

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OCTOSTIM[®]

Acétate de desmopressine

Injection (15 µg/mL)

Vaporisateur nasal (1,5 mg/mL)

(Chaque dose calibrée libère 150 µg/vaporisation)

USP

Antihémorragique

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

Date de révision :
4 avril 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 212397

Date d'approbation :
12 avril 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
RÉFÉRENCES	25

OCTOSTIM®

Injection d'acétate de desmopressine
Vaporisateur nasal d'acétate de desmopressine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	15 µg/mL	Acide chlorhydrique, eau purifiée, chlorure de sodium
Intranasale	1,5 mg/mL (chaque dose calibrée libère 150 µg/vaporisation)	Solution de chlorure de benzalkonium, acide citrique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée, chlorure de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de l'injection et du vaporisateur nasal Octostim[®] est indiquée pour :

- La prévention des saignements chez les patients atteints de formes légères d'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand's du Type I.

L'utilisation de l'injection d'Octostim[®] est indiquée pour :

- La prévention ou le traitement des saignements chez les patients atteints d'urémie.

Hémophilie A

L'utilisation d'OCTOSTIM[®] est indiquée pour les patients atteints d'hémophilie A dont les niveaux de facteur VIII sont supérieurs à 5 %.

OCTOSTIM[®] permettra souvent de maintenir l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A au cours de certaines interventions chirurgicales et pendant la période postopératoire, lorsqu'il est injecté 30 minutes avant l'intervention projetée ou administré par vaporisateur nasal 2 heures avant celle-ci.

OCTOSTIM[®] permettra également de stopper les épisodes de saignement comme les hémarthroses, les hématomes intramusculaires ou les saignements des muqueuses des patients atteints d'hémophilie A lorsque ceux-ci sont spontanés ou causés par des traumatismes.

Dans certaines situations cliniques, il peut être justifié de faire un essai d'OCTOSTIM® chez les patients dont les niveaux de Facteur VIII sont de 2 à 5 %; on devrait toutefois suivre ces patients de façon attentive.

Maladie de Von Willebrand (Type I)

L'injection d'OCTOSTIM® est indiquée pour les patients atteints de la forme classique de la maladie de von Willebrand (type I) à un degré léger ou modéré et dont les niveaux de facteur VIII sont supérieurs à 5 %. OCTOSTIM® permettra souvent de maintenir l'hémostase au cours de certaines interventions chirurgicales et pendant la période postopératoire lorsqu'il est administré 30 minutes avant l'intervention projetée ou administré par vaporisateur nasal 2 heures avant celle-ci.

OCTOSTIM® permettra habituellement de stopper les épisodes de saignement comme les hémarthroses, les hématomes intramusculaires ou les saignements des muqueuses des patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie de von Willebrand lorsque ceux-ci sont spontanés ou causés par des traumatismes.

Les patients atteints de la maladie de von Willebrand dont la probabilité de répondre à ce traitement est la moins élevée sont ceux qui sont atteints de la forme sévère homozygote de la maladie de von Willebrand et dont les activités des antigènes du facteur VIII et du facteur de von Willebrand (cofacteur de ristocétine) sont inférieures à 1 %. D'autres patients sont susceptibles de répondre de façon variable selon leur type d'anomalie moléculaire. Il est nécessaire de vérifier le temps de saignement, l'activité de coagulation du facteur VIII, les activités de l'antigène du facteur VIII et du facteur de von Willebrand au cours de l'administration d'OCTOSTIM® pour s'assurer de l'obtention de niveaux adéquats.

L'utilisation d'OCTOSTIM® n'est pas indiquée pour le traitement des formes sévères de la maladie classique de von Willebrand de type I et de type II B ni lorsqu'il y a des données indiquant la présence d'une forme moléculaire anormale de l'antigène du facteur VIII (voir la section CONTRE-INDICATIONS.)

Autres désordres de l'hémostase

L'injection d'OCTOSTIM® est indiquée pour le traitement de la prolongation du temps de saignement chez les patients urémiques. Ce produit aidera à soutenir l'hémostase chez ces patients au cours de certaines interventions chirurgicales et pendant la période postopératoire lorsqu'il est administré avant l'intervention.

