictions nocturnes	0,67	0,50
Rapport de cotes ² (IC 95 %)	1,98 (1,32, 2,96) p = 0,0009	

É.-T. = Écart-type, IC = intervalle de confiance

¹ Analyse de covariance avec mesures répétées du changement depuis les valeurs initiales à la semaine 1 et aux mois 1, 2 et 3. Ajusté pour le facteur de stratification d'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans), la visite et le nombre de mictions nocturnes avant le début du traitement.

² Méthode de l'équation d'estimation généralisée pour le statut de réponse à 33 % à la semaine 1 et aux mois 1, 2, et 3. Ajusté pour le facteur de stratification d'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans), la visite et le nombre de mictions nocturnes avant le début du traitement.

La période initiale de sommeil tranquille a été prolongée tout au long de l'étude. À 3 mois, l'augmentation moyenne de la période initiale de sommeil tranquille a été d'environ 112 minutes (p = 0,0064) chez le groupe traité avec 50 µg de NOCDURNA, ce qui donnait une période initiale moyenne de sommeil ininterrompu d'environ 4,3 heures.⁵ L'augmentation moyenne de la période initiale de sommeil tranquille pour le groupe placebo a été d'environ 73 minutes, donnant une période initiale moyenne de sommeil ininterrompu d'environ 3,6 heures. La réduction de la production d'urine nocturne a été de 209 mL avec 50 µg de NOCDURNA, 78 mL de plus que ce qui a été mesuré avec le placebo (p = 0,0086).

Analyse de la qualité de vie des sujets répondant au traitement

Pour les évaluations de la qualité de vie (QdV), on a comparé, pour l'ensemble des traitements et tous les sujets, les différences dans certains résultats cliniques clés entre les sujets répondants au traitement et ceux ne répondant pas. Deux critères ont servi à définir

les sujets répondant au traitement : une réduction de ≥ 2 mictions nocturnes au mois 3 comparativement aux valeurs initiales et une augmentation ≥ 2 heures de la période de temps avant la première miction nocturne au mois 3 comparativement à la valeur initiale. Pour les deux définitions des sujets répondant au traitement, l'amélioration moyenne (nombres plus élevés) du score NQdV a été statistiquement significative chez l'ensemble des sujets qui ont répondu aux traitements comparativement à ceux qui n'ont pas répondu. Le tableau 9 résume longitudinalement les changements de la qualité de vie, tels que mesurés par le score global de la QdV, le domaine embarras/inquiétude et le domaine sommeil/énergie.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité exploratoires NQdV NYCTURIE (analyse longitudinale – Ensemble d'analyse complet

	Sujets répondants vs non-répondants	
NQdV	Différence dans les moyennes ajustées [IC 95 %]	Valeur-p
<i>Critère de réponse : réduction ≥ 2 mictions comparativement aux valeurs initiales</i>		
Score global de qualité	5,73 [2,58; 8,87]	0,0004
Domaine Embarras/inquiétude	9,60 [6,04; 13,15]	< ,0001
Domaine Sommeil/énergie	9,26 [5,64; 12,88]	< ,0001
<i>Critère de réponse : augmentation ≥ 2 heures de la période précédant la première miction</i>		
Score global de qualité	4,51 [1,60; 7,43]	0,0003
Domaine Embarras/inquiétude	9,06 [5,80; 12,33]	< ,0001
Domaine Sommeil/énergie	8,63 [5,31; 11,95]	< ,0001
Nota : NQdV est une échelle de 0 à 100. Les scores plus élevés correspondent à une meilleure QdV		

Changement de traitement dans les scores moyens de QdV associée à la nycturie

Des analyses longitudinales post-hoc (analyse de covariance sur des mesures répétées en ajustant pour les valeurs initiales comme covariables et le facteur de stratification selon l'âge, le traitement, la visite, et l'interaction entre le traitement et la visite comme facteurs) ont été menées pour étudier l'effet du traitement avec la desmopressine comparativement à celui du placebo sur le changement depuis la valeur initiale sur les scores des domaines du NQdV et sur le score total. Les résultats pour l'étude CS41 sont indiqués au tableau 10.

Tableau 10 : Différences ajustées entre les traitements dans le changement moyen des scores des domaines du NqdVau mois 3 depuis les valeurs initiales, comprenant l'interaction entre le traitement et la visite (ÉVA utilisant une analyse de covariance avec mesures répétées).

	Moyennes ajustées		Différence dans les moyennes ajustées		
	Desmopressine	Placebo	Contraste entre les traitements	IC 95 %	Valeur-p
CS41	N = 103	N = 127			
Score Total (EI + SÉ)	18,37	13,88	4,49	[0,24; 8,74]	0,0385*
Domaine Embarras/inquiétude	18,13	15,2	2,92	[1,58; 7,42]	0,2022
Domaine Sommeil/énergie	18,67	12,56	6,11	[1,42;0,80]	0,0108*
Qualité de vie dans l'ensemble	10,70	3,49	7,21	[3,42;11,00]	0,0002*

*Différence statistiquement significative comparativement au placebo, $p \leq 0,05$

Nota : tous les scores ont rééchélonnés de 0 à 100

EI = embarras/inquiétude; SÉ = sommeil/énergie

Au mois 3, des améliorations significativement plus grandes ont été constatées sur le score total avec la desmopressine comparativement au placebo. Non seulement le changement absolu imputable au traitement à la desmopressine depuis les valeurs initiales était fortement significatif sur le plan clinique, mais la différence entre les traitements d'environ 5 dans le score total est également significative sur le plan clinique d'après les valeurs suggérées de NQdV.^{18, 45,46}. Le facteur principal pour la différence entre les traitements a été le domaine Sommeil/énergie. Le changement de cette question étudiée de façon indépendante pour l'ensemble de la QdV était également significatif. Impact sur la qualité du sommeil

On a de plus évalué les avantages cliniques en utilisant trois échelles visuelles analogiques (ÉVA) comprises dans le journal personnel du sujet pour évaluer différentes dimensions de la qualité du sommeil.

Pour les évaluations de la qualité du sommeil, on a comparé, pour l'ensemble des traitements et tous les sujets, les différences entre certains résultats cliniques clés pour les sujets répondant au traitement et les non-répondants. Deux critères ont servi à définir les sujets répondant au traitement : une réduction de ≥ 2 mictions nocturnes au mois 3 comparativement aux valeurs initiales et une augmentation ≥ 2 heures de la période de temps avant la première miction nocturne au mois 3 comparativement à la valeur initiale. Pour les deux définitions des sujets répondant au traitement, l'amélioration moyenne (nombres plus élevés) dans la qualité du sommeil a été statistiquement significative chez

l'ensemble des sujets qui ont répondu au traitement comparativement à ceux qui n'ont pas répondu. Le tableau 11 indique les changements moyens de la qualité du sommeil d'après les réponses aux questions : comment allez-vous en ce moment? Évaluez votre sentiment de repos/fatigue et évaluez la qualité de votre sommeil de la nuit dernière).

Tableau 11 : Résultat exploratoire sur la qualité du sommeil (analyse longitudinale – ensemble d'analyse complet : Répondants vs non-répondants

Qualité du sommeil	Différence dans les moyennes ajustées [IC 95 %]	Valeur - p
Critère de réponse : réduction ≥ 2 mictions depuis les valeurs initiales		
Moyenne sur : Comment allez-vous en ce moment?	0,48 [0,22; 0,74]	0,0003
Moyenne sur : Évaluez votre sentiment de repos/fatigue	0,46 [0,20; 0,71]	0,0006
Moyenne sur : Évaluez la qualité de votre sommeil la nuit dernière	0,69 [0,41; 0,97]	<0,0001
Critère de réponse : augmentation ≥ 2 heures de la période précédant la première miction		
Moyenne sur : Comment allez-vous en ce moment?	0,40 [0,16; 0,64]	0,0013
Moyenne sur : Évaluez votre sentiment de repos/fatigue	0,31 [0,07; 0,56]	0,0109
Moyenne sur : Évaluez la qualité de votre sommeil de la nuit dernière	0,54 [0,28; 0,80]	<0,0001
Nota : les questions du journal personnel sur le sommeil sont notées de 1 à 10. Un score plus élevé atteste d'une amélioration de la qualité du sommeil.		

Changement de la qualité du sommeil imputable au traitement

Des analyses longitudinales post-hoc (analyse de covariance sur des mesures répétées en ajustant pour les valeurs initiales comme covariables et le facteur de stratification selon l'âge, le traitement, la visite, et l'interaction entre le traitement et la visite comme facteurs) ont été menées pour étudier l'effet du traitement avec la desmopressine comparativement à celui du placebo sur le changement depuis la valeur initiale dans les résultats des 3 échelles visuelles analogiques sur le sommeil. Les résultats sont indiqués au tableau 12.

Tableau 12 : Différences ajustées entre les traitements dans le changement moyen des ÉVA sur le sommeil au mois 3 comparativement aux valeurs initiales

	Moyennes ajustées		Différence dans les moyennes ajustées		
	Desmopressine	Placebo	Contraste entre les traitements	IC 95 %	Valeur – p
CS41	N = 102	N = 125			
Moyenne de la question 1 : Comment allez-vous en ce moment?	1,21	0,78	0,43	[0,05; 0,82]	0,0265*
Moyenne de la question 2 : Évaluez votre sentiment de repos/fatigue	1,34	0,85	0,49	[0,11; 0,87]	0,0113*
Moyenne de la question 3 : Évaluez la qualité de votre sommeil de la nuit dernière	1,69	1,33	0,36	[-0,03;0,75]	0,0684

*Différence statistiquement significative comparativement au placebo, $p \leq 0,05$

Au mois 3, des améliorations significativement plus grandes ont été constatées avec la desmopressine comparativement au placebo dans 2 des 3 ÉVA sur le sommeil.

Une augmentation de la période initiale de sommeil tranquille jusqu'à 4 heures ou plus est associée à des améliorations cliniquement importantes des scores de la qualité du sommeil.

TOXICOLOGIE

(i) Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine en administration intraveineuse chez les souris, les rats et les lapins. Les souris ont toléré des doses intraveineuses de 2 mg/kg. À des doses de 30 µg/kg chez les rats et de 50 µg/kg chez les lapins, on n'a observé que certains changements temporaires dans le comportement clinique.^{12, 13, 41}

(ii) Toxicité subaiguë

Les résultats d'études menées pendant 14 jours ont démontré que l'administration du médicament de façon intraveineuse à des rats à un taux de 8 µg/kg/jour et à des lapins à un taux de 6 µg/kg/jour n'a provoqué aucun changement biologique important des paramètres d'hématologie ou de chimie clinique. Les autopsies n'ont révélé aucune anomalie.^{14, 15}

Les rats qui ont reçu une dose de 5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 3 jours n'ont pas subi de changement significatif dans leur poids, dans leurs décomptes de globules sanguins, ni dans les caractéristiques de leurs organes.⁴¹

(iii) Toxicité chronique

Administration sous-cutanée

Études menées sur des rats

Au cours d'une étude contrôlée menée pendant 8 semaines, 20 rats ont reçu 2 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée. Aucun changement de la concentration du glucose ou de la morphologie et de l'histologie du pancréas ne s'est produit.⁴²

Des rats (20 par groupe) qui ont reçu des doses de 5, 50 et 500 ng/kg/jour pendant six mois n'ont fait preuve d'aucun changement significatif de leur poids, de leurs valeurs sanguines, ni de leurs niveaux de transaminases. Le poids du cœur, des poumons et des reins a été réduit dans les groupes de rats femelles qui ont reçu la dose la plus faible, mais pas dans les groupes qui ont reçu les doses les plus fortes. Dans les groupes d'animaux mâles, on a noté une réduction des acides gras non estérifiés.⁴¹

Des rats ont été traités à des niveaux de dose de 0,1, 1 et 10 µg/kg/jour par injections sous-cutanées pendant 13 semaines. On a observé des changements pharmacologiques attendus dans une série de paramètres urinaires, surtout à la dose la plus forte : réduction du volume urinaire et du pH de l'urine ; augmentation de la densité spécifique et de la concentration de sodium, de potassium, de chlorure et de protéines de l'urine. Les poids absolus et relatifs des reins ont été augmentés pour chaque niveau de dose. On n'a pas

observé de changement macroscopique à l'autopsie. L'histopathologie a démontré des changements au site d'injection site qui étaient légèrement plus fréquents et intenses au niveau de dose le plus élevé.

Études menées sur des chiens

Des chiens (3 par groupe) qui ont reçu des doses sous-cutanées de 10 et 100 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont pas subi de changement significatif dans la glycémie ou les concentrations de transaminases comparativement aux groupes témoins et leurs organes n'ont pas fait preuve de changements histologiques ou morphologiques.⁴¹

Administration intraveineuse

Études menées sur des rats

Chez des rats traités avec de la desmopressine par voie intraveineuse à des niveaux de dose de 9,47, 47,4 ou 238 µg/kg/jour pendant 180 jours, la densité urinaire spécifique a été augmentée et le volume urinaire a été réduit chez tous les groupes traités avec la desmopressine, démontrant ainsi l'effet pharmacologique du produit. Le poids absolu des reins a été augmenté à compter de l'utilisation de la dose moyenne de traitement tandis que le poids des reins en fonction du poids corporel a été augmenté pour toutes les doses utilisées. On n'a pas noté de changement pathologique à l'examen macroscopique lors de l'autopsie. Les changements histologiques ont été limités aux reins et représentaient une augmentation de l'incidence de cylindres de protéines et de cellules tubulaires pour les rats qui ont reçu 47,4 µg/kg/jour et plus et la dégénération en gouttelettes hyalines au niveau de dose le plus élevé. Tous les changements ont été réversibles après une période d'arrêt de traitement de 30 jours, sauf l'augmentation du poids des reins qui s'est avérée incomplètement réversible.¹⁵

Administration par voie orale

Études menées sur des rats

L'administration de desmopressine par voie orale à des rats (20 mâles et 20 femelles par groupe à des doses de 25, 75 et 200 µg/kg/jour) n'a pas permis de faire de constatations cliniques en relation avec le traitement à la desmopressine. Les mâles et les femelles qui ont été traités avaient des résultats semblables à ceux des groupes témoins quant à la consommation de nourriture, au gain de poids corporel et à la consommation d'eau. On n'a pas constaté d'anomalies oculaires induites par le médicament.²¹

On a observé une réduction associée au dosage dans le nombre de globules blancs circulants, attribuable à une diminution des décomptes de neutrophiles et de lymphocytes chez les femelles traitées comparativement aux groupes témoins aux semaines 13 et 26 de l'étude. Les mâles traités n'ont pas été touchés par cette réduction.²¹ En comparaison avec les groupes témoins, on a constaté une réduction des niveaux plasmatiques du Facteur VIII chez les femelles traitées à la semaine 14 et chez les mâles traités à la semaine 25.²¹

Les autopsies n'ont démontré aucun changement morphologique ou histologique associé au traitement avec la desmopressine.²¹

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 aux doses de 0, 25, 75 et 200 µg/kg/jour), tous les animaux ont survécu pendant toute la période de 26 semaines et aucun signe clinique associé au traitement n'a été observé. On n'a pas constaté d'effet indésirable sur le poids corporel, sur la consommation de nourriture et d'eau ni aucune anomalie oculaire. Les études hématologiques n'ont révélé aucun événement associé au traitement.¹⁶

Pendant les semaines 6, 13 et 26, les concentrations sériques de protéines totales des animaux traités ont été augmentées à cause d'une élévation de la fraction globuline. Il n'y a toutefois pas eu de changement après 13 et 26 semaines de traitement comparativement aux valeurs obtenues avant l'administration des doses chez les mâles recevant 200 µg/kg/jour et après 26 semaines de traitement chez les mâles recevant 75 µg/kg/jour.¹⁶

À l'autopsie, on n'a observé aucun changement morphologique ou histologique possiblement associé au traitement à la desmopressine.¹⁶

Études sur la reproduction

Administration sous-cutanée

Études menées sur des rats

Au cours d'une étude de tératogénicité menée sur des rates Wistar, on n'a observé aucun effet tératogène ou embryotoxique sur 369 fœtus de 40 femelles qui avaient reçu jusqu'à 50 ng/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée du jour 1 au jour 20 de la gestation.⁴⁰

Études menées sur des lapins

Au cours d'une étude menée sur 78 lapines hollandaises qui avaient reçu des doses sous-cutanées d'acétate de desmopressine pouvant aller jusqu'à 10 µg/kg/jour aux jours 6 et 18 de la grossesse, on n'a observé aucun effet tératogène ou embryotoxique sur 296 fœtus. Le sevrage n'a pas été affecté.³⁹

Administration intraveineuse

Études menées sur des rats

Une étude tératologique a été effectuée sur des rats. Des groupes de 30 rates Slc:Wistar enceintes ont été traités quotidiennement du jour 7 au jour 17 de la gestation par administration intraveineuse de desmopressine à des dosages de 9,47, 47,4 et 238 µg de desmopressine/kg/jour. Un groupe témoin a reçu l'excipient liquide, du salin physiologique. Vingt femelles de chaque groupe ont été sacrifiées au 20^e jour de la gestation pour permettre l'examen des fœtus; les 10 femelles restantes ont pu mettre bas pour déterminer si les traitements prénataux avaient des effets décelables après la naissance. On n'a pas constaté d'effet du traitement sur les mères ni sur la survie, la croissance et la morphologie des fœtus. La survie, la croissance, le développement, le comportement et la performance reproductive de la progéniture n'ont également pas été modifiés par l'exposition prénatale à la desmopressine.²²

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique de la desmopressine a été étudié par 3 tests d'Ames et une analyse du lymphome de la souris ; les résultats de toutes les études ont été négatifs. On considère donc que la desmopressine ne possède aucun potentiel mutagène dans les conditions testées.²²

Carcinogénèse

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'acétate de desmopressine.

RÉFÉRENCES

1. Abraham L, Hareendran A, Mills IW, Martin ML, Abrams P, Drake MJ, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology*. 2004; 63(3);481-6.
2. Asplund R, Aberg H. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years. *Maturitas*. 1996;24:73-81.
3. Clinical Trial Report: FE992026 CS029: A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study with a double blind extension investigating the efficacy and safety of a fast-dissolving (Melt) formulation of desmopressin for the treatment of nocturia in adults. Données internes.
4. Clinical Trial Report: FE992026 CS031: A multi-centre extension study investigating the long term efficacy and safety of a fast-dissolving (“Melt”) formulation of desmopressin for the treatment of nocturia in adults. Données internes.
5. Clinical Trial Report: FE992026 CS41: A multi-center, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial with an open label extension to demonstrate the efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablets for the treatment of nocturia in adult males. Données internes.
6. Clinical Trial Report: FE992026 CS020: An open-labelled randomized two period cross- over study investigating the relative bioavailability of two single doses of the current marketed MINIRIN tablets (2 x 200 µg) and a single dose of desmopressin administered as a new orodispersible tablet (240 µg)
7. Clinical Trial Report: FE992026 CS021: A three-period crossover study comparing the exposure of oral lyophilisates containing 60,120 and 240 µg desmopressin in 24 healthy non-smoking subjects. Données internes.
8. Clinical Trial Report: FE992026 CS001: Single dose pharmacokinetics after intravenous administration of desmopressin in healthy volunteers and patients with mild, moderate and severe renal impairment. Données internes.
9. Clinical Trial Report: FE992026 CS004: Absolute bioavailability of three different doses of desmopressin in an orodispersible tablet in healthy non-smoking male volunteers. Données internes.
10. Clinical Trial Report: FE992026 CS012: Intra- and inter individual variation in pharmacokinetics of desmopressin after three administrations of desmopressin in an oral lyophilisate to healthy non-smoking volunteers.

11. Clinical Trial Report: Pharmacokinetics of 400 pg desmopressin p.o. in elderly nocturia patients and correlation between absorption of desmopressin and clinical effect. Étude numéro MICP98-1.
12. Chau, R. Acute Intravenous Toxicity of DDAVP in Rats. Données internes chez Ferring Inc., 1982.
13. Chau, R. Acute Intravenous Toxicity of DDAVP in Rabbits. Données internes chez Ferring Inc., 1982.
14. Chau, R. Fourteen-Day Intravenous Safety Study of DDAVP in Rats. Données internes chez Ferring Inc., 1982.
15. Chau, R. Fourteen-Day Intravenous Safety Study of DDAVP in Rabbits. Données internes chez Ferring Inc., 1982.
16. Chesterman, DDAVP repeat dose oral toxicity in beagle dogs. Données internes chez Ferring Inc., 1982.
17. Coyne KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, Thompson CL, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int.* 2003;92:948-54.
18. Daneshgari et al. Treatment of nocturia increases QoL. ICS/IUGA 2010. Extrait.
19. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration to healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Feb;38(2):177-82.
20. Fjellestad-Paulsen A, Lundin S. Metabolism of vasopressin, oxytocin and their analogues Mpal, D-arg8-vasopressin DDAVP and Mpal, D-TyrEt2, Thr4, Orn8-oxytocin antocin in human kidney and liver homogenates. *Regul Pept.* 1996 Nov 14;67(1):27-32.
21. Green, O.P., Heaps, C.J. *DDAVP Toxicity to Rats by Repeated Oral Administration for 26 Weeks.* Données internes chez Ferring Inc., 1986.
22. Ikegami et al. 1986. Clinical Report. Données internes chez Ferring Inc.
23. Joel.G Ray, DDAVP Use during Pregnancy: An analysis of its safety for mother and child, CME Review 1998
24. Johnson TM, Miller M, Pillion DJ, Ouslander JG. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding. *J Urol.* 2003;170:480-4.

25. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Sub-committee of the Internal Continence Society. *Neurourol. Urodynam.* 2002, 21:179-183.
26. Kobelt G, Borgström F, Mattiasson A. Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. *BJU Int.* 2003;91:190-5.
27. Manabe K, Matsui T, Yamaya M, Sato-Nakagawa T, Okamura N, Arai H, et al. Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology.* 2000;46:318-22.
28. Matthiesen TB, Rittig S, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary track symptoms. *J Urol.*
29. Mock LL, Parmelee PA, Kutner N, Scott J, Johnson TM 2nd. Content validation of symptom-specific nocturia quality-of-life instrument developed in men: issues expressed by women, as well as men. *Urology.* 2008;72(4):736-42.
30. Moon DG, Jin MH, Lee JG, Kim JJ, Kim MG, Cha DR. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. *BJU Int.* 2004;94:571-5.
31. Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol.* 2006;176:660-4.
32. Norgaard JP, Holm-Larsen T, Wagg A, Rosen RC, Bosch JLH, Ancoli-Israel S, et al. Desmopressin in Nocturia. A Report on the Epidemiology of Nocturia and its Effect on Health-related Quality of Life. An Expert-panel Consensus Report. 01 April 2009.
33. Monographie de produit : DDAVP Melt, 5 mai 2009
34. Monographie de produit : Comprimés MINIRIN 24 février 2006
35. Rembratt A, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia: an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(2):105.9.
36. Shindel A, Tobin G, Klutke C. Hyponatremia associated with desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria. *Urology* 2002;60: 344.
37. Stewart RB, Moore MT, May FE, Marks RG, Hale WE. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly. *J. Am Geriatr. Soc.* 1992; 40:1217-20.

38. Trigg DE et al. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
39. Tucker ML. Desamino D-arginine vasopressin. Teratogenicity studying the rabbit. *Données internes*.
40. Vavra, L., Machova, A., Cort, J.H. *Official Translation of the Pharmacological and Toxicological Report on DDAVP for the Ministry of Health*. Prague, Czechoslovakia, 1968.
41. Vilhardt H, Lundin S, Falch J. Plasma kinetics of DDAVP in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986 May; 58(5):379-81.
42. Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. *Drug Invest*. 1990;2 (suppl 5):28.
43. Vinge E, Hansson H, Körner V, Cappi S, Bengtsson B. Transfer of desmopressin into human breast milk. Protocol 45A05/118. 22 May 1994.
44. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol*. 2000; 163:5-12
45. Yu HJ, Chen FY, Huang PC, Chen TH, Chie WC, Liu CY. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. *Urology*. 2006 Apr;67(4):713-8.
46. Zhang X, Zhang J, Chen J, Zhang C, Li Q, Xu T, Wang X. Prevalence and risk factors of nocturia and nocturia-related quality of life in the Chinese population. *Urol Int*. 2011;86(2):173-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PR[®] NOCDURNA[®]

Comprimés de desmopressine à désintégration orale

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

SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

On utilise NOCDURNA pour traiter les adultes qui se lèvent jusqu'à quatre fois pendant la nuit pour uriner.

Les effets de ce médicament :

NOCDURNA contient de la desmopressine. Il agit en faisant retenir plus d'eau par les reins qui produisent ainsi moins d'urine.

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

NE PRENEZ PAS NOCDURNA si vous :

- êtes allergique à l'acétate de desmopressine ou à n'importe lequel des ingrédients des comprimés de NOCDURNA
- avez maintenant ou si avez déjà eu une réduction de vos taux de sodium sanguins (hyponatrémie)
- êtes atteint d'une réduction modérée ou importante de votre fonction rénale
- avez des problèmes cardiaques comme une insuffisance cardiaque ou d'autres affections nécessitant un traitement avec des diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)

- êtes atteint d'une affection appelée polyurodipsie psychogène (le fait de boire trop d'eau)
- êtes atteint ou si vous êtes possiblement atteint du syndrome d'antidiurèse inappropriée, caractérisé par la production excessive de l'hormone antidiurétique par votre organisme. Ce syndrome peut provoquer une rétention de quantités trop grandes d'eau dans votre corps et une baisse excessive du taux de sodium
- un problème de coagulation comme la maladie de von Willebrand de Type II B ou plaquettaire (pseudo).
- une affection susceptible de modifier le taux de sodium sanguin comme la nausée, les vomissements, les désordres de l'alimentation (la boulimie ou l'anorexie nerveuse), la diarrhée, les problèmes des glandes surrénales (par ex. la maladie d'Addison) ou certains problèmes rénaux (les néphropathies qui provoquent une perte de sels)

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux est l'acétate de desmopressine.

Les ingrédients non médicamenteux sont

Les ingrédients non médicamenteux sont la gélatine, le mannitol et l'acide citrique.

Les formes posologiques sont :

NOCDURNA 25 µg est un comprimé à désintégration orale, blanc et rond portant l'inscription « 25 » sur un côté.

NOCDURNA 50 µg est un comprimé à désintégration orale, blanc, rond portant l'inscription « 50 » sur un côté.

NOCDURNA est présenté dans une plaquette alvéolée et chaque boîte contient 30 comprimés.

La trousse d'initiation NOCDURNA pour les hommes de plus de 65 ans est présentée dans une plaquette alvéolée contenant 4 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

NOCDURNA peut amener le corps à retenir trop d'eau, ce qui provoque la baisse des taux de sodium (hyponatrémie). L'hyponatrémie est une affection importante qui, en l'absence de traitement, peut causer le décès. Si vous ressentez des symptômes comme des maux de tête inusités, le passage d'urine foncée ou de peu d'urine, de la nausée, des vomissements, de la fatigue ou de la faiblesse, de la somnolence, une prise de poids inexplicable ou des crampes musculaires, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Pour prévenir l'hyponatrémie, vous devez réduire au maximum votre ingestion de liquides au cours de l'heure qui précède la prise de NOCDURNA jusqu'à 8 heures après la prise de NOCDURNA.

AVANT d'utiliser NOCDURNA consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- être atteint d'hyponatrémie (baisse du taux sanguin de sodium) ou si vous avez déjà été atteint de ce désordre électrolytique
- avez constamment soif ou si vous avez l'habitude de boire de grandes quantités d'eau ou d'autres liquides
- avez la fièvre, la grippe, une infection ou de la diarrhée susceptible de modifier la quantité de liquide et de sels (électrolytes) dans votre corps
- êtes atteint d'une maladie cardiaque ou d'hypertension artérielle
- avez des problèmes rénaux
- êtes atteint de fibrose kystique
- avez une obstruction ou d'autres problèmes de la vessie
- êtes enceinte ou si vous comptez le devenir
- allaitez
- êtes atteint d'une affection qui nécessite un traitement avec un diurétique (médicament pour éliminer l'eau)

Votre médecin vous demandera de subir une analyse sanguine pour connaître la concentration

de sodium **avant que vous ne commenciez à prendre NOCDURNA**, et les hommes de 65 ans et plus qui prennent 50 µg de NOCDURNA doivent faire mesurer leur taux de sodium sanguin **entre le 4^e et le 8^e jour qui suivent le début de la prise de NOCDURNA et un mois après celui-ci**. Ces analyses sanguines visent à assurer votre sécurité.

L'utilisation des comprimés NOCDURNA n'a pas été étudiée chez les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin ou votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez, notamment ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance et les produits de santé naturels. Dites-leur en particulier si vous prenez des médicaments susceptibles d'augmenter la possibilité d'accumulation de liquides et de réduction de la quantité de sels (électrolytes) dans votre organisme comme les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib (Celebrex).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre NOCDURNA conformément aux directives de votre médecin.

Dose habituelle pour les adultes :

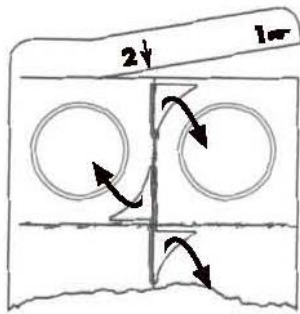
Femmes : 25 µg une fois par jour au coucher.
Hommes : 50 µg une fois par jour au coucher

Vous devez limiter votre ingestion d'eau et d'autres liquides, en particulier 1 heure avant la prise de NOCDURNA jusqu'à au moins 8 heures après la prise de NOCDURNA.

Comment prendre NOCDURNA?

NOCDURNA doit être placé sous la langue une heure avant le coucher. Le comprimé se désintègre instantanément sans qu'il soit nécessaire de prendre de l'eau.

1. Assurez-vous d'avoir les mains sèches.
2. Retirez complètement l'extrémité d'une plaquette alvéolée en découpant le long des perforations, à partir du coin où figure le dessin d'une main.
3. Retirez maintenant une alvéole de la plaquette en découpant le long des perforations.
4. Enlevez le papier d'aluminium sur chaque alvéole, en commençant par le coin où est imprimée une flèche et en détachant le papier d'aluminium vers la flèche. **N'expulsez pas le comprimé à travers le papier d'aluminium.**



5. Retirez minutieusement un comprimé NOCDURNA hors de son alvéole. Placez le comprimé NOCDURNA sous votre langue et laissez-le se dissoudre. **Ne mâchez pas et n'avalez pas le comprimé.**

Dose oubliée :

Si vous omettez de prendre une dose au coucher, ne la prenez pas à un autre moment de la journée et prenez votre dose suivante au coucher le jour suivant. Ne prenez pas deux (2) doses le même soir. Ne tentez pas de pallier pour une dose oubliée au coucher par la prise d'un comprimé à un autre moment.

Surdose :

Ne prenez pas plus de médicaments que la dose prescrite pour vous. En cas de surdose de médicament, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le service d'urgence de l'hôpital ou du centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires fréquents : hyponatrémie, sécheresse de la bouche, diarrhée et maux de tête.

L'hyponatrémie est un effet secondaire important. Parmi ses manifestations précoces, on retrouve les symptômes suivants : mal de tête particulièrement intense ou prolongé, confusion, gain de poids inexplicable, nausée et vomissements, perte d'appétit, agitation ou irritabilité, faiblesse ou fatigue, somnolence et crampes musculaires. L'hyponatrémie peut devenir un problème grave et provoquer des convulsions et le décès. Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre ce médicament. Communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près de vous.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptômes / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	hyponatrémie (faible taux de sodium sérique)		T	T
	Sécheresse de la bouche	T		
	Maux de tête	T		
	Diarrhée	T		

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

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI
CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Parmi les effets secondaires possibles de NOCDURNA, on retrouve :

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température de 25 °C ; écarts permis de 15 à 30 °C. Conservez dans l'emballage original pour protéger le médicament contre l'humidité et la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour établir un suivi de l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme de vigilance recueille des renseignements sur les effets indésirables graves et inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir subi une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez aviser le Programme Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance . Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec, Ferring Inc., au : 1-866-384-1314.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.



Dernière révision : 3 septembre 2014