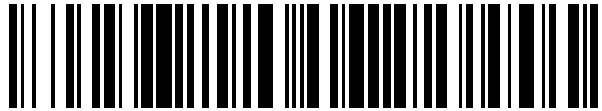


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 465**

51 Int. Cl.:

A61K 38/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09751584 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2296686**

54 Título: **Desmopresina bucodispersable para aumentar el periodo inicial del sueño no alterado por nocturia**

30 Prioridad:

21.05.2008 US 55120 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.05.2014

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp , NL**

72 Inventor/es:

**KLEIN, BJARKE, MIRNER;
NORGAARD, JENS, PETER y
SHUMEL, BRAD**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 462 465 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Desmopresina bucodispersable para aumentar el periodo inicial del sueño no alterado por nocturia

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU nº 61/055.120, presentada el 21 de mayo de 2008.

5 Solo últimamente se ha reconocido a la nocturia como una entidad clínica por propio derecho en contraposición con uno de los muchos síntomas comprendidos por diversas afecciones del tracto urinario inferior. Se define actualmente por la Sociedad Internacional de Continencia (SIC) como la dolencia de que el individuo tenga que despertarse por la noche una o más veces para evacuar. Esto se aplica a cualquier número de evacuaciones en cualquier momento durante la noche a condición de que la persona esté despierta antes de evacuar (1). En general, el término nocturia hace referencia a la micción nocturna, especialmente cuando es excesiva. Se hace referencia también como "nicturia".

Existen tres amplias categorías de fisiopatologías que dan cuenta de la nocturia: poliuria global, problemas de almacenamiento en la vejiga y poliuria nocturna (2).

15 La poliuria global se define como una generación de orina > 40 ml/kg de peso corporal durante un periodo de 24 horas. Las causas de la poliuria incluyen diabetes sacarina, diabetes insípida y trastornos de la sed primarios.

Los problemas de almacenamiento en vejiga se caracterizan por evacuaciones frecuentes con pequeños volúmenes de orina. Las causas de los problemas de almacenamiento en vejiga incluyen hiperactividad detrusora (neurogénica y no neurogénica), hipersensibilidad de vejiga, obstrucción de la salida de la vejiga, patología primaria de la vejiga tal como cistitis, cálculos y neoplasia y envejecimiento urogenital. Un patrón de frecuentes despertares y evacuaciones es también característico de un trastorno primario del sueño que debería ser parte del diagnóstico diferencial en la evaluación de un paciente con nocturia.

20 La poliuria nocturna se define como la producción de un volumen anómalamente grande de orina durante el sueño. Los adultos jóvenes sanos de 21-35 años de edad excretan aproximadamente un 14 ± 4 % de la orina total entre las 11 p.m. y las 7 a.m., mientras que las personas mayores excretan una media de 34 ± 15 %. (3-4) La SIC define actualmente poliuria nocturna como un volumen de orina nocturna mayor de 20-30 % del volumen de orina total de 24 horas, dependiendo de la edad y en ausencia de poliuria (5).

30 La poliuria nocturna puede ser consecuencia de afecciones sistémicas tales como insuficiencia cardiaca congestiva, edema periférico debido a estasis venosa o linfoestasis, insuficiencia renal o hepática, patrones de estilo de vida tales como excesivas bebidas nocturnas y apnea del sueño obstructiva. Varios estudios sugieren que algunos individuos con nocturia pueden tener una pérdida del ritmo circadiano normal de la secreción de arginina vasopresina (AVP) (6-12). La AVP es la hormona responsable principal de la regulación de la producción de orina. En adultos sanos, existe una liberación diurna de AVP, apareciendo concentraciones sanguíneas máximas durante las horas de sueño (13). La atenuación de la fase nocturna de la secreción de AVP en sujetos con nocturia proporcionaría una explicación fisiológica plausible de la producción de orina nocturna aumentada. Sin embargo, no todos los pacientes con nocturia carecen de variación de la AVP circadiana, y no todos los pacientes que carecen de variación de la AVP circadiana tienen nocturia (14). Existen múltiples cambios fisiológicos en los mecanismos que gobiernan la regulación de agua y sodio que pueden alterar el ritmo diurno de la secreción de orina. Estos incluyen descensos relacionados con la edad de la capacidad concentradora renal y de las concentraciones plasmáticas de renina (15).

40 Las estimaciones de la prevalencia de nocturia varían ampliamente dependiendo de la definición usada, del procedimiento analítico empleado y de la población y región encuestada (16-28). A pesar de estas limitaciones, la bibliografía indica enérgicamente que la nocturia es una afección común y molesta en hombres y mujeres que aumenta tanto en prevalencia como en gravedad con la edad.

45 Una amplia encuesta reciente, que implica a más de 19.000 hombres y mujeres de 18 años y más en 5 países (Canadá, Alemania, Italia, Suecia y el Reino Unido) y que utiliza la definición de la SIC de nocturia (una o más veces por noche), ha mostrado que la nocturia era el síntoma del tracto urinario inferior más prevalente, reseñado por un 48,6 % de los hombres y un 54,5 % de las mujeres, y aumentaba de 34-44 % en individuos de menos de 39 años a más de 70 % en aquellos de 60 años o más. Incluso con el umbral mayor de dos o más evacuaciones por noche, la prevalencia de nocturia de 21-24 % superaba la de cualquier otro síntoma del tracto urinario inferior (29).

50 Los adultos ancianos citan a menudo la nocturia como uno de los síntomas del tracto urinario inferior más molestos. En una encuesta extrahospitalaria de 423 hombres de al menos 40 años en el RU, 58 (14 %) reseñaron nocturia al menos dos veces por noche. Y un 67 % de estos reseñó que era "al menos un poco problemático", el segundo síntoma más molesto después de la frecuencia de al menos 9 veces al día (92 %) y más molesto incluso que la incontinencia nocturna (60 %) (30). Una encuesta extrahospitalaria realizada en EE.UU. que incluía 720 sujetos con nocturia mostró que tan poco como una evacuación por noche no era solo molesto, sino que afectaba negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud y el sueño. Para encuestados con nocturia ≥ 2 veces por noche, el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud era similar al de la diabetes de tipo 2 y mayor

que el de la hipertensión (31).

5 El efecto más pernicioso de la nocturia no es la evacuación excesiva *per se*, sino su impacto sobre la calidad del sueño y el posterior funcionamiento diario como consecuencia de una interrupción del sueño. Existe una relación bien establecida entre nocturia y calidad del sueño. Una encuesta extrahospitalaria holandesa de 1485 personas de al menos 50 años reseñó que un 25,3 % reseñaba mantenimiento del sueño alterado, para el que la nocturia era la causa más frecuente (67,5 %) (32).

Asplund y Aberg investigaron la relación entre sueño y nocturia en una muestra de 3000 mujeres y encontraron que el sueño se deterioraba asociado a una evacuación nocturna aumentada. Las mujeres con 3 o más evacuaciones por noche reseñaron cuatro veces más que les faltaba sueño y padecían somnolencia diurna (33).

10 Un sueño insuficiente y la fatiga diurna se han ligado a depresión, alteración del ánimo y calidad de vida reducida (34-36). Una encuesta extrahospitalaria sueca de 203 individuos trabajadores con nocturia y 80 controles seleccionados aleatoriamente mostró que el grupo con nocturia tenía niveles significativamente menores de vitalidad y mayores deficiencias en el trabajo y la actividad como consecuencia de la privación de sueño (37).

15 La nocturia está también asociada a una incidencia aumentada de caídas durante las horas nocturnas (38). Las caídas son un problema sanitario importante entre los ancianos y son la causa principal de lesiones en este grupo de edad (39). En un estudio que evaluaba el riesgo de caídas en pacientes ambulatorios de al menos 65 años con nocturia, el cociente de posibilidades para caídas aumentó de 1,46 para sujetos con un evento de nocturia a 2,15 para sujetos que reseñaban más de tres eventos de nocturia por noche (40).

20 La vasopresina es el determinante fisiológico primario de la excreción de agua libre. Aumenta la permeabilidad al agua de la membrana luminal de los conductos colectores corticales y medulares renales, promoviendo así la reabsorción de agua libre y la reducción de la producción de orina. Como la nocturia es la consecuencia clínica de un exceso de producción de orina nocturna respecto a la capacidad de la vejiga, la reducción del volumen de orina nocturna daría lógicamente como resultado menos episodios de evacuación nocturna.

25 La desmopresina es un análogo sintético de la hormona 8-arginina vasopresina de origen natural, con modificaciones que incluyen la desaminación de la 1-cisteína y la sustitución de L-arginina en posición 8 por D-arginina. La desmopresina exhibe un efecto antidiurético elevado y específico como se da a conocer en la patente de EE.UU. nº 3.497.491. La molécula resultante tiene una relación de antidiurética a vasopresora 3000 veces mayor que la vasopresina y una mayor duración de la acción (41).

30 Debido a la naturaleza molesta y a los variados síntomas asociados a la nocturia, estaba asegurada una investigación adicional de la desmopresina. Esas investigaciones examinaron la eficacia y seguridad de la desmopresina en amplias poblaciones. El resultado fue un efecto sorprendente del género, edad y dosis de desmopresina.

SUMARIO

35 La presente divulgación está dirigida al efecto del género, edad y dosis de desmopresina sobre la reducción de las evacuaciones nocturnas, aumentando el periodo inicial de sueño no alterado y/o reduciendo el volumen de orina nocturna.

40 En aún otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición para uso en la reducción del volumen de orina nocturna en un paciente femenino necesitado de ello, que comprende: administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de desmopresina de 10 µg o 25 µg, en la que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.

45 En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona una composición para uso en la reducción del volumen de orina nocturna en un paciente femenino de más de 65 años necesitado de ello, que comprende: administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de desmopresina de 25 µg, en la que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra gráficamente el cambio semanal desde el valor de referencia del número medio de evacuaciones nocturnas junto con los correspondientes valores de p.

50 La Figura 2 ilustra gráficamente el cambio medio observado y predicho de evacuaciones nocturnas por género y dosis.

La Figura 3 ilustra gráficamente la reducción del volumen de orina total y nocturna para los grupos de placebo, 10 µg, 25 µg, 50 µg y 100 µg.

La Figura 4 ilustra gráficamente el cambio medio observado y predicho de orina nocturna por género y dosis.

DESCRIPCIÓN

5 Se describen con más detalle a continuación aspectos particulares de la divulgación. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se aclaran en la presente memoria se pretende que representen el significado en la presente divulgación. La bibliografía de patentes y científica a que se hace referencia y se refiere anteriormente se incorpora por la presente como referencia. Los términos y definiciones proporcionados en la presente memoria prevalecen en caso de conflicto con términos y/o definiciones incorporados como referencia.

Términos y definiciones

Las formas singulares "un," "una" y "el/la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto dicte otra cosa.

10 Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan que es casi el mismo que el número o valor referido. Como se usan en la presente memoria, debería entenderse en general que los términos “aproximadamente” y “alrededor de” abarcan $\pm 10\%$ de una cantidad, frecuencia o valor especificado. Con respecto a valores específicos, debería entenderse que los valores específicos descritos en la presente memoria para poblaciones de sujetos (por ejemplo, el sujeto del ensayo clínico descrito) representan valores medianos, a menos que se indique otra cosa
15 como, por ejemplo, valores medios. Por consiguiente, los aspectos de la presente divulgación que requieran un valor particular en un sujeto se apoyan sustancialmente en la presente memoria por datos de población en que se valora que el valor relevante sea una delimitación significativa de la población objeto.

Como se usa en la presente memoria, el término “periodo del primer sueño” hace referencia al tiempo transcurrido desde acostarse a la primera evacuación o despertar matutino.

20 El término “hiponatremia” como se usa en la presente memoria hace referencia a un valor de sodio sérico por debajo del límite inferior del intervalo de referencia normal, por ejemplo, un valor de sodio sérico <130 mmol/l.

El término “enuresis nocturna” como se usa en la presente memoria hace referencia a una afección en que una persona que tiene control de vejiga despierto orina cuando está dormido.

25 Como se usa en la presente memoria, el término “poliuria nocturna” hace referencia a una generación de orina nocturna aumentada. Por ejemplo, la relación de volumen de orina nocturna frente al volumen de orina de 24 horas es mayor o igual al 33 %.

Como se usa en la presente memoria, el término “orina nocturna” hace referencia al volumen de orina total desde los 5 minutos después de acostarse al despertar matutino, incluyendo la primera evacuación hasta los 30 minutos de levantarse.

30 El término “evacuación nocturna” como se usa en la presente memoria hace referencia a una evacuación que ocurre desde los 5 minutos después de acostarse hasta el despertar matutino con la intención de levantarse.

El término “nocturia” hace referencia a la dolencia de que el individuo tenga que despertarse durante la noche una o más veces para evacuar.

35 El término “vejiga hiperactiva” como se usa en la presente memoria hace referencia a urgencia miccional, con o sin incontinencia imperiosa, acompañado habitualmente de frecuencia y nocturia.

El término “polidipsia” como se usa en la presente memoria hace referencia a un consumo excesivo de fluidos.

El término “osmolalidad urinaria” como se usa en la presente memoria hace referencia a la concentración de electrolitos en la orina.

40 El término “uroflometría” como se usa en la presente memoria hace referencia a una medida de la tasa de orina expulsada de la vejiga durante el vaciado de vejiga. El caudal se mide como ml/s vaciados.

Los términos “administrar”, “administración” o “administrando” como se usan en la presente memoria hacen referencia a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir por un profesional de la salud o su agente autorizado o bajo su dirección desmopresina, y (2) disponer en, tomar o consumir desmopresina por el paciente o persona misma.

Lista de abreviaturas

Abreviaturas Significado de las abreviaturas en el documento

AA Acontecimiento adverso

IdT Intención de tratar

UOC	Última observación considerada
DME	Dosis mínima eficaz
CO	Casos observados
PP	Por protocolo
DE	Desviación estándar
AAG	Acontecimiento adverso grave
NQoL	Cuestionario de calidad de vida por nocturia
PSQI	Índice de calidad del sueño de Pittsburgh
FC	Formulario corto
µg	Microgramo
WebEZ	Sistema de aleatorización de pacientes centralizado basado en internet

Formulación fundida

Los comprimidos de desmopresina fundida contienen acetato de desmopresina en una presentación liofilizada formulada con gelatina de pescado, manitol y ácido cítrico. El liofilizado oral resultante se disgrega instantáneamente en la boca sin necesidad de agua. Se describe una forma de dosificación farmacéutica bucodispersable de desmopresina con buena biodisponibilidad en la solicitud de patente de EE.UU. n° 10/513.437 (pub. de EE.UU. n° 2005/0232997 A1), cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria en su totalidad. La forma de dosificación fundida se proporciona preferiblemente como la sal acetato de desmopresina. La dosificación de desmopresina puede expresarse como base libre, aunque la desmopresina se suministre realmente como la sal acetato. Excepto cuando se indica otra cosa, las dosis utilizadas en los presentes procedimientos corresponden a la base libre de desmopresina aunque la forma de dosificación sea acetato de desmopresina. Por lo tanto, la dosis de 100 µg de desmopresina descrita en la presente memoria es de 100 µg de base libre de desmopresina, que corresponde a un valor de peso proporcionalmente mayor del acetato de desmopresina (aproximadamente 112,4 µg de acetato de desmopresina para una preparación de desmopresina fundida que es un 89 % p/p de base libre de desmopresina y para el resto de 11 % p/p es acetato, agua e impurezas). De forma similar, todas las dosificaciones de 50, 25 y 10 µg representan los pesos de base libre de desmopresina, siendo los correspondientes pesos de acetato de desmopresina proporcionalmente mayores. Por consiguiente, 0,1 mg de acetato de desmopresina son equivalentes a alrededor de 89 µg de base libre de desmopresina.

Se investigó la biodisponibilidad relativa entre las formulaciones de comprimido y fundida en un estudio cruzado aleatorizado abierto en que se administraron a 28 sujetos sanos 240 µg de fundido y 0,4 mg de comprimido (procurados como 2 comprimidos x 0,2 mg) separados por 7 días. AUC, C_{máx}, T_{máx} y t_{1/2} fueron similares, indicando que 0,1 mg de comprimido dan como resultado una exposición similar a 60 µg de fundido (equivalente a 67 µg de acetato de desmopresina).

EJEMPLO: Estudio clínico

Objetivos

Los objetivos primarios de la parte I de este estudio (eficacia a los 28 días) eran: (1) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación fundida de desmopresina frente a placebo en la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas en una amplia población de pacientes adultos con nocturia después de 28 días de tratamiento; (2) demostrar la superioridad de una o más dosis de la formulación fundida de desmopresina frente a placebo en la provisión de sujetos con >33 % de reducción de los valores de referencia del número medio de evacuaciones nocturnas después de 28 días de tratamiento y (3) la seguridad del tratamiento.

Los objetivos primarios de la parte II de este estudio (estudio de extensión) eran: (1) demostrar la durabilidad del efecto conseguido en la parte I de una o más dosis de desmopresina fundida y (2) la seguridad del tratamiento.

El objetivo secundario de ambas partes I y II era comparar el efecto de varias dosis de desmopresina fundida frente a placebo sobre la alteración del sueño y la calidad de vida.

Diseño de estudio global

Este era un estudio multicéntrico en grupos paralelos controlado por placebo con doble anonimato aleatorizado en dos partes (parte I y II) para investigar la eficacia y seguridad de 4 dosis de formulación de disolución rápida ("fundida") de desmopresina para el tratamiento de nocturia en adultos. Se administraron todos los tratamientos por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de acostarse; se instruyó a los sujetos a limitar su toma

de fluidos antes de la autoadministración del fármaco. En la parte I, se asignaron aleatoriamente los sujetos a 1 de 5 grupos de tratamiento: placebo o 10, 25, 50 o 100 µg de desmopresina fundida. Se estratificó la aleatorización por edades (<65, ≥65 años) y por la ausencia/presencia de poliuria nocturna, definida como una relación de volumen de orina nocturna/volumen de orina de 24 horas ≥ 33 %. Para conseguir el número deseado de sujetos en cada estrato, pudo detenerse la incorporación de sujetos a un estrato particular (edad y/o presencia/ausencia de poliuria nocturna). Si esto era necesario, tenía que informarse a todos los sitios de investigación por escrito al menos una semana por adelantado para detener el cribado de la población de sujetos.

Se planeó incorporar un total de 750 sujetos, con aproximadamente 150 sujetos por grupo de tratamiento. Se realizó la parte I de este estudio en 7 consultas. Se dio el cribado (consulta 1) al cabo de 21 días de la dosificación (día 2, consulta 2); los sujetos volvieron para consultas de seguimiento los días 4, 8, 15, 22 y 28 (final de la parte I). La duración del tratamiento en la parte I era de 28 días.

Inmediatamente después de completar la parte I del estudio, todos los sujetos en tratamiento activo continuaron a la parte II con el mismo tratamiento durante aproximadamente 1 a 6 meses. Los sujetos asignados a placebo en la parte I se asignaron aleatoriamente a 1 de los 4 tratamientos activos en la parte II. Para asegurar que el estudio siguiera con anonimato completo durante toda la extensión de ambas partes I y II, se predeterminó la realeatorización de los sujetos asignados a placebo después de 4 semanas de tratamiento en el momento de la aleatorización inicial.

Los sujetos empezaron la parte II en la consulta final de la parte I (día 28) y volvieron para consultas de seguimiento los días 4, 8, 15, 29 y cada 4 semanas después de ello hasta cerrar la base de datos para la parte I y quitar el anonimato a los grupos de tratamiento. La duración de tratamiento total para cada sujeto dependía de cuándo se aleatorizó ese sujeto en la parte I, y se estimó que era un mínimo de 4 semanas y un máximo de 6 meses. Tras la terminación de la parte II del estudio, se les dio a los sujetos la opción de participar en un estudio abierto con una duración de tratamiento total esperada (estudio de extensión con anonimato y abierto) de al menos 12 meses. Puesto que la parte II era un estudio de extensión, la descripción y datos restantes presentados en la presente memoria para el estudio clínico se centran solo en la parte I.

Selección de las dosis en estudio

Un programa clínico previo que investigaba la eficacia y seguridad de una formulación en comprimido de desmopresina para nocturia utilizó dosis de 100, 200 y 400 µg. Las 3 dosis demostraron un claro efecto sobre la farmacodinámica y los criterios de valoración clínica. Aunque el uso de un esquema de titulación de dosis limita la interpretación de la respuesta a la dosis, las dosis mayores de 100 µg ofrecieron solo una mejora marginal de eficacia.

Se investigó la relación de dosis entre las formulaciones de comprimido y fundida en un estudio cruzado aleatorizado abierto en que se administraron a 28 sujetos sanos 240 µg de fundido y 400 µg de comprimido (procurado como 2 comprimidos x 200 µg) separados por 7 días. AUC, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$ eran similares, indicando que 100 µg de comprimido proporcionan una exposición similar a 60 µg de fundido.

El presente estudio investigó niveles de dosis sustancialmente menores que los usados en el estudio de comprimidos. Aunque no hay datos con la formulación fundida en la población diana para guiar la selección de dosis para dosis menores de 100 µg de comprimido/60 µg de fundido, se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) en sujetos sanos administrados con agua y niños administrados con agua de 6 a 12 años con enuresis nocturna. Basándose en los datos de estos dos estudios, se ha desarrollado un modelo que simula la PK y PD. Si la actividad antidiurética se define en términos de duración de una osmolalidad urinaria mayor de 200 mOsm/kg, el modelo indica que una dosis de 10 µg de fundido puede ser potencialmente subterapéutica y que dosis de 25 a 100 µg deberían proporcionar de 2,75 a 8,5 horas de actividad antidiurética.

Selección de la población de estudio: criterios de inclusión

Los sujetos que satisfacían los siguiente criterios de inclusión eran elegibles para el estudio: proporcionar un consentimiento informado por escrito antes de la práctica de cualquier actividad relacionada con el estudio, definida como cualquier procedimiento que no se habría practicado durante la gestión normal del sujeto, y ser un sujeto masculino o femenino de al menos 18 años, con una media de ≥ 2 evacuaciones nocturnas por noche determinadas mediante un gráfico de frecuencia-volumen de 3 días durante el periodo de cribado.

Criterios de exclusión

La presencia de cualquiera de los siguientes excluía a un sujeto de la incorporación al estudio:

Afecciones del tracto genitourinario

Hombres:

Sospecha clínica de obstrucción de la salida de la vejiga y/o flujo de orina <5 ml/s. Si el historial médico y/o examen

físico sugerían obstrucción de la salida de la vejiga, se efectuó una uroflujometría para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento quirúrgico, incluyendo tratamientos ablativos transuretrales, por obstrucción de la salida de la vejiga/hiperplasia prostática benigna (HPB) efectuado durante los últimos 6 meses.

Mujeres:

- 5 Embarazo; las mujeres en edad reproductiva tenían que documentar que estaban usando un procedimiento fiable de anticoncepción.

Uso de pesarios para prolapso pélvico.

Presencia de masas pélvicas no explicadas.

Hombres y mujeres:

- 10 Sospecha clínica de retención de orina y/o volumen residual postevacuación >150 ml; si el historial médico y/o examen físico sugerían retención de orina, tenía que efectuarse un ultrasonido de vejiga o cateterización para confirmar el diagnóstico.

Malignidades urológicas actuales o pasadas (por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de próstata).

Evidencia clínica de patología del tracto genitourinario actual que podría interferir con la evacuación.

- 15 Historial de actividad detrusora neurogénica (anteriormente conocida como hiperreflexia detrusora).

Afecciones médicas sistémicas

Sospecha o evidencia de insuficiencia cardíaca.

Hipertensión incontrolada.

Diabetes sacarina incontrolada.

- 20 Insuficiencia renal; la creatinina sérica tenía que estar dentro de los límites normales y la velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) tenía que ser ≥ 60 ml/min.

Enfermedad hepática y/o biliar; la aspartato transaminasa (AST) y/o alanina transaminasa (ALT) no tenían que ser > 2 x límite superior de la normalidad (LSN) y la bilirrubina total no tenía que ser > 1,5 mg/dl.

- 25 Hiponatremia; el nivel de sodio sérico tenía que estar dentro de los límites normales como se definen por el patrocinador y el laboratorio central.

Diabetes insípida (generación de orina > 40 ml/kg durante 24 horas).

Síndrome de la secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA).

Polidipsia psicogénica o habitual.

Apnea del sueño obstructiva que requiera terapia.

- 30 Otros

Abuso conocido de alcohol o sustancias.

Trabajo o estilo de vida que interfieran potencialmente con un sueño nocturno regular (por ejemplo, trabajadores por turnos).

Tratamiento previo con desmopresina por nocturia.

- 35 Cualquier otra afección médica, anomalía analítica, afección psiquiátrica, incapacidad mental o barrera de lenguaje que, a juicio del investigador, vuelva al sujeto inadecuado para un ensayo clínico o cause una participación deficiente del sujeto en el estudio.

El uso de diuréticos del asa (furosemida, torsemida, ácido etacrínico). Se permitían otras clases de diuréticos (tiazidas, triamtereno, clortalidona, amilorida, indapamida) como monoterapia o terapia de combinación. Se animó a los sujetos que usan un diurético a tomarlo por la mañana, si era médicamente factible.

- 40

El uso de cualquier otro fármaco de investigación en los 30 días de cribado.

Criterios de abandono

Cualquier sujeto con un valor de sodio sérico de 125 mmol/l o menos en cualquier punto durante el estudio tenía que retirarse inmediatamente y evaluarse y tratarse adicionalmente según fuera necesario.

5 Los sujetos tenían el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón sin proporcionar justificación. Sin embargo, el investigador tenía que tomar las medidas apropiadas para asegurar que la retirada se lograba de manera segura. Un sujeto podía abandonar también a discreción del investigador o patrocinador debido a problemas de seguridad o si se juzgaba que no cumplía los procedimientos del estudio en una medida que podría afectar a los resultados del estudio. El investigador y el patrocinador tenían que ponerse de acuerdo con el abandono del sujeto antes de la retirada, y tenían que evitarse retiradas innecesarias de los sujetos.

10 En los sujetos que abandonaban el estudio, tenía que programarse una valoración de final de estudio (FdE) lo antes posible después de tomar la decisión de retirada del sujeto. Para cualquier abandono, el investigador tenía que obtener todos los datos requeridos y documentar la fecha de retirada prematura y la razón principal en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Si la razón para la retirada era un acontecimiento adverso (AA), el acontecimiento específico o anomalía analítica tenía que registrarse en el CRDe. El investigador tenía que hacer un esfuerzo concienzudo para documentar el resultado. Los sujetos que abandonaban no se reemplazaban.

15 **Tratamientos administrados**

Se administró el fármaco de estudio en forma de un comprimido disgregable oralmente de desmopresina (desmopresina fundida) o placebo.

20 Se asignaron aleatoriamente los sujetos a 1 de los 5 grupos de tratamiento de dosis fija de la parte I: placebo o 10, 25, 50 o 100 µg de desmopresina fundida. Se administraron todos los tratamientos por vía oral una vez por noche aproximadamente 1 hora antes de acostarse. Se instruyó a los pacientes a poner el comprimido bajo la lengua sin agua. Se proporcionó a los sujetos suficiente fármaco de estudio para la duración de la parte I.

Criterios de valoración del estudio

25 Los criterios de valoración primarios para valoración de la eficacia eran: (1) cambio del número medio de evacuaciones nocturnas desde la evaluación del valor de referencia a la consulta final (día 28) y (2) proporción de sujetos con >33 % de reducción en el número medio de evacuaciones nocturnas desde el valor de referencia a la consulta final (día 28). No se proporcionan en la presente memoria una descripción adicional ni los datos correspondientes dirigidos al segundo criterio de valoración primaria (concretamente, la porción de sujetos con >33 % de reducción del número medio de evacuaciones nocturnas).

30 Los criterios de valoración secundarios de la eficacia eran: (1) durabilidad del efecto conseguido en la parte I; (2) cambio del periodo inicial de sueño no alterado, definido como el tiempo transcurrido en minutos desde acostarse con intención de dormir al momento de despertar para la primera evacuación nocturna y (3) cambio de la duración del tiempo de sueño total. Se recogieron criterios de valoración secundarios adicionales, por ejemplo, cambio en la calidad de vida específica por nocturia como se valora por las puntuaciones del cuestionario modular internacional de consulta sobre incontinencia-nocturia y el cuestionario de calidad de vida por nocturia, cambio de la calidad del sueño valorado por la puntuación global del índice de calidad del sueño de Pittsburg y cambio de la calidad de vida global valorado por el formulario corto 12v2. No se proporciona en la presente memoria una descripción de los criterios de valoración secundarios de la eficacia adicionales ni de sus datos acompañantes.

35 Se valoraron también los cambios en el volumen de orina desde el valor de referencia hasta el final del día 28 y se incluyen en la presente memoria.

40 **Diagrama de flujo**

Se presentan en la tabla 1 para la parte I un diagrama de flujo del estudio que muestra las valoraciones y procedimientos de estudio realizados en cada consulta del estudio.

Tabla 1 – Diagrama de flujo del estudio para la parte I

Consulta	(cribado)	(aleatorización)	3	4	5	6	7
	1	2					(FdE) ^a
Semana	≤21 días de la consulta 2			1	2	3	4
Procedimiento		1	4	8	15±3	22±3	28±3
Consentimiento informado	X ^b						
Criterios de inclusión/exclusión	X						

(continuación)

Entrada en WebEZ para el número de ID del sujeto	X						
Historial demográfico/médico	X						
Peso corporal	X						X
Altura	X						
Examen físico	X						X
Constantes vitales (PS, pulso)	X	X	X	X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Laboratorio: química (incluyendo sodio sérico), hematología, análisis de orina	X						X
Osmolalidad urinaria ^c (exploratoria)	X						
Prueba de embarazo en orina	X						X
Uroflometría (solo en hombres) ^d	X						
Valoración del volumen residual después de evacuación ^d	X						
Entrega del diario de sueño/evacuación (3 días) ^e	X					X	
Actigrafía ^f	X					X	
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X
Revisión del diario de sueño/evacuación		X		X	X	X	X
Cuestionarios de nocturia: ICIQ-N, PSQI, NQoL, FC-12v2		X					X
Aleatorización por WebEZ		X					
Entrega del diario de evacuación (3 días) ^e			X	X	X		
Sodio sérico			X	X	X	X	
Contabilidad del fármaco de estudio			X	X	X	X	X
Entrega del fármaco de estudio para la parte II (número de kit asignado por WebEZ)							X

FdE= Final del estudio; WebEZ = sistema de aleatorización de pacientes centralizada basado en internet; PS= presión sanguínea; ICIQ-N= cuestionario internacional de consulta sobre incontinencia por nocturia; PSQI= índice de calidad del sueño de Pittsburgh; NQoL= calidad de vida por nocturia; FC-12v2= formulario corto 12, versión 2

- 5 a. Los sujetos que abandonaron tenían que completar una consulta de final de estudio lo antes posible después de abandonar el estudio.
- b. El consentimiento informado por escrito tenía que obtenerse antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- c. Recogida de la primera evacuación de orina nocturna antes de la consulta de aleatorización.
- 10 d. Se recogió la uroflometría en hombres solo si había sospecha de obstrucción; se midió el volumen de orina residual posterior usando ultrasonidos solo si había sospecha clínica de retención de orina.
- e. Se completaron los diarios de evacuación para 3 ciclos de 24 horas consecutivos; los diarios para la semanas 1, 2 y 3 requerían solo el "momento de despertar" de la evacuación nocturna.
- f. Se usó actigrafía en un subconjunto de sujetos (en 6 sitios de estudio).

15 **Disposición de los sujetos**

Se cribaron un total de 1412 sujetos para la parte I del estudio; 613 sujetos no pasaron el cribado y 799 sujetos se aleatorizaron para tratamiento. Las razones más comúnmente registradas para no pasar el cribado fueron insuficiencia renal (15 %) y no promediar ≥ 2 evacuaciones nocturnas durante el periodo de cribado de 3 días

(10 %). Un total de 710 sujetos (89 %) completaron la parte I del estudio y 89 sujetos (11 %) abandonaron prematuramente. Entre los grupos de tratamiento, abandonaron prematuramente de 6 a 16 % de los sujetos. Las razones más comunes para el abandono fueron globalmente la retirada del consentimiento (4 %), acontecimientos adversos (2 %) y pérdida del seguimiento (2 %).

5 **Conjuntos de datos analizados**

De los 799 sujetos aleatorizados en la parte I, 757 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de fármaco de estudio y tenían datos de seguimiento se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de intención de tratar (IDT). Globalmente, el 10 % de los sujetos de IDT tuvieron una infracción de protocolo importante y se excluyeron del conjunto de datos de análisis por protocolo (PP). De los 682 sujetos de PP, un 10 % no tenían datos de cribado ni de consulta final sobre el número de evacuaciones nocturnas y se excluyeron del conjunto de datos de análisis de casos observados (CO). Los 799 sujetos aleatorizados recibieron al menos 1 dosis de fármaco de estudio (desmopresina o placebo) y tenían al menos una valoración de seguridad y, por lo tanto, se incluyeron en el conjunto de datos de análisis de seguridad.

CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO DE LA EFICACIA

15 **Número de evacuaciones nocturnas**

El número medio de evacuaciones nocturnas se redujo desde el valor de referencia al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. La reducción del número medio de evacuaciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 µg (p< 0,0001) y 50 µg (p= 0,0207).

20 La tendencia de mayores reducciones del número medio de evacuaciones nocturnas al aumentar la dosis de desmopresina era evidente en sujetos estratificados por edad (<65 años, ≥65 años) y en sujetos con poliuria nocturna. Muy pocos sujetos (de 13 a 18 sujetos por grupo de tratamiento) no tenían poliuria nocturna como para hacer comparaciones significativas. La reducción del número medio de evacuaciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para el grupo de 100 µg para los 4 factores de estratificación y para el grupo de 50 µg para sujetos con poliuria nocturna.

Se presenta en la tabla 2 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final del número de evacuaciones nocturnas para todos los grupos (población de IDT).

Tabla 2- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los grupos.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	156	-0,86	1,05	0,08	4,00	-0,83	1,67
10 µg	155	-0,83	1,07	0,09	-4,33	-0,67	2,33
25 µg	152	-1,00	1,13	0,09	-3,67	-1,00	2,33
50 µg	148	-1,18	1,19	0,10	-5,00	-1,00	2,00
100 µg	146	-1,43	1,22	0,10	-5,00	-1,33	4,33
Total	757	-1,05	1,15	0,04	-5,00	-1,00	4,33

30 n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Se observaron las reducciones medias del número de evacuaciones nocturnas el día 8, con tendencia a mayores reducciones al aumentar las dosis de desmopresina; estos hallazgos continuaron el día 15 y el día 22. Principalmente, en comparación con el placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las dosis de 25, 50 y 100 µg el día 8 y el día 15 de tratamiento, con diferencias significativas para las dos dosis mayores también el día 22 y el día 28. Se representa en la Figura 1 el cambio semanal desde el valor de referencia en el número medio de evacuaciones nocturnas, junto con los valores de p para cada dosis de desmopresina fundida en comparación con el placebo.

40 Entre las mujeres, la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativo para los grupos de 100 µg (p< 0,0001), 50 µg (p= 0,0091) y 25 µg (p= 0,0200). Por tanto, entre las mujeres, se demostró la eficacia para el criterio de valoración primario de evacuaciones nocturnas para todas menos para la dosis menor de desmopresina.

Se presenta en las tablas 3, 4 y 5 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final del número de evacuaciones nocturnas para todas las mujeres, las mujeres de más de 50 años y las mujeres de más de

65 años (población de IDT).

Tabla 3 – Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de las evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todas las mujeres.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	66	-0,88	1,01	0,12	-3,33	-0,67	1,00
10 µg	73	-1,15	1,07	0,13	-4,33	-1,00	1,00
25 µg	65	-1,22	1,06	0,13	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	71	-1,23	1,06	0,13	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	66	-1,51	1,14	0,14	-5,00	-1,33	1,00
Total	341	-1,20	1,08	0,06	-5,00	-1,00	2,00

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

- 5 Aunque no estadísticamente significativo para el grupo de 10 µg, pero sí estadísticamente significativo para el grupo de 25 µg, se observaba una reducción en el número mediano de evacuaciones nocturnas identificado en la tabla 3 para todas las mujeres. Por ejemplo, los grupos de 10 y 25 µg exhibían al menos 1,0 menos evacuaciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo 0,67 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor de referencia.
- 10

Tabla 4- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de las evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para las mujeres de mas de 50 años

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	45	-0,74	0,93	0,14	-2,67	-0,67	1,00
10 µg	51	-1,08	1,04	0,15	-4,33	-1,00	0,33
25 µg	49	-1,35	1,04	0,15	-3,33	-1,33	1,00
50 µg	55	-1,15	1,13	0,15	-4,00	-1,00	2,00
100 µg	48	-1,44	1,24	0,18	-5,00	-1,33	1,00
Total	248	-1,16	1,10	0,07	-5,00	-1,00	2,00

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

- 15 Aunque no estadísticamente significativo para el grupo de 10 µg, pero sí estadísticamente significativo para el grupo de 25 µg, se observaba una reducción en el número mediano de evacuaciones nocturnas identificado en la tabla 4 para las mujeres de más de 50 años. Por ejemplo, los grupos de 10 y 25 µg exhibían al menos 1,0 menos evacuaciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo 0,67 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor de referencia.

- 20 Tabla 5- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de las evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para las mujeres de mas de 65 años

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	21	-0,51	0,73	0,16	-2,33	-0,33	0,67
10 µg	25	-0,93	1,07	0,21	-4,33	-0,67	0,33
25 µg	22	-1,27	0,99	0,21	-2,67	-1,67	1,00
50 µg	20	-0,97	0,95	0,21	-2,33	-1,00	1,33

(continuación)

100 µg	25	-1,00	1,18	0,24	-3,00	-1,00	1,00
Total	113	-0,94	1,02	0,10	-4,33	-1,00	1,33

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

5 De forma similar a los otros grupos de mujeres, se observaba una reducción en el número mediano de evacuaciones nocturnas identificado en la tabla 5 para las mujeres de más de 65 años en el grupo de 25 µg. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibía al menos 1,67 menos evacuaciones urinarias nocturnas por noche con tratamiento con desmopresina en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo 0,33 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche en comparación con el valor de referencia.

Entre los hombres, se observaron diferencias estadísticamente significativas del placebo para el grupo de 100 µg en la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas (p= 0,0049).

10 Se presenta en las Tablas 6 y 7 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final del número de evacuaciones nocturnas para todos los hombres y los hombres con monitorización (población de IDT).

Tabla 6- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de las evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	90	-0,84	1,09	0,12	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	82	-0,54	0,99	0,11	-3,00	-0,67	2,33
25 µg	87	-0,83	1,15	0,12	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	77	-1,13	1,30	0,15	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	80	-1,38	1,28	0,14	-4,33	-1,33	4,33
Total	416	-0,94	1,19	0,06	-5,00	-1,00	4,33

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

15 Tabla 7 - Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de las evacuaciones nocturnas (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres con monitorización

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	74	-0,88	1,15	0,13	-4,00	-1,00	1,67
10 µg	66	-0,66	0,97	0,12	-3,00	-0,67	1,33
25 µg	72	-0,91	1,16	0,14	-3,67	-0,67	2,33
50 µg	52	-1,09	1,26	0,17	-5,00	-1,00	1,33
100 µg	60	-1,41	1,35	0,17	-4,33	-1,67	4,33
Total	324	-0,97	1,19	0,07	-5,00	-1,00	4,33

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

20 Se ilustran en la Figura 2 las diferencias entre hombres y mujeres en el cambio del número de evacuaciones nocturnas. En la Figura 2, el cambio medio observado (línea entera) y predicho (línea quebrada) del número de evacuaciones por género y dosis demuestra que los grupos de 10 y 25 µg para mujeres exhiben una mayor reducción de las evacuaciones nocturnas en comparación con los grupos de 10 y 25 µg para hombres. La comparación alineada en la figura 2 destaca las diferencias de género y dosis sin el requisito de significación estadística.

25 Basándose en estas diferencias de género, la dosis mínima eficaz (DME) para mujeres es de 25 µg y la DME para hombres es de 100 µg.

CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS DE LA EFICACIA

Las variables de eficacia secundarias eran los cambios desde el valor de referencia de la duración del periodo inicial

de sueño no alterado, la duración del tiempo de sueño total y los cambios en el volumen de orina nocturna. Como se observa, los datos de variables de eficacia secundarias adicionales recogidos (concretamente, puntuación globales de NQol, PSQI y FC-12v2 y puntuaciones de ICIQ-N) no se presentan en la presente memoria.

Duración del periodo inicial de sueño no alterado

- 5 El efecto más pernicioso de la nocturia no es la evacuación excesiva *per se*, sino su impacto sobre la calidad del sueño y el posterior funcionamiento diurno como consecuencia de la interrupción del sueño. La duración del periodo inicial de sueño no alterado aumentaba desde el valor inicial al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores aumentos al aumentar la dosis de desmopresina. Los aumentos medios de la duración del sueño inicial eran de 83, 85 y 107 minutos en los grupos de 25, 50 y 100 µg, respectivamente. Los sujetos tratados con 25 y 50 µg de desmopresina tenían un aumento mediano en su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora, mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg tenían un aumento mediano en la duración de sueño inicial de aproximadamente 1,5 horas. Los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia del placebo en el cambio desde el valor de referencia no incluían el 0 para los grupos de 25, 50 y 100 µg, indicando diferencias de grupo de tratamiento estadísticamente significativas.
- 10
- 15 Se presenta en la tabla 8 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final en el periodo inicial de sueño no alterado para todos los grupos (población de IDT).

Tabla 8- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los grupos

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	126	39	89	8	-273	42	386
10 µg	126	51	111	10	-317	51	457
25 µg	121	83	106	10	-104	62	413
50 µg	123	85	109	10	-233	63	453
100 µg	121	107	116	11	-166	96	399
Total	617	72	109	4	-317	60	457

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

- 20 Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para el grupo de 10 µg en comparación con el placebo, basándose en los valores medianos identificados en la Tabla 8 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía un aumento mediano de 51 minutos en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo un aumento mediano de 42 minutos en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 5 % del aumento mediano para el grupo de 10 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 48 a 54 minutos en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento.
- 25

Se presenta en las tablas 9, 10 y 11 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final en el periodo inicial de sueño no alterado para todas las mujeres, las mujeres de más de 50 años y las mujeres de más de 65 años (en la población de IDT).

- 30 Tabla 9- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de IDT en la parte I) para todas las mujeres.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	49	37	94	13	-168	12	386
10 µg	60	54	117	15	-317	46	457
25 µg	51	113	118	17	-70	95	413
50 µg	61	98	125	16	-233	70	453
100 µg	57	114	130	17	-166	93	399
Total	278	84	121	7	-317	63	457

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para los grupos de 10 y 25 µg en comparación con el placebo, basándose en los valores medianos identificados en la tabla 9 para todos los pacientes femeninos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía un aumento mediano de 46 minutos y el grupo de 25 µg exhibía un aumento mediano de 95 minutos en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo un aumento mediano de 12 minutos en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % del aumento mediano para los grupos de 10 y 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 37 a 114 minutos, tal como de 37 a 55 minutos para el grupo de 10 µg y de 76 a 114 minutos para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor de referencia para todas las mujeres.

- 5
- 10 Tabla 10 - Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de IDT en la parte I) para las mujeres de más de 50 años.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	38	25	77	13	-168	11	168
10 µg	40	33	112	18	-317	27	293
25 µg	39	122	123	20	-70	96	413
50 µg	48	83	126	18	-233	63	453
100 µg	42	108	129	20	-166	89	330
Total	207	75	121	8	-317	54	453

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para los grupos de 10 y 25 µg en comparación con el placebo, basándose en los valores medianos identificados en la tabla 10 para los pacientes femeninos de más de 50 años. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía un aumento mediano de 27 minutos y el grupo de 25 µg exhibía un aumento mediano de 96 minutos en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo un aumento mediano de 11 minutos en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % del aumento mediano para los grupos de 10 y 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 22 a 115 minutos, tal como de 22 a 32 minutos para el grupo de 10 µg y de 77 a 115 minutos para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor de referencia para las mujeres de más de 50 años.

- 15
- 20

Tabla 11 - Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de IDT en la parte I) para las mujeres de más de 65 años.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	19	50	60	14	-50	52	168
10 µg	18	18	125	29	-317	46	243
25 µg	15	131	126	32	-70	113	413
50 µg	19	42	131	30	-233	30	288
100 µg	21	81	119	26	-118	70	275
Total	92	62	118	12	-317	53	413

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente un aumento en el periodo inicial de sueño no alterado para el grupo de 25 µg en comparación con el placebo, basándose en los valores medianos identificados en la tabla 11 para los pacientes femeninos de más de 65 años. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibía un aumento mediano de 113 minutos en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo un aumento mediano de 52 minutos en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % del aumento mediano para el grupo de 25 µg, los aumentos en el periodo inicial de sueño no alterado oscilan de 90 a 136 minutos, tal como de 102 a 124 minutos para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor de referencia para las mujeres de más de 65 años.

- 25
- 30

Se presenta en las tablas 12 y 13 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final en el periodo inicial de sueño no alterado para todos los hombres y todos los hombres con monitorización (población de

IDT).

Tabla 12- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (días 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	77	40	86	10	-273	47	285
10 µg	66	48	107	13	-158	56	370
25 µg	70	61	90	11	-104	55	259
50 µg	62	72	90	11	-165	55	292
100 µg	64	100	103	13	-152	101	363
Total	339	63	97	5	-273	58	370

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

- 5 Tabla 13 – Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (días 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres con monitorización.

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	70	44	85	10	-273	48	285
10 µg	60	54	107	14	-145	59	370
25 µg	62	57	87	11	-104	54	259
50 µg	45	64	89	13	-165	59	291
100 µg	52	108	103	14	-152	116	363
Total	289	64	96	6	-273	58	370

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Duración del tiempo de sueño total

- 10 El tiempo de sueño total aumentó en todos los grupos de tratamiento en la parte I, sin embargo, no se observó un patrón por dosis de desmopresina. Basándose en las pruebas de F de los efectos, la duración del sueño global calculado y la duración del sueño global reseñado eran indicadores estadísticamente significativos del cambio desde el valor de referencia al día 28 en el tiempo de sueño total ($p < 0,0001$).

Se presenta en la Tabla 14 un resumen del cambio desde el valor de referencia al día 28 en el tiempo de sueño total por grupo de tratamiento.

- 15 Tabla 14- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en el tiempo de sueño total (parte I)

Tiempo de sueño total (min)	Placebo (N= 156)	10 µg (N= 155)	25 µg (N= 152)	50 µg (N= 148)	100 µg (N= 146)
Tiempo de sueño calculado					
Valor de referencia	(N= 156)	(N= 155)	(N= 152)	(N= 148)	(N= 146)
Media (DE)	399 (97,0)	397 (92,2)	397 (90,3)	404 (95,8)	414 (85,0)
Mediana	410	402	412	415	418
Mínimo, máximo	(15, 732)	(135, 720)	(95, 577)	(20, 577)	(72, 638)

(continuación)

Cambio desde el valor de referencia	(N= 138)	(N= 137)	(N= 142)	(N= 138)	(N= 133)
Media (DE)	31,4 (89,22)	9,7 (91,40)	19,7 (71,67)	24,2 (79,60)	9,7 (77,33)
Mediana	19,5	10,0	15,3	14,2	12,0
Mínimo, máximo	(-167, 420)	(-332, 282)	(-191, 318)	(-235, 218)	(-300, 227)
Tiempo de sueño reseñado					
Valor de referencia	(N= 156)	(N= 155)	(N= 152)	(N= 148)	(N= 146)
Media (DE)	403 (83,7)	411 (72,8)	401 (77,8)	403 (83,7)	413 (81,3)
Mediana	408	400	410	409	410
Mínimo, máximo	(135, 625)	(190, 613)	(77, 555)	(100, 580)	(100, 674)
Cambio desde el valor de referencia	(N= 139)	(N= 137)	(N= 141)	(N= 138)	(N= 133)
Media (DE)	24,6 (80,66)	7,8 (58,55)	15,9 (53,92)	24,9 (72,21)	19,0 (68,94)
Mediana	20,3	10,0	10,0	20,0	20,0
Mínimo, máximo	(-135, 525)	(-130, 163)	(-113, 228)	(-168, 293)	(-160, 197)

Cambio en el volumen de orina

5 Los estudios farmacodinámicos indican que la desmopresina tiene un efecto antidiurético muy pronunciado. El volumen de orina nocturna se redujo en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores descensos al aumentar la dosis de desmopresina. Para el cambio desde el valor de referencia al día 28 en el volumen de orina nocturna, basado en pruebas de F de los efectos, tratamiento ($p < 0,0001$), edad ($p = 0,0067$) y volumen de orina nocturna valor de referencia ($p < 0,0001$) eran indicadores estadísticamente significativos del cambio desde el valor de referencia. Los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media del placebo en el cambio desde el valor de referencia no incluían el 0 para los grupos de 25, 50 y 100 µg, indicando diferencias de grupo de tratamiento estadísticamente significativas.

15 De forma similar, el volumen de orina total, que incluía tanto evacuaciones diurnas como nocturnas, se redujo en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. En el grupo de 50 µg, apareció un ligero aumento medio de la generación de orina durante el día y, como resultado, la reducción de orina media nocturna fue mayor que la reducción de orina media total.

Como se muestra en la Figura 3, la mayoría de la reducción del volumen de orina total fue una reducción en el volumen nocturno. Las reducciones en el volumen de orina nocturna para los grupos de 25, 50 y 100 µg eran estadísticamente significativas.

20 Se presenta en la Tabla 15 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final en el volumen de orina nocturna para todos los grupos (población de IDT).

Tabla 15- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en el volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los grupos

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	140	-109	246	21	-817	-94	800
10 µg	137	-164	277	24	-983	-150	568
25 µg	144	-224	264	22	-1084	-233	567
50 µg	138	-272	296	25	-1017	-233	717
100 µg	135	-312	275	24	-1238	-283	408
Total	694	-216	281	11	-1238	-200	800

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

5 Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para el grupo de 10 µg en comparación con el placebo, basándose en las reducciones medianas identificadas en la tabla 15 para todos los grupos. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía una reducción del valor mediana de 150 ml en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo una reducción mediana de 94 ml en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la reducción mediana para el grupo de 10 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y, por ejemplo, oscilan de 120 a 180 ml, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento para todos los grupos.

10 Se presenta en las tablas 16, 17 y 18 un resumen de los cambios desde el valor de referencia a la consulta final del volumen de orina nocturna para todas las mujeres, mujeres de más de 50 años y mujeres de más de 65 años (población de IDT).

Tabla 16- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en el volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todas las mujeres

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	60	-86	278	36	-817	-56	800
10 µg	66	-207	292	36	-983	-179	538
25 µg	61	-307	276	35	-1084	-298	292
50 µg	66	-257	282	35	-1017	-204	717
100 µg	60	-321	239	31	-933	-283	25
Total	313	-236	285	16	-1084	-217	800

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

15 Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para los grupos de 10 y 25 µg en comparación con el placebo, basándose en las reducciones medianas identificadas en la tabla 16 para todas las mujeres. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía una reducción mediana de 179 ml y el grupo de 25 µg exhibía una reducción mediana de 298 ml, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo una reducción mediana de 56 ml en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de las reducciones medianas para los grupos de 10 y 25 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 143 ml y, por ejemplo, oscilan de 143 a 358 ml, tal como de 143 a 215 ml para el grupo de 10 µg y de 238 a 358 ml para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento para todas las mujeres.

25 Tabla 17- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) del volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para las mujeres de más de 50 años

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	44	-102	242	36	-817	-56	268
10 µg	45	-197	319	48	-983	-150	538
25 µg	46	-356	281	41	-1084	-383	292
50 µg	52	-249	289	40	-1017	-196	717
100 µg	45	-317	252	38	-933	-275	25
Total	232	-245	290	19	-1084	-217	717

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

30 Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para los grupos de 10 y 25 µg en comparación con el placebo, basándose en las reducciones medianas identificadas en la tabla 17 para las mujeres de más de 50 años. Por ejemplo, el grupo de 10 µg exhibía una reducción mediana de 150 ml y el grupo de 25 µg exhibía una reducción mediana de 383 ml, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo una reducción mediana de 56 ml en comparación con el valor de referencia. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la reducción mediana para los grupos de 10 y 25 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 120 ml y, por ejemplo, oscilan de 120 a 460 ml, tal como de 120 a 180 ml para el grupo de 10 µg y de 306 a 460 ml para el grupo de 25 µg, en comparación con el valor

de referencia antes del tratamiento para las mujeres de más de 50 años.

Tabla 18- Cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en el volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para las mujeres de más de 65 años

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	20	-90	170	38	-557	-47	133
10 µg	22	-91	302	64	-742	-54	538
25 µg	19	-372	270	62	-867	-383	25
50 µg	20	-208	323	72	-703	-203	717
100 µg	23	-323	261	54	-817	-285	25
Total	104	-216	290	28	-867	-171	717

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

- 5 Aunque no es estadísticamente significativo, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para el grupo de 25 µg en comparación con el placebo, basándose en las reducciones medianas identificadas en la tabla 18 para las mujeres de más de 65 años. Por ejemplo, el grupo de 25 µg exhibía una reducción mediana de 383 ml, en comparación la reducción mediana de 47 ml del placebo, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la reducción mediana para el grupo de 25 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y, por ejemplo, oscilan de 238 a 290 ml, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento para las mujeres de más de 65 años.
- 10

Se presenta en las tablas 19 y 20 un resumen de los cambios desde del valor de referencia a la consulta final del volumen de orina nocturna para todos los hombres y los hombres con monitorización (población de IDT).

- 15 Tabla 19 – Cambio desde el valor de referencia a la visita final (día 28) en el volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	80	-125	219	25	-727	-111	583
10 µg	71	-125	257	30	-750	-117	568
25 µg	83	-162	238	26	-873	-200	567
50 µg	72	-286	309	36	-984	-246	422
100 µg	75	-306	302	35	-1238	-270	408
Total	381	-199	276	14	-1238	-192	583

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

Tabla 20 – Cambio desde el valor de referencia a la visita final (día 28) en el volumen de orina nocturna (conjunto de datos de análisis de IDT en la parte I) para todos los hombres con monitorización

Dosis	n	Media	Desv. est.	Err. est.	Mín	Mediana	Máx.
Placebo	72	-128	229	27	-727	-111	583
10 µg	63	-122	269	34	-750	83	568
25 µg	72	-146	219	26	-608	-167	567
50 µg	50	-286	313	44	-984	-235	357
100 µg	60	-296	275	36	-867	-264	408
Total	317	-188	268	15	-984	-183	583

n – tamaño de población; desv. est. – desviación estándar; err. est.- error estándar; mín- mínimo; máx- máximo

A partir de la tabla 20, resulta evidente una reducción del volumen de orina nocturna para el grupo de 100 µg, en comparación con el placebo, basándose en las reducciones medianas desde el valor de referencia. Por ejemplo, el grupo de 100 µg exhibía una reducción mediana de 264 ml en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento. El placebo exhibía solo una reducción mediana de 111 ml en comparación con el valor de referencia.

5 Teniendo en consideración un intervalo de 20 % de la reducción media para el grupo de 100 µg, las reducciones del volumen de orina nocturna incluyen al menos 211 ml y, por ejemplo, oscilan de 211 a 317 ml, tal como de 238 a 290 ml, en comparación con el valor de referencia antes del tratamiento para hombres con monitorización.

Se ilustran en la Figura 4 las diferencias entre hombres y mujeres en el cambio de volumen de orina nocturna. En la Figura 4, el cambio medio observado (línea entera) y predicho (línea quebrada) del volumen de orina nocturna demuestra mayor sensibilidad a dosis bajas (concretamente, los grupos de 10 y 25 µg) en mujeres que en hombres. La comparación alineada en la Figura 4 destaca las diferencias de género y dosis sin el requisito de significación estadística.

10

Problemas estadísticos/analíticos- Manejo de abandonos o ausentes

Los valores ausentes respecto al número de evacuaciones nocturnas el día 8, día 15, día 22 y día 28 en la parte I se atribuyeron usando la última observación considerada (UOC). Los valores ausentes respecto a la alteración del sueño y el volumen de orina (para volumen medio de orina de 24 h y volumen medio de orina nocturna) no se atribuyeron.

15

Dosis de fármaco, concentración de fármaco y relaciones con la respuesta

Se incluyeron en este estudio cuatro dosis de desmopresina (10, 25, 50 y 100 µg). Ambos criterios de valoración primario del número de evacuaciones nocturnas demostraron en general un aumento de la eficacia al aumentar la dosis de desmopresina. Se efectuó un análisis adicional del criterio de valoración primario de la eficacia por género, y demostró diferencias de género en la respuesta. Entre las mujeres, se demostró eficacia para las dosis de 25, 50 y 100 µg de desmopresina para el criterio de valoración primario. Entre los hombres, la dosis de 100 µg de desmopresina era superior al placebo para el criterio de valoración primario. Basándose en estas diferencias de género, la DME para mujeres es de 25 µg y para hombres es de 100 µg.

20

25

Conclusiones de eficacia

Se compararon cuatro dosis de desmopresina (10, 25, 50 y 100 µg) con el placebo en este estudio para el criterio de valoración primario en la parte I: cambio del número medio de evacuaciones nocturnas desde el valor de referencia a la consulta final (día 28).

El número medio de evacuaciones nocturnas se redujo desde el valor de referencia al día 28 en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. La reducción del número medio de evacuaciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para los grupos de 100 y 50 µg. La tendencia de mayores reducciones del número medio de evacuaciones nocturnas al aumentar la dosis de desmopresina resultó evidente en sujetos estratificados por edad (<65 años, ≥65 años) y en sujetos con poliuria nocturna. Muy pocos sujetos no tenían poliuria nocturna como para hacer comparaciones significativas. La reducción del número medio de evacuaciones nocturnas, en comparación con el placebo, era estadísticamente significativa para el grupo de 100 µg para los 4 factores de estratificación y para el grupo de 50 µg para sujetos con poliuria nocturna. Cuando se examinaron las reducciones del número medio de evacuaciones nocturnas por semana de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el placebo, para las dosis de 25, 50 y 100 µg el día 8 y el día 15 de tratamiento, con diferencias significativas para las dos dosis mayores también el día 22 y el día 28.

30

35

40

Se efectuó un análisis adicional del criterio de valoración primario de la eficacia por género, y se observó una diferencia de género en la respuesta. Entre las mujeres, la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas era superior, de forma estadísticamente significativa, al placebo para los grupos de 100, 50 y 25 µg. Entre los hombres, se observaron diferencias estadísticamente significativas del placebo para el criterio de valoración primario para el grupo de 100 µg. Basándose en estas diferencias de género, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para hombres es de 100 µg.

45

El volumen de orina nocturna, así como el volumen de orina total, se redujeron en todos los grupos de tratamiento, observándose mayores reducciones al aumentar la dosis de desmopresina. Basándose en intervalos de confianza del 95 % que no incluían el 0, las reducciones del volumen de orina nocturna para los grupos de 25, 50 y 100 µg eran estadísticamente significativas.

50

El criterio de valoración secundario de la eficacia de cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) en la duración del periodo inicial de sueño no alterado demostró también mayores aumentos al aumentar la dosis de desmopresina. Los sujetos tratados con 25 y 50 µg tenían un aumento mediano en su periodo inicial de sueño de aproximadamente 1 hora, mientras que los sujetos tratados con la dosis de 100 µg tenían un aumento mediano de la duración inicial de sueño de aproximadamente 1,5 horas; los intervalos de confianza del 95 % para la diferencia media del placebo indicaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos de 25, 50 y 100 µg.

55

En resumen, se demostró que la eficacia de 100 µg de desmopresina era superior al placebo para el criterio de valoración primario global; para el criterio de valoración primario entre hombres y entre mujeres; las proporciones de sujetos con > 50 % y > 75 % de reducciones del número medio de evacuaciones nocturnas; el cambio desde el valor de referencia a la consulta final (día 28) de la duración del periodo inicial de sueño no alterado y las reducciones del volumen de orina nocturna. La eficacia de 50 µg de desmopresina era superior al placebo para el cambio desde el punto de referencia al día 28 del número medio de evacuaciones nocturnas; para el criterio de valoración primario entre mujeres; la duración del periodo inicial de sueño no alterado y las reducciones de volumen de orina nocturna. Además, se observó superioridad numérica para 50 µg de desmopresina en comparación con el placebo para la proporción de sujetos con >33 % de reducciones (53 % frente a 47 %), >50 % de reducciones (28 % frente a 20 %) y >75 % de reducciones (10 % frente a 5 %) del número medio de evacuaciones nocturnas el día 28. La dosis de 25 µg era superior al placebo para el criterio de valoración primario entre mujeres; en la reducción del número medio de evacuaciones nocturnas; el cambio desde el valor de referencia al día 28 de la duración del periodo inicial de sueño no alterado y las reducciones del volumen de orina nocturna. La dosis de 10 µg no demostró superioridad estadística frente al placebo para el criterio de valoración primario ni secundario de la eficacia. Se observó una diferencia de género en la respuesta. Para el criterio de valoración primario, se demostró la superioridad frente al placebo para las dosis de 25, 50 y 100 µg entre mujeres y para la dosis de 10 µg entre hombres.

Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 100 µg era claramente eficaz, mientras que la dosis de 10 µg puede considerarse subterapéutica para el parámetro de eficacia primario para la población de estudio global. Basándose en las diferencias de género observadas, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para hombres es de 100 µg.

Acontecimientos adversos que conducen a abandono: monitorización de hiponatremia y sodio sérico

El acontecimiento reseñado de hiponatremia, definido como sodio sérico <130 mmol/l, era un acontecimiento adverso de especial interés. Un total de 34 (4 %) sujetos desarrollaron hiponatremia durante la parte I. No hubo esencialmente diferencias en la aparición de hiponatremia entre los grupos de placebo, 10 y 25 µg; sin embargo, la incidencia de sodio sérico <130 mmol/l subió de 1,3 % en el grupo de 25 µg a 7,0 % en el grupo de 50 µg y 11,3 % en el grupo de 100 µg. La hiponatremia tendía a aparecer tempranamente en el tratamiento, habitualmente durante la primera semana, y era más común en sujetos de ≥ 65 años.

Puesto que la hiponatremia es un acontecimiento adverso potencialmente grave asociado a las dosis diarias de desmopresina, se monitorizó el sodio sérico a lo largo del estudio en todos los sujetos. Basándose en los resultados del estudio CS29, se aplicaron los siguientes criterios de monitorización de sodio a los datos de CS29.

En sujetos de menos de 50 años:

Nivel de sodio sérico de valor de referencia: ≥ 135 mmol/l.

En sujetos de 50 años y más:

Nivel de sodio sérico de valor de referencia: ≥ 135 mmol/l.

Nivel de sodio sérico el día 4: ≥ 135 mmol/l.

Nivel de sodio sérico el día 28: ≥ 135 mmol/l.

Los sujetos que no satisfacían estos criterios se retiraron. Sin monitorización, aparecieron niveles de sodio sérico menores de 125 mmol/l en 3 sujetos de cada uno de los grupos de 50 y 100 µg el día 4 y 1 sujeto en cada uno de estos grupos el día 8. Debería recordarse que la monitorización del sodio sérico se daba el día después de la dosis nocturna del fármaco de estudio.

Basándose en estos hallazgos, se recomienda la monitorización del sodio sérico el día 4 y el día 28 en hombres de más de 65 años a 100 µg. Los niveles de sodio sérico el día 4 y el día 8 deberían ser ≥ 135 mmol/l. En hombres de menos de 65 años que se tratan con 100 µg, no parece justificarse una monitorización adicional. En sujetos femeninos que se tratan con 25 µg, no parece justificarse una monitorización adicional.

Dosificación

Los resultados del estudio CS29 demostraron que la dosis de 10 µg se consideraba una dosis subterapéutica para los parámetros de eficacia primarios cuando se refería a la población global. Aunque la dosis de 100 µg era claramente eficaz, el riesgo de hiponatremia era mayor que con las dosis menores de desmopresina. Aunque no tan eficaz como la dosis de 100 µg, la relación de beneficio-riesgo favorecía las dosis de 25 y 50 µg. La dosis de 25 µg era claramente menos probable que causara hiponatremia que las dosis de 50 y 100 µg, y era superior de forma estadísticamente significativa al placebo en el criterio de valoración primario de la eficacia entre mujeres. Entre hombres, la dosis de 100 µg de desmopresina era superior de forma estadísticamente significativa al placebo para el criterio de valoración primario. Basándose en estas diferencias de género, la DME para mujeres es de 25 µg y la DME para hombres es de 100 µg.

REFERENCIAS

1. van Kerrebroeck P *et al.* "The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society". Neurourol. Urodynam. 2002; 21: 179-183.
2. Weiss JP, Blaivas JG. "Nocturia". J. Urol. 2000; 163: 5-12.
- 5 3. Robertson GL. "Nocturnal Polyuria". BJU Int. 1999; 84 (supl.1): 17-19.
4. Kirkland JL *et al.* "Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people". BMJ 1983; 287: 1665-1667
5. van Kerrebroeck P *et al.* "The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society". Neurourol. Urodynam. 2002; 21: 179-183
- 10 6. Asplund R., Aberg H. "Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly". J. Int. Med. 1991; 229: 131-134.
7. Matthiesen TB *et al.* "Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms". J. Urol. 1996; 156: 1292-1299.
8. Bodo G *et al.* "Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal". Scan. J. Urol. Nephrol. 1998; 32: 320-24.
- 15 9. Kikuchi Y. "Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia". Jpn J. Urol. 1995; 86:1651-1659.
10. Moon DG *et al.* "Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study". BJU Int. 2004; 94: 571-575.
- 20 11. Graugaard-Jensen C *et al.* "Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers". J. Urol. 2006; 176: 1034-1039.
12. 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: 660-664.
13. George CPL *et al.* "Diurnal variation of plasma vasopressin in man". J. Clin. Endocrin. Met. 1975; 41: 332-338.
- 25 14. Johnson TM *et al.* "Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding". J. Urol. 2003; 170: 480-484.
15. Beck LH, Burkart JM. "Aging changes in renal function". En: Hazzard WR *et al.*, editores. "Principles of geriatric medicine and gerontology". McGraw-Hill Book Co., 1990: 555-564.
- 30 16. van Dijk L *et al.* "Nocturia in the Dutch adult population". BJU Int. 2002; 90: 644-648.
17. Hakkinen JT *et al.* "Incidence of nocturia in 50 to 80-year-old Finnish Men". J. Urol. 2006; 176: 2541-2545.
18. Tikkinen KAO *et al.* "Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland". J. Urol. 2006; 175: 596-600.
19. Diokno AC *et al.* "Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly". J. Urol. 1986; 136: 1022-1025.
- 35 20. Sommer P *et al.* "Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey". Br. J. Urol. 1990; 65: 155-160.
21. Fultz NH, Herzog AR. "Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population". Urol. Clin. North. Am. 1996; 23: 1-10.
- 40 22. Chute CG *et al.* "The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms". J. Urol. 1993; 150: 85-89.
23. Sommer P *et al.* "Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey". Br. J. Urol. 1990; 66: 12-15.
24. Britton JP *et al.* "Prevalence of urinary symptoms in men over age 60", Br. J. Urol. 1990; 66:175-176.
- 45 25. Samuelsson E *et al.* "A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59

- years: Prevalence, well-being and wish for treatment" Acta Obstet. Gynecol. Scan. 1997; 76: 74-80.
26. Blanker MH *et al.* "Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men" J. Urol. 2000; 164: 1201-1205.
- 5 27. Swithinbank LV, Abrams P. "A detailed description, by age, of lower urinary tract symptoms in a group of community dwelling women". BJU Int. 2000; 85 (supl. 2): 19-24.
28. Malmsten UGH *et al.* "Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years". J. Urol. 1997; 158: 1733-1737.
29. Irwin DE *et al.* "Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study". Eur. Urol. 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.
- 10 30. Jolleys JV *et al.* "Urinary symptoms in the community: How bothersome are they?" Br. J. Urol. 1994; 74: 551-555.
31. Coyne KS *et al.* "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: 948-954.
- 15 32. Middelkoop HAM *et al.* "Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: Effects of sex and age, and factors related to selfevaluated quality of sleep". J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 1996; 51: M108-M115.
33. Asplund R *et al.* "Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years". Maturitas 1996; 24: 73-81.
- 20 34. Hetta J *et al.* "Mood alterations and sleep". Ann. Clin. Res. 1985; 17: 252-256.
35. Manabe K *et al.* "Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital". Gerontology 2002; 46: 318-322.
36. Akerstedt T *et al.* "A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors". J. Sleep. Res. 2002; 11: 69-71.
- 25 37. Kobelt G *et al.* "Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia". BJU Int. 2003; 91: 190-195.
38. Stewart RB *et al.* "Nocturia: A risk factor for falls in the elderly" J. Am. Geriatr. Soc. 1992; 40: 1217-1220.
39. Baker SP, Harvey AH. "Fall injuries in the elderly". Clin. Geriatr. Med. 1985; 1: 501-508.
40. Stewart RB *et al.* "Nocturia: A risk factor for falls in the elderly" J. Am. Geriatr. Soc. 1992; 40: 1217-1220.
- 30 41. Vilhardt H. "Basic pharmacology of desmopressin: a review". Drug Invest. 1990; 2 (supl. 5): 2-8.

Los especialistas en la materia reconocerán, o podrán establecer usando solo experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Dichos equivalentes ser pretende que estén abarcados en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

35 Se han dado a conocer anteriormente en la presente memoria los procedimientos y composiciones definidos por los siguientes párrafos numerados:

1. Un procedimiento para aumentar el periodo inicial de sueño no alterado en un paciente necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento aumenta el periodo inicial de sueño no alterado.
- 40 2. El procedimiento según el párrafo 1, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
3. El procedimiento según el párrafo 1, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 45 4. El procedimiento según el párrafo 1, en el que la dosis de base de libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
5. El procedimiento según el párrafo 1, en el que la dosis bucodispersable de desmopresina es una forma de

dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.

6. El procedimiento según el párrafo 1, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
7. El procedimiento según el párrafo 1, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
- 5 8. El procedimiento según el párrafo 1, en el que el aumento oscila de 48 a 54 minutos.
9. El procedimiento según el párrafo 8, en el que el aumento es de 51 minutos.
10. Un procedimiento para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente necesitado de ello, que comprende:
 10 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.
11. El procedimiento según el párrafo 10, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
12. El procedimiento según el párrafo 10, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 15 13. El procedimiento según el párrafo 10, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
14. El procedimiento según el párrafo 10, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 20 15. El procedimiento según el párrafo 10, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
16. El procedimiento según el párrafo 10, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
17. El procedimiento según el párrafo 10, en el que la reducción oscila de 120 a 180 ml.
18. El procedimiento según el párrafo 17, en el que la reducción es de 150 ml.
- 25 19. El procedimiento según el párrafo 10, en el que el paciente tiene una tasa de producción de orina durante el sueño que es mayor que la tasa diaria media global de producción de orina del paciente.
20. Un procedimiento para reducir las evacuaciones nocturnas en un paciente femenino necesitado de ello, que comprende:
 30 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce las evacuaciones nocturnas del paciente.
21. El procedimiento según el párrafo 20, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
22. El procedimiento según el párrafo 20, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 35 23. El procedimiento según el párrafo 20, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
24. El procedimiento según el párrafo 20, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
25. El procedimiento según el párrafo 20, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
- 40 26. El procedimiento según el párrafo 20, en el que la reducción es de al menos una evacuación nocturna.
27. El procedimiento según el párrafo 20, en el que el periodo de tratamiento se elige de 8 días, 15 días, 22 días y 28 días.
28. Un procedimiento para aumentar el periodo inicial de sueño no alterado en un paciente femenino necesitado de ello, que comprende:
 45 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la

dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento aumenta el periodo inicial de sueño no alterado del paciente.

29. El procedimiento según el párrafo 28, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
- 5 30. El procedimiento según el párrafo 28, en el que la dosis se toma una vez al día.
31. El procedimiento según el párrafo 28, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
32. El procedimiento según el párrafo 28, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 10 33. El procedimiento según el párrafo 28, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
34. El procedimiento según el párrafo 28, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
35. El procedimiento según el párrafo 28, en el que el aumento oscila de 37 a 114 minutos.
- 15 36. El procedimiento según el párrafo 35, en el que el aumento oscila de 37 a 55 minutos para la dosis de 10 µg de desmopresina.
37. El procedimiento según el párrafo 36, en el que el aumento es de 46 minutos.
38. El procedimiento según el párrafo 35, en el que el aumento oscila de 76 a 114 minutos para la dosis de 25 µg de desmopresina.
39. El procedimiento según el párrafo 38, en el que el aumento es de 95 minutos.
- 20 40. Un procedimiento para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente femenino necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.
- 25 41. El procedimiento según el párrafo 40, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
42. El procedimiento según el párrafo 40, en el que la dosis se toma una vez al día.
43. El procedimiento según el párrafo 40, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 30 44. El procedimiento según el párrafo 40, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
45. El procedimiento según el párrafo 40, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
46. El procedimiento según el párrafo 40, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
- 35 47. El procedimiento según el párrafo 40, en el que la reducción oscila de 143 a 358 ml.
48. El procedimiento según el párrafo 47, en el que la reducción oscila de 143 a 215 ml para la dosis de 10 µg de desmopresina.
49. El procedimiento según el párrafo 48, en el que la reducción es de 179 ml.
- 40 50. El procedimiento según el párrafo 47, en el que la reducción es de 238 a 358 ml para la dosis de 20 µg de desmopresina.
51. El procedimiento según el párrafo 50, en el que la reducción es de 298 ml.
52. Un procedimiento para reducir las evacuaciones nocturnas en un paciente femenino de más de 50 años necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la
- 45 dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce las

evacuaciones nocturnas del paciente.

53. El procedimiento según el párrafo 52, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
54. El procedimiento según el párrafo 52, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 5 55. El procedimiento según el párrafo 52, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
56. El procedimiento según el párrafo 52, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 10 57. El procedimiento según el párrafo 52, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
58. El procedimiento según el párrafo 52, en el que la reducción es de al menos una evacuación nocturna.
59. El procedimiento según el párrafo 52, en el que el periodo de tratamiento se elige de 8 días, 15 días, 22 días y 28 días.
- 15 60. Un procedimiento para aumentar el periodo inicial de sueño no alterado en un paciente femenino de más de 50 años necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento aumenta el periodo inicial de sueño no alterado del paciente.
- 20 61. El procedimiento según el párrafo 60, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
62. El procedimiento según el párrafo 60, en el que la dosis se toma una vez al día.
63. El procedimiento según el párrafo 60, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 25 64. El procedimiento según el párrafo 60, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
65. El procedimiento según el párrafo 60, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
66. El procedimiento según el párrafo 60, en el que el paciente no desarrolla hiponatremia durante el periodo de tratamiento.
- 30 67. El procedimiento según el párrafo 60, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
68. El procedimiento según el párrafo 60, en el que el aumento oscila de 22 a 115 minutos.
69. El procedimiento según el párrafo 68, en el que el aumento oscila de 22 a 32 minutos para la dosis de 10 µg de desmopresina.
70. El procedimiento según el párrafo 69, en el que el aumento es de 27 minutos.
- 35 71. El procedimiento según el párrafo 68, en el que el aumento oscila de 77 a 115 minutos para la dosis de 25 µg de desmopresina.
72. El procedimiento según el párrafo 71, en el que el aumento es de 96 minutos.
73. Un procedimiento para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente femenino de más de 50 años necesitado de ello, que comprende:
 40 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.
74. El procedimiento según el párrafo 73, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
- 45 75. El procedimiento según el párrafo 73, en el que la dosis se toma una vez al día.

76. El procedimiento según el párrafo 73, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
77. El procedimiento según el párrafo 73, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 5 78. El procedimiento según el párrafo 73, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
79. El procedimiento según el párrafo 73, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
80. El procedimiento según el párrafo 73, en el que el aumento oscila de 120 a 460 ml.
- 10 81. El procedimiento según el párrafo 80, en el que la reducción oscila de 120 a 180 ml para la dosis de 10 µg de desmopresina.
82. El procedimiento según el párrafo 81, en el que la reducción es de 150 ml.
83. El procedimiento según el párrafo 80, en el que la reducción oscila de 306 a 460 ml para la dosis de 20 µg de desmopresina.
84. El procedimiento según el párrafo 83, en el que la reducción es de 383 ml.
- 15 85. Un procedimiento para reducir las evacuaciones nocturnas de un paciente femenino de más de 65 años necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce las evacuaciones nocturnas del paciente.
- 20 86. El procedimiento según el párrafo 85, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
87. El procedimiento según el párrafo 85, en el que la dosis se toma una vez al día.
88. El procedimiento según el párrafo 85, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 25 89. El procedimiento según el párrafo 85, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
90. El procedimiento según el párrafo 85, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
91. El procedimiento según el párrafo 85, en el que la reducción es de al menos 0,5 evacuaciones nocturnas.
- 30 92. El procedimiento según el párrafo 85, en el que el periodo de tratamiento se elige de 8 días, 15 días, 22 días y 28 días.
93. Un procedimiento para aumentar el periodo inicial de sueño no alterado en un paciente femenino de más de 65 años necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento aumenta el periodo inicial de sueño no alterado del paciente.
- 35 94. El procedimiento según el párrafo 93, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
95. El procedimiento según el párrafo 93, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 40 96. El procedimiento según el párrafo 93, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
97. El procedimiento según el párrafo 93, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 45 98. El procedimiento según el párrafo 93, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.

99. El procedimiento según el párrafo 93, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
100. El procedimiento según el párrafo 93, en el que el aumento oscila de 90 a 136 minutos.
101. El procedimiento según el párrafo 100, en el que el aumento oscila de 102 a 124 minutos.
102. El procedimiento según el párrafo 101, en el que el aumento es de 113 minutos.
- 5 103. Un procedimiento para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente femenino de más de 65 años necesitado de ello, que comprende:
 administrar al paciente antes de acostarse una dosis bucodispersable de 25 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina y la dosis tomada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.
- 10 104. El procedimiento según el párrafo 103, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
105. El procedimiento según el párrafo 103, en el que la dosis se toma una vez al día.
106. El procedimiento según el párrafo 103, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 15 107. El procedimiento según el párrafo 103, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
108. El procedimiento según el párrafo 103, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
109. El procedimiento según el párrafo 103, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
- 20 110. El procedimiento según el párrafo 103, en el que la reducción oscila de 306 a 460 ml.
111. El procedimiento según el párrafo 110, en el que la reducción oscila de 345 a 421 ml.
112. El procedimiento según el párrafo 111, en el que la reducción es de 383 ml.
113. El procedimiento según el párrafo 103, en el que el paciente tiene una tasa de producción de orina durante el sueño que es mayor que la tasa diaria media global de producción de orina del paciente.
- 25 114. Un procedimiento para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente masculino necesitado de ello, que comprende:
 medir el nivel de sodio sérico del paciente;
 administrar al paciente, con un nivel de sodio sérico de al menos 135 mmol/l, antes de acostarse una dosis bucodispersable de 100 µg de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre de desmopresina;
- 30 medir el nivel de sodio sérico del paciente en un intervalo de tiempo después de la administración;
 continuar la administración de la dosis de desmopresina teniendo el paciente al menos un nivel de sodio sérico de 130 mmol/l;
 en el que la dosis administrada durante el periodo de tratamiento reduce el volumen de orina nocturna del paciente.
115. El procedimiento según el párrafo 114, en el que el intervalo de tiempo oscila de 4 a 28 días.
- 35 116. El procedimiento según el párrafo 115, en el que el intervalo de tiempo es de 4 días.
117. El procedimiento según el párrafo 115, en el que el intervalo de tiempo es de 28 días.
118. El procedimiento según el párrafo 114, en el que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente.
119. El procedimiento según el párrafo 114, en el que la dosis se toma una vez al día.
- 40 120. El procedimiento según el párrafo 114, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
121. El procedimiento según el párrafo 114, en el que la dosis bucodispersable es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.

122. El procedimiento según el párrafo 114, en el que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
123. El procedimiento según el párrafo 114, en el que el periodo de tratamiento es de 28 días.
124. El procedimiento según el párrafo 114, en el que la reducción oscila de 211 a 317 ml.
- 5 125. El procedimiento según el párrafo 124, en el que la reducción oscila de 238 a 290 ml.
126. El procedimiento según el párrafo 125, en el que la reducción es de 264 ml.
127. El procedimiento según el párrafo 114, en el que el paciente tiene una tasa de producción de orina durante el sueño que es mayor que la tasa diaria media global de producción de orina del paciente.
- 10 128. El procedimiento según el párrafo 114, en el que el paciente tiene más de 65 años con un nivel de sodio sérico de al menos 135 después de la administración.
129. Un procedimiento de tratamiento de nocturia que comprende administrar por vía sublingual a un sujeto necesitado de ello una dosis de desmopresina, en el que la dosis se mide como la base libre y se selecciona del grupo consistente en 10, 25, 50 y 100 µg de desmopresina al día.
- 15 130. El procedimiento del párrafo 129, en el que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
131. El procedimiento del párrafo 129, en el que la desmopresina se administra una vez al día 1 hora antes de acostarse.
132. El procedimiento del párrafo 129, en el que la desmopresina se administra durante un periodo de al menos 28 días.
- 20 133. El procedimiento del párrafo 129, en el que la desmopresina se administra en forma de un liofilizado oral de acetato de desmopresina.
134. El procedimiento del párrafo 129, en el que la desmopresina se administra una vez al día antes de acostarse en forma de un comprimido de disolución rápida de desmopresina, que comprende acetato de desmopresina en una presentación liofilizada formulada con gelatina, manitol y ácido cítrico.
- 25 135. El procedimiento del párrafo 129, en el que el sujeto necesitado de ello tiene poliuria nocturna.
136. El procedimiento del párrafo 129, en el que un sujeto tratado tiene una media de al menos 0,5 evacuaciones urinarias nocturnas menos por noche después de 28 días de tratamiento con desmopresina.
137. El procedimiento del párrafo 129, en el que el sujeto necesitado de ello tiene menos de 65 años.
138. El procedimiento del párrafo 129, en el que el sujeto necesitado de ello tiene al menos 65 años.
- 30 139. El procedimiento del párrafo 129, en el que el sujeto no tiene un nivel de sodio sérico bajo antes del tratamiento con desmopresina.
140. El procedimiento del párrafo 129, en el que el sujeto tiene un aumento estadísticamente significativo de la duración del periodo inicial de sueño no alterado después del tratamiento con desmopresina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende desmopresina para uso en la reducción del volumen de orina nocturna en un paciente femenino necesitado de ello, comprendiendo la composición una dosis bucodispersable de 10 o 25 µg de desmopresina para administración antes de acostarse, en la que la dosis se mide como la base libre de desmopresina.
2. Una composición para uso según la reivindicación 1 para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente femenino de más de 50 años.
- 10 3. Una composición para uso según la reivindicación 1 para reducir el volumen de orina nocturna en un paciente femenino de más de 65 años, comprendiendo la composición una dosis bucodispersable de desmopresina de 25 µg de composición, en la que la dosis se mide como la base libre de desmopresina.
4. Una composición para uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que la dosis de base libre de desmopresina se suministra en forma de la sal acetato de desmopresina.
- 15 5. Una composición para uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que la dosis bucodispersable de desmopresina es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
6. Una composición para uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna.
7. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que el periodo de tratamiento es de 28 días.
8. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la reducción oscila de 143 a 358 ml.
- 20 9. Una composición para uso según la reivindicación 8, en el que la reducción oscila de 143 a 215 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 179 ml para la dosis de 10 µg de desmopresina.
10. Una composición para uso según la reivindicación 8, en la que la reducción es de 238 a 358 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 298 ml para la dosis de 25 µg de desmopresina.
11. Una composición para uso según la reivindicación 2, en la que la reducción oscila de 120 a 460 ml.
- 25 12. Una composición para uso según la reivindicación 11, en el que la reducción oscila de 120 a 180 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 150 ml para la dosis de 10 µg de desmopresina.
13. Una composición para uso según la reivindicación 11, en la que la reducción oscila de 306 a 460 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 383 ml para la dosis de 25 µg de desmopresina.
- 30 14. Una composición para uso según la reivindicación 3, en la que la reducción oscila de 306 a 460 ml, por ejemplo en la que la reducción oscila de 345 a 421 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 383 ml.
15. Una composición para uso según la reivindicación 3, en la que el paciente tiene una tasa de producción de orina durante el sueño que es mayor que la tasa diaria media global de producción de orina del paciente
- 35 16. Una composición que comprende desmopresina para uso en la reducción del volumen de orina nocturna en un paciente masculino necesitado de ello, comprendiendo la composición una dosis bucodispersable de 100 µg de desmopresina (por ejemplo, acetato de desmopresina), en la que la dosis se mide como la base libre de desmopresina, para administración antes de acostarse.
17. Una composición para uso según la reivindicación 16 en un procedimiento que comprende:
 medir el nivel de sodio sérico del paciente;
 administrar la composición al paciente con un nivel de sodio sérico de al menos 135 mmol/l;
 40 medir el nivel de sodio sérico del paciente en un intervalo de tiempo después de la administración;
 continuar la administración de la dosis de desmopresina, teniendo el paciente un nivel de sodio sérico de al menos 130 mmol/l.
18. Una composición para uso según la reivindicación 17, en la que el intervalo de tiempo oscila de 4 a 28 días, por ejemplo en la que el intervalo de tiempo es de 4 o 28 días.
- 45 19. Una composición para uso según la reivindicación 16, en la que la dosis se toma de 0,8 a 3 horas antes de acostarse el paciente y/o en la que la dosis se toma una vez al día.

20. Una composición para uso según la reivindicación 16, en la que la dosis bucodispersable de desmopresina es una forma de dosificación que comprende acetato de desmopresina, gelatina, manitol y ácido cítrico.
21. Una composición para uso según la reivindicación 16, en la que el paciente necesitado de ello tiene nocturia o poliuria nocturna, o en la que el periodo de tratamiento es de 28 días.
- 5 22. Una composición para uso según la reivindicación 16, en la que la reducción del volumen de orina oscila de 211 a 317 ml, por ejemplo, en la que la reducción oscila de 238 a 290 ml, por ejemplo en la que la reducción es de 264 ml.
- 10 23. Una composición para uso según la reivindicación 16, en la que el paciente tiene una tasa de producción de orina durante el sueño que es mayor que la tasa diaria media global de producción de orina del paciente y/o en la que el paciente tiene más de 65 años con un nivel de sodio sérico de al menos 135 después de la administración.

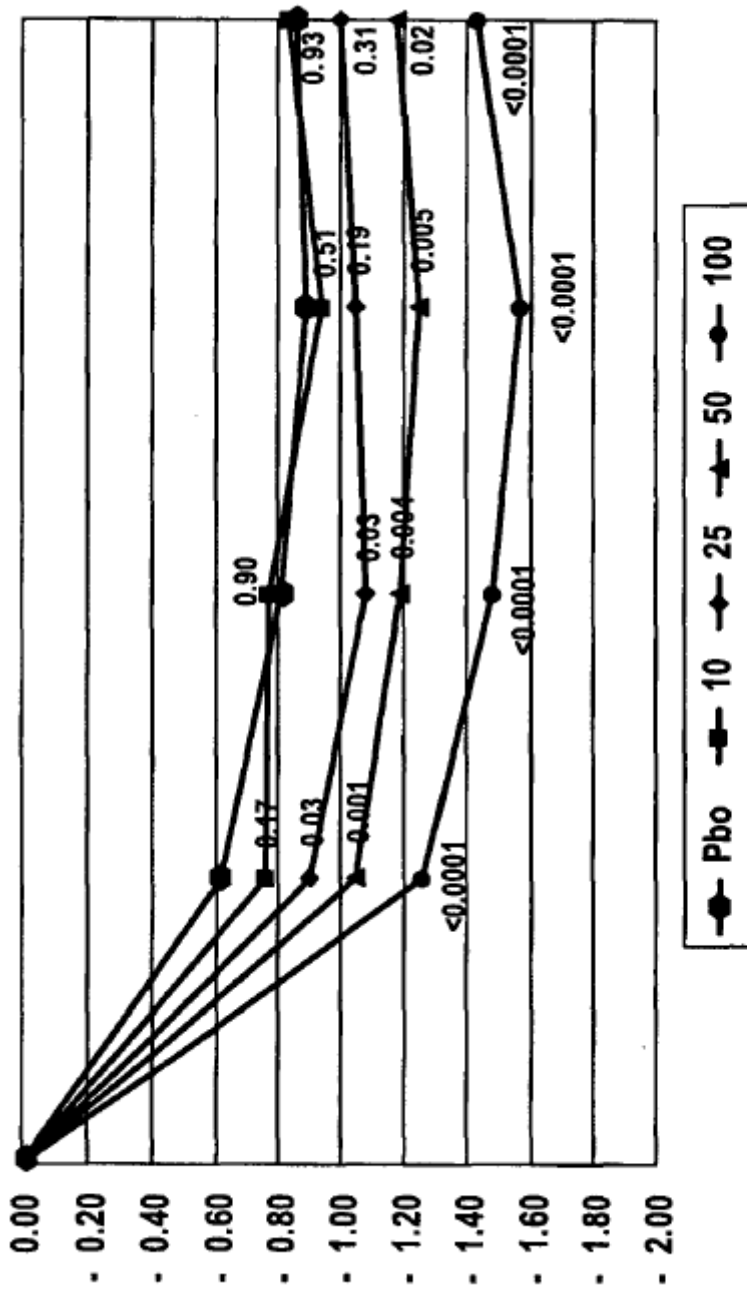
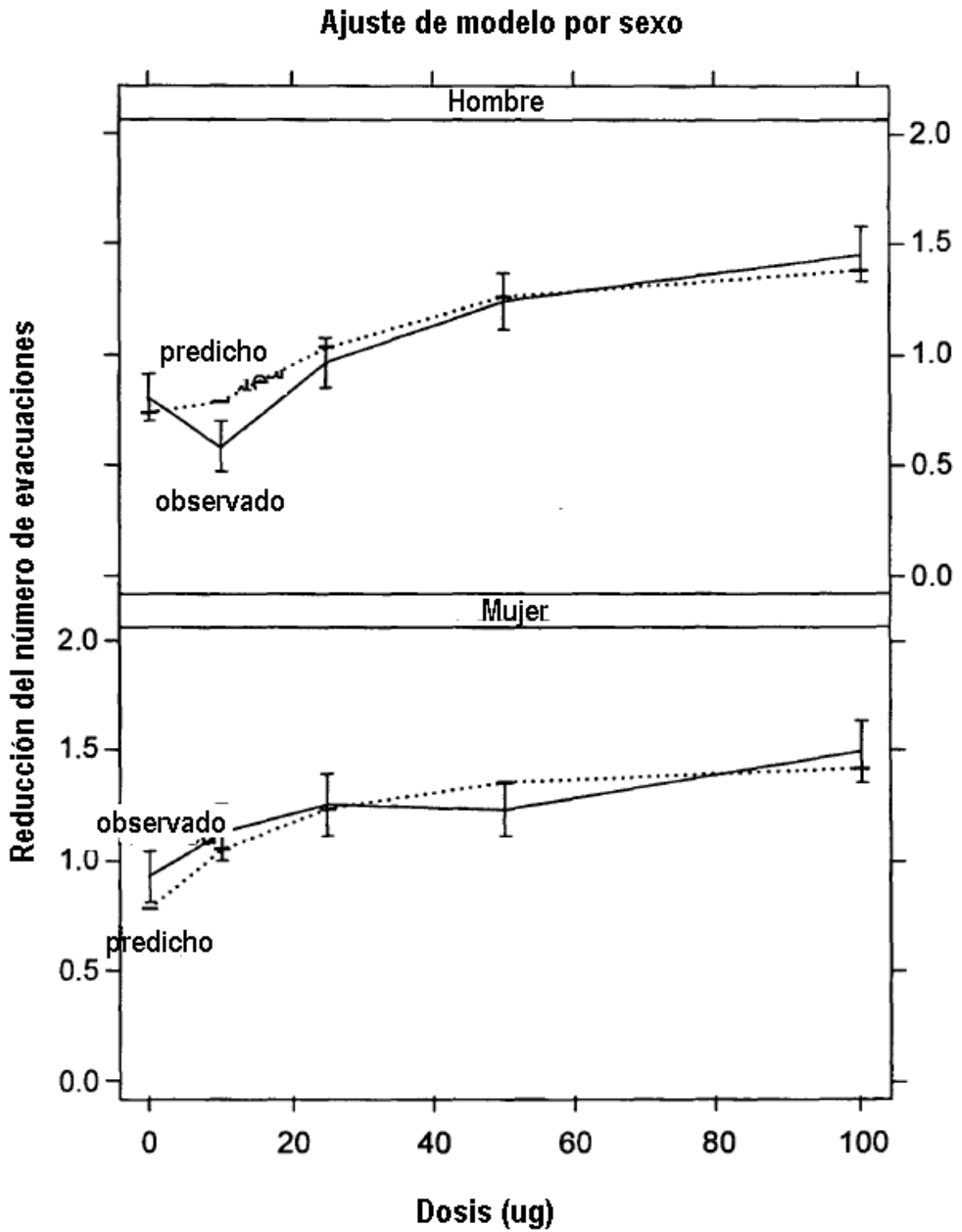


Figura 1

Figura 2



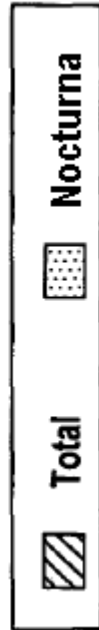
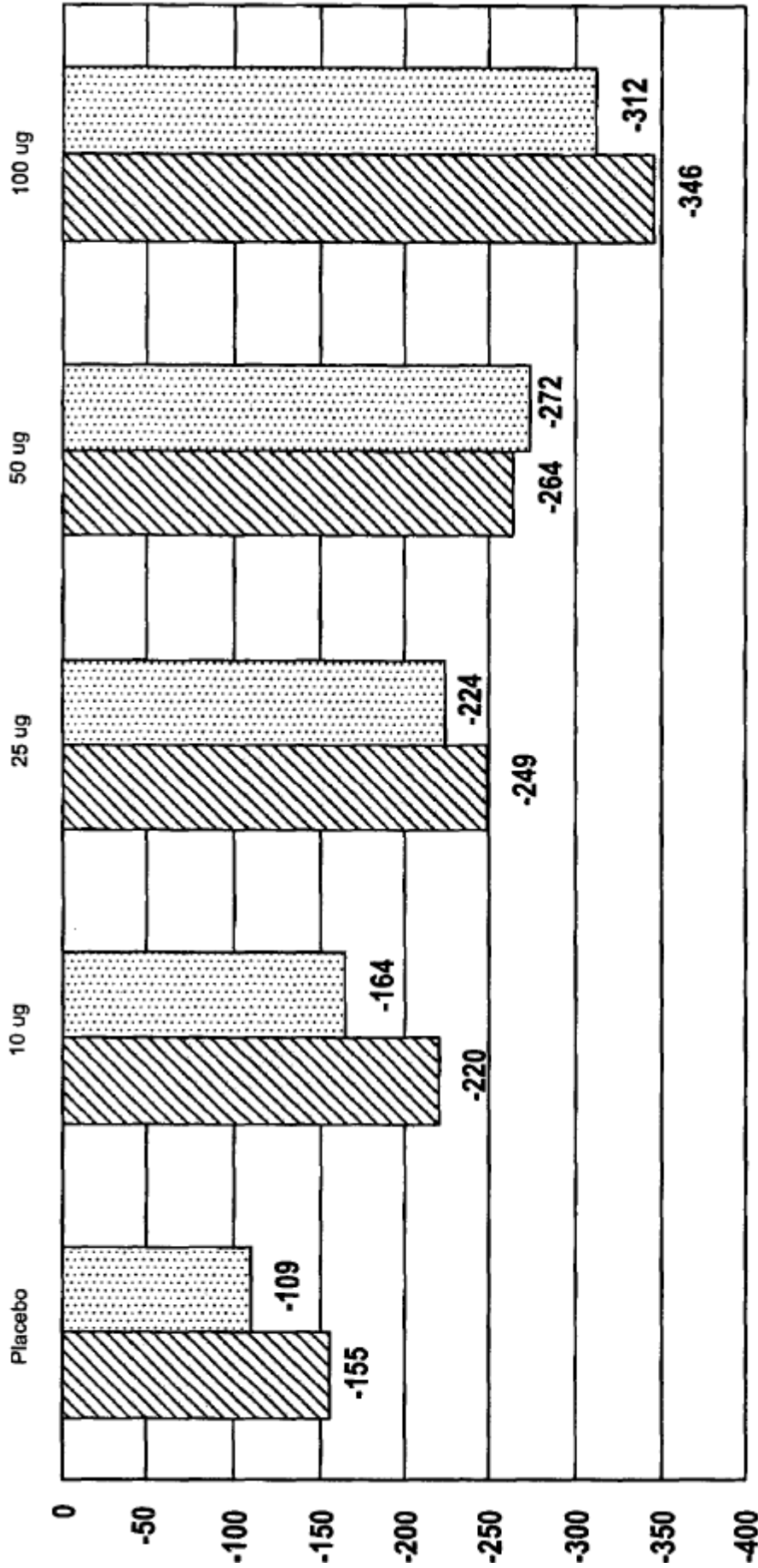


Figura 3

Figura 4