On doit établir l'efficacité thérapeutique (c'est-à-dire la normalisation du temps de saignement) au moment du diagnostic du désordre de la coagulation ou au moins 72 heures avant un traitement électif, en administrant une dose type d'OCTOSTIM® (voir Tests de laboratoire dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation d'OCTOSTIM[®] est contre-indiquée chez les patients possédant des antécédents avérés d'hypersensibilité à l'acétate de desmopressine ; le vaporisateur nasal est également contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents avérés d'hypersensibilité à l'agent de conservation.

OCTOSTIM[®] ne doit pas être utilisé par des patients atteints de la maladie de von Willebrand de type II B ou du type plaquettaire (pseudo) à cause du risque d'agrégation plaquettaire ou de thrombocytopénie.

OCTOSTIM[®] ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'autres affections nécessitant un traitement avec des agents diurétiques.

Le vaporisateur nasal OCTOSTIM[®] ne doit pas être utilisé en cas de polydipsie habituelle et psychogène, de présence ou d'antécédents d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). [Mod 5.4: Vande Walle-46738/pg. 236]

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement avec OCTOSTIM[®] (acétate de desmopressine) non associé à une restriction concomitante de l'ingestion d'eau est susceptible de provoquer une rétention d'eau ou une hyponatrémie accompagnée ou non des signes et symptômes suivants (une réduction du niveau de sodium sérique, un gain pondéral et dans certains cas sévères, des convulsions). Parmi les autres signes associés à ce désordre, on retrouve la présence de céphalées persistantes et de nausée ou de vomissements. Si ces symptômes sont présents, on doit vérifier le niveau de sodium sérique. On doit restreindre le plus possible l'ingestion de liquides et vérifier régulièrement le poids corporel. Si le poids corporel augmente graduellement, si le niveau de sodium sérique est inférieur à 130 mmol/l ou si l'osmolalité plasmatique est inférieure à 270 mOsm/kg de poids corporel, on doit réduire l'ingestion de liquides de façon drastique et interrompre l'administration d'OCTOSTIM[®].

On doit prendre des précautions pour empêcher une surcharge liquidienne pour :

- les très jeunes patients et les personnes âgées
- les maladies caractérisées par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique
- les patients susceptibles de subir une augmentation de la pression intracrânienne

Les enfants, les personnes âgées et les patients ayant un niveau de sodium sérique dans le bas de l'intervalle des valeurs normales peuvent être plus à risque d'hyponatrémie.

Le traitement avec la desmopressine doit être interrompu ou ajusté avec précaution pendant les maladies aiguës intercurrentes caractérisées par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastroentérite), et l'équilibre liquidien et électrolytique doit être soigneusement surveillé, en particulier en

cas de saignement excessif.

On doit porter une attention particulière à la possibilité d'une rare incidence d'une réduction extrême de l'osmolalité plasmatique qui pourrait provoquer des convulsions, susceptibles de mener à un coma.

On doit utiliser OCTOSTIM[®] avec précaution chez les patients sujets à des maux de tête d'origine vasculaire et chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne et de maladie cardiovasculaire hypertensive à cause des changements possibles de la tension artérielle et de la possibilité d'une tachycardie.

Des taux d'infusion rapides peuvent provoquer une hypotension importante ; on ne doit donc pas effectuer la perfusion intraveineuse d'OCTOSTIM[®] en moins de 20 à 30 minutes. On ne doit pas excéder une dose maximale de 0,3 µg/kg.

On a noté une absence d'effet thérapeutique chez les patients fébriles ou chez ceux qui avaient subi une autre sorte de stress pendant plusieurs jours. Lorsqu'il est possible de le faire, on doit établir l'efficacité thérapeutique (c'est-à-dire la réponse du facteur VIII dans l'hémophilie et la correction du temps de saignement dans les autres désordres de la coagulation) chez les différents patients avant l'utilisation du médicament pour le traitement et suivre ces paramètres d'efficacité tout au cours du traitement. L'utilisation concomitante d'agents antifibrinolytiques a été recommandée pour contrebalancer la libération de l'activateur du plasminogène induite par la desmopressine, mais les avantages de cette mesure n'ont toutefois pas été clairement établis.

Les bienfaits de la desmopressine comparativement à d'autres traitements hémostatiques doivent être soigneusement évalués lorsqu'une hémostase prolongée est requise, notamment en cas de saignement postopératoire actif et de saignement variqueux chez les patients cirrhotiques.

La desmopressine ne doit pas être utilisée de façon courante chez le patient présentant un traumatisme hémorragique (grade 2C). La desmopressine (0,3 µg/kg) peut être administrée à des patients traités par des antiagrégants plaquettaires ou atteints de la maladie de von Willebrand (grade 2C).

L'ajout de la desmopressine n'augmente pas et peut diminuer l'efficacité de la terlipressine pour maîtriser les hémorragies variqueuses aiguës chez les patients cirrhotiques.

L'utilisation de la desmopressine n'est pas recommandée chez les patients cirrhotiques subissant une chirurgie non urgente ou au moment d'une hémorragie variqueuse (B2). L'administration de la desmopressine aux patients cirrhotiques subissant une extraction dentaire peut être envisagée (B2).

OCTOSTIM[®] ne doit pas être utilisé pour traiter les patients atteints de la maladie de von Willebrand de type IIB, puisqu'une agrégation plaquettaire peut être induite (voir CONTRE-INDICATIONS).

On ne doit pas utiliser OCTOSTIM[®] pour traiter les patients atteints de la maladie de von Willebrand du type IIB car une agrégation plaquettaire peut être induite (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

On ne doit pas utiliser OCTOSTIM[®] chez les patients atteints de l'hémophilie B, car ce produit n'a aucun effet sur les niveaux du facteur IX.

OCTOSTIM[®] n'a aucun effet thérapeutique sur la thrombasthénie de Glazmann.

OCTOSTIM[®] ne n'a pas d'effet compensateur sur la prolongation du temps de saignement associée à la thrombocytopénie.

On ne doit pas utiliser le vaporisateur OCTOSTIM[®] lorsqu'il est possible que la voie d'administration intranasale soit obstruée. Parmi les affections susceptibles de causer un tel blocage, on retrouve des changements de la muqueuse nasale comme de la cicatrisation, de l'œdème, de la congestion nasale et d'autres formes de blocage de même que la présence de sécrétions nasales, d'une atrophie de la muqueuse nasale et d'une rhinite atrophique importante. Ces affections peuvent provoquer une non-fiabilité de l'absorption. L'administration intranasale peut également ne pas être appropriée lorsque le niveau de conscience est réduit. Dans ces situations, on doit utiliser l'injection d'OCTOSTIM[®].

Il se peut qu'on observe une tachyphylaxie avec un usage répété.

De rares événements thrombotiques ont été rapportés (thrombose, thrombose cérébrale, accident et trouble vasculaires cérébraux (AVC), infarctus du myocarde aigu, angor et douleur thoracique) après l'injection de l'acétate de desmopressine chez des patients prédisposés à la formation de thrombus. Une relation de cause à effet n'a pas été établie dans ces cas, mais on devrait faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce médicament chez les patients âgés et chez les patients ayant des facteurs de risque et des antécédents de thrombose, de thrombophilie et de maladie cardiovasculaire connue.

Une élévation persistante du taux de facteur VIII endogène est un facteur de risque de thromboembolie veineuse (TEV). Les données selon lesquelles un taux de vWF élevé est un facteur de risque de TEV sont moins probantes, mais certaines études ont montré une association.

On a rapporté, rarement, de graves réactions allergiques. On a rapporté un cas fatal d'anaphylaxie chez un patient qui a reçu OCTOSTIM[®] par voie intraveineuse. On ignore s'il y a production d'anticorps à l'acétate de desmopressine après l'administration répétée de ce produit.

OCTOSTIM[®] possède un effet antidiurétique. On doit avertir les patients qui reçoivent ce médicament de réduire leur ingestion de liquides pendant au moins les 6 heures qui suivent son administration. On doit suivre les ingesta/excréta liquidiens des patients qui reçoivent des liquides par voie intraveineuse.

L'innocuité et l'efficacité du vaporisateur OCTOSTIM[®] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 11 mois.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, on doit faire preuve de prudence lorsque le vaporisateur OCTOSTIM[®] est administré à une femme qui allaite.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le vaporisateur nasal OCTOSTIM peut entraîner un bronchospasme et une irritation cutanée. [\[Mod 5.4: EU Guidance-46739/pg.6\]](#)

Généralités

On doit prendre des précautions chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min).

Une dysfonction vésicale sévère et une obstruction du débit urinaire doivent être écartées avant l'instauration du traitement.

OCTOSTIM[®] (acétate de desmopressine) produit des changements de la tension artérielle : une élévation ou une baisse de la pression artérielle accompagnée d'une tachycardie compensatoire. L'administration sous-cutanée et intranasale provoque habituellement un léger changement transitoire. Des changements plus importants peuvent se produire lors de la perfusion intraveineuse, en particulier si celle-ci est rapide (voir la section MISES EN GARDE). On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ce produit chez des patients atteints d'insuffisance coronarienne et/ou de maladie cardiovasculaire hypertensive.

Avant la première administration thérapeutique du vaporisateur OCTOSTIM[®], le médecin doit établir que le patient fait montre d'un changement approprié de son profil de coagulation après une dose type de l'administration intranasale du vaporisateur OCTOSTIM[®].

On ne doit pas administrer OCTOSTIM[®] à des patients déshydratés avant que leur équilibre hydrique n'ait été rétabli de façon adéquate.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise OCTOSTIM[®] chez des patients atteints de fibrose kystique, car ceux-ci sont sujets à des épisodes d'hyponatrémie. On doit observer attentivement les enfants et les patients d'âge gériatrique pour détecter une possible rétention hydrique provoquée par une ingestion excédentaire de liquides.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Les rapports publiés insistent sur le fait que, contrairement aux préparations contenant

l'hormone naturelle, l'acétate de desmopressine administrée en doses antidiurétiques ne possède pas d'action utérotonique, mais dans chaque cas, le médecin doit évaluer l'avantage thérapeutique possible en comparaison avec le danger potentiel.

Des études de reproduction effectuées sur des rates et des lapines n'ont révélé aucun signe de lésion aux fœtus provoqué par l'acétate de desmopressine. On a étudié des doses sous-cutanées aussi fortes que 4 fois la dose humaine utilisée pour la stimulation du facteur VIII sur une base de mg/m² (ou 12,5 fois la dose humaine sur une base de mg/kg) et des doses aussi fortes que 4 fois la dose humaine pour le traitement du diabète insipide sur une base de mg/m² (ou 12,5 fois la dose humaine sur une base de mg/kg). Plusieurs articles ont été publiés sur le traitement du diabète insipide chez les femmes enceintes sans qu'on ne signale aucune lésion aux fœtus.

Les données publiées sur un nombre limité (n = 53) de femmes atteintes du diabète insipide et exposées à la desmopressine pendant leur grossesse n'ont indiqué aucun effet indésirable de la desmopressine sur la grossesse ni sur la santé du fœtus/nouveau-né. Il n'y a, jusqu'ici, aucune autre donnée épidémiologique pertinente disponible. Les études effectuées sur des animaux n'indiquent aucun effet nuisible direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ni sur le développement postnatal.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ce produit à une femme enceinte.

Femmes qui allaitent :

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes qui allaitent. Une étude effectuée auprès d'une seule femme après son accouchement a démontré un changement marqué du niveau plasmatique d'acétate de desmopressine après l'administration d'une dose intranasale de 10 µg, mais on n'a détecté que peu de médicament dans le lait maternel. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les résultats des analyses de lait provenant de femmes qui ont allaité après avoir reçu une forte dose de desmopressine (300 µg par voie intranasale) ont indiqué que les quantités de desmopressine susceptibles d'être transmises à l'enfant sont considérablement inférieures aux quantités nécessaires pour modifier la diurèse.

Pédiatrie

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès d'enfants atteints d'insuffisance rénale.

L'utilisation d'acétate de desmopressine pour les nourrissons et les enfants nécessite une restriction minutieuse de l'ingestion de liquides pour prévenir une hyponatrémie et une intoxication hydrique possibles. Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de nourrissons de moins de 3 mois atteints de la maladie de von Willebrand ou d'hémophilie A. Dans chaque cas, le médecin doit évaluer les avantages thérapeutiques possibles comparativement aux risques potentiels. On ne doit pas utiliser le vaporisateur OCTOSTIM chez les enfants de moins de 11 mois pour le traitement de l'hémophilie A ni pour la maladie de von Willebrand.

Surveillance et essais de laboratoire

Hémophilie A

Parmi les tests de laboratoire utilisés pour évaluer l'état des patients, on retrouve les niveaux du facteur de coagulation VIII, de l'antigène du facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine du facteur VIII (facteur de von Willebrand) de même que la mesure du temps de céphaline-kaolin. On doit déterminer l'activité de coagulation du facteur VIII avant d'administrer OCTOSTIM® pour l'hémostase. Si l'activité de coagulation du facteur VIII est présente à moins de 5 % de la normale, on ne doit pas faire appel à OCTOSTIM® seul.

Maladie de von Willebrand

Parmi les tests de laboratoire utilisés pour évaluer l'état des patients, on retrouve les niveaux du facteur de coagulation VIII, de l'antigène du facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine du facteur VIII (facteur de von Willebrand). Le temps de saignement cutané peut aider à suivre ces patients et on devrait toujours évaluer ce test en phase préopératoire.

Urémie

On doit administrer une dose type d'OCTOSTIM® au moment du diagnostic du désordre de la coagulation ou au moins 72 heures avant un traitement électif. On doit mesurer les temps de saignement cutané avant l'administration d'OCTOSTIM® et 1 heure après celle-ci.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La réaction indésirable la plus grave que cause la desmopressine est l'hyponatrémie/rétention hydrique, qui est associée à des céphalées, à la nausée, à des vomissements, à une intoxication hydrique, à une réduction du sodium sérique, à un gain pondéral, à un malaise, à une douleur abdominale, à des crampes ou des spasmes musculaires, à des étourdissements, à une baisse du niveau de conscience, à une confusion, des œdèmes généralisés ou locaux (périphérique, du visage) et, dans certains cas graves, un œdème cérébral, une encéphalopathie hyponatrémique, des convulsions et un coma. L'hyponatrémie est réversible dans les deux tiers des cas signalés chez des adultes après la commercialisation. Pour le tiers des cas restant, 7 % des patients sont signalés comme ne s'étant pas rétablis au moment du signalement de l'événement et l'issue n'a pas été connue chez 21 % des patients. Le traitement doit être personnalisé, et une surcorrection rapide doit être évitée pour réduire le risque de complications ultérieures.

À la suite de la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions allergiques locales, comme la dyspnée, l'érythème, des œdèmes généralisés ou

locaux (périphérique, du visage), un prurit, une éruption cutanée, une éruption cutanée maculeuse, une éruption cutanée érythémateuse, une plaque cutanée et de l'urticaire, ont été rapportées en association avec l'injection de DDAVP. Des réactions d'hypersensibilité plus graves, y compris un choc et une réaction anaphylactiques, et un choc et une réaction anaphylactoïdes ont aussi été rapportés en association avec l'injection de DDAVP. Les réactions allergiques se produisent habituellement rapidement après l'administration du médicament et peuvent se produire lors de la première utilisation ou après une exposition répétée à l'injection de DDAVP.

De rares cas signalés après la commercialisation de thrombose veineuse profonde, d'accident ou de trouble vasculaires cérébraux (AVC), de thrombose cérébrale, d'hypertension, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'angor et de douleur thoracique ont été rapportés chez des patients traités avec de la desmopressine.

Une élévation persistante du taux de FVIII endogène est un facteur de risque de thromboembolie veineuse (TEV). Les données selon lesquelles un taux de vWF élevé est un facteur de risque de TEV sont moins probantes, mais certaines études ont montré une association.

OCTOSTIM[®] a provoqué des cas transitoires de céphalées, de nausée, de bouffées vasomotrices, de tachycardie, d'hypotension, d'oligurie, de crampes abdominales et de douleurs à la vulve. On a également signalé des cas de congestion nasale et de rhinite après l'administration du vaporisateur nasal. La fréquence varie selon le dosage et la voie d'administration.

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour vous informer sur le risque d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie. Il est arrivé, très rarement, que l'injection intraveineuse d'OCTOSTIM[®] provoque, le long du parcours de la veine, un érythème, une enflure ou une sensation de brûlure.

Parmi les réactions indésirables survenues lors de l'administration intraveineuse à 297 patients, on a signalé des cas transitoires de rougeur du visage (environ 18 %), de fatigue (3 %), de céphalées (2 %) et d'oligurie (1 %). Parmi les autres réactions signalées à une fréquence inférieure à 1 %, on a retrouvé des nausées, des étourdissements et des cas de syncope et de crampes abdominales.

Parmi les réactions indésirables survenues après l'administration sous-cutanée à 190 sujets, on a signalé des cas transitoires de rougeur du visage (7 %). Parmi les autres réactions signalées à une fréquence inférieure à 1 %, on a retrouvé de l'hypotension et des cas de céphalées temporaires, de tension abdominale, de nausée, de tachycardie et d'inconfort au site d'injection.

Parmi les réactions indésirables signalées après l'administration intranasale à 78 patients, on a signalé des rougeurs et de la chaleur au visage (24 %), des étourdissements ou des céphalées (13 %), des palpitations (9 %), de la nausée (6 %), de la fatigue (6 %), l'apparition de rougeur aux yeux (4 %), une réduction de la diurèse (3 %), de la congestion nasale, de la rhinite et de la tachycardie. Parmi les autres réactions signalées à

une fréquence inférieure à 1%, on a retrouvé des cas de crampes abdominales, de réactions allergiques à la desmopressine et à l'agent de conservation et de somnolence.

On a observé de l'hypotension importante chez certains patients qui ont reçu OCTOSTIM® par voie intraveineuse au cours d'interventions chirurgicales cardiaques et ce phénomène peut avoir été causé par des taux d'infusion rapides. On ne doit pas excéder un dosage de 0,3 µg/kg ni administrer la perfusion en moins de 20 à 30 minutes.

Signalements d'effets indésirables supplémentaires après la commercialisation

Les événements suivants ont été signalés après la commercialisation :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales – dyspnée

Affections gastro-intestinales – nausée, vomissements

Affections du système nerveux – céphalées, étourdissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration – réactions au point d'injection/de perfusion, notamment enflure, douleur, extravasation, érythème, hématomes et nodules, œdèmes généralisés ou locaux (périphérique, du visage), frissons

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bien que l'activité vasopressive de l'acétate de desmopressine soit très faible, on ne devrait utiliser ce médicament de façon concomitante avec d'autres agents vasopresseurs que si on suit le patient de façon attentive.

On a utilisé l'injection de DDAVP (acétate de desmopressine) avec l'acide epsilon aminocaproïque sans réactions indésirables.

On doit prendre des précautions pour éviter l'hyponatrémie, y compris accorder une attention particulière à la restriction des liquides et effectuer un suivi plus fréquent du niveau de sodium sérique, lorsqu'il est question de traitement concomitant avec des substances qui affectent l'homéostasie sur le plan de l'eau et du sodium, qui, comme on le sait, libèrent une hormone antidiurétique et soupçonnées d'induire le SIADH. Il s'agit entre autres des opioïdes, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, de la chlorpromazine, de la carbamazépine, des antidiabétiques du groupe des sulfonurées, notamment la chlorpropamide, l'urée, la fludrocortisone et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), car ils peuvent provoquer un effet antidiurétique supplémentaire et augmenter le risque de rétention d'eau ou d'hyponatrémie.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise de la desmopressine chez les patients qui reçoivent du lithium, de fortes doses d'épinéphrine, de la déméclocycline, de

l'héparine ou de l'alcool, car la réponse antidiurétique à la desmopressine peut être réduite.

L'administration concomitante de clofibrate avec la desmopressine serait susceptible de potentialiser et de prolonger l'effet antidiurétique de la desmopressine.

Il se peut que l'indométacine augmente l'importance, mais pas la durée de la réponse à la desmopressine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration

L'injection d'OCTOSTIM[®] est administrée par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes pour donner une dose de 0,3 µg/kg. La dose intraveineuse maximale est de 20 µg. Si on utilise l'injection d'OCTOSTIM[®] en phase préopératoire, on doit l'administrer 30 minutes avant l'intervention prévue. L'effet maximal est obtenu une heure après l'administration. La réponse de la réduction du temps de saignement est immédiate.

Dilution pour l'infusion

Diluez le produit dans du salin physiologique stérile et faites une perfusion lente d'une durée de 20 à 30 minutes. Chez les adultes et les enfants de plus de 10kg, on utilise 50 mL de diluant ; chez les enfants pesant 10 kg ou moins, on utilise 10 mL de diluant.

Le vaporisateur OCTOSTIM[®] est administré par inhalation nasale, une vaporisation par narine, pour obtenir une dose totale de 300 µg. Pour les patients de moins de 50 kg, on administre 150 µg sous forme d'une seule vaporisation pour obtenir l'effet prévu sur l'activité de coagulation du facteur VIII, sur l'activité du cofacteur de la ristocétine du facteur VIII et sur le temps de saignement cutané. Si on utilise le vaporisateur OCTOSTIM[®] en phase préopératoire, on doit l'administrer 2 heures avant l'intervention prévue.

On doit déterminer la nécessité de répéter l'administration d'OCTOSTIM[®] ou d'utiliser d'autres produits sanguins pour l'hémostase selon la réponse des tests de laboratoire de même que d'après l'état clinique du patient. Lors du traitement de chaque patient, on doit prendre en considération la tendance à la tachyphylaxie (diminution de la réponse) qui suit la répétition de l'administration à une fréquence supérieure à une fois toutes les 48 heures.

SURDOSAGE

L'administration d'OCTOSTIM[®] (acétate de desmopressine) à des doses excessives est susceptible de provoquer des céphalées, des crampes abdominales, de la nausée et des

rougeurs du visage. Dans ces cas, on doit réduire le dosage et la fréquence d'administration ou retirer le médicament selon la gravité de l'état du patient. Une perfusion intraveineuse rapide peut provoquer de l'hypotension. On ne doit pas excéder une dose intraveineuse maximale de 0,3 µg/kg ni administrer la perfusion en moins de 20 à 30 minutes.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à OCTOSTIM®. L'intoxication hydrique répond rapidement à un traitement diurétique (par ex., furosémide) et à un traitement de soutien approprié de remplacement des liquides sans interférence avec les effets hémostatiques.

Le surdosage entraîne une durée d'action prolongée accompagnée d'un risque accru de rétention liquidienne et d'hyponatrémie.

Bien qu'il soit nécessaire d'individualiser le traitement de l'hyponatrémie, il est possible de donner les recommandations générales suivantes. On traite l'hyponatrémie asymptomatique par l'arrêt du traitement avec la desmopressine et avec une restriction hydrique. Il est possible d'ajouter une perfusion de chlorure de sodium isotonique ou hypertonique dans les cas accompagnés de symptômes. Lorsque la rétention liquidienne est grave (convulsions et perte de conscience), on doit ajouter un traitement avec du furosémide.

Pour obtenir des renseignements mis à jour sur le traitement d'une surdose de médicament possible, communiquez avec votre Centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

OCTOSTIM® (acétate de desmopressine) est un analogue structurel synthétique de l'hormone humaine naturelle, vasopressine arginine, avec désamination de la 1-cystéine et substitution de la 8-L-arginine par une 8-D-arginine.

L'administration d'OCTOSTIM® provoque une augmentation transitoire de tous les composants du complexe du facteur VIII (activité de coagulation du facteur VIII, antigène associé au facteur VIII, et cofacteur de la ristocétine) et de l'activateur du plasminogène. OCTOSTIM® provoque, directement ou indirectement, la libération très rapide de ces facteurs de leurs sites de stockage dans les cellules endothéliales. Il est de plus possible qu'OCTOSTIM® agisse directement sur les parois des vaisseaux, augmentant la dispersion des plaquettes et leur adhésion aux sites de lésions.

Une deuxième dose administrée avant que les stocks des cellules endothéliales aient été rétablis ne donnera pas un effet aussi marqué que la dose initiale. On constate des réponses aussi fortes que la réponse initiale lorsque 48 heures ou plus se sont écoulées entre les doses.

Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques après l'administration sous-cutanée ou intraveineuse à des sujets volontaires sont équivalents. La demi-vie plasmatique après l'administration sous-cutanée, intraveineuse et intranasale varie de 3,2 à 3,6 heures.

Pharmacodynamique

La desmopressine provoque une augmentation proportionnelle à la dose des niveaux plasmatiques du facteur VIII (facteur antihémophilique), de l'activateur du plasminogène et, à un moindre degré, des activités de l'antigène associé au facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine. Le mécanisme par lequel la desmopressine réduit le temps de saignement est toujours l'objet de suppositions.

Les modifications structurelles de la vasopressine que l'on retrouve dans la desmopressine sont associées à une réduction des contractions du muscle lisse et des propriétés vasopressives comparativement à la vasopressine et à la lyspressine. Les études initiales portant sur l'administration intranasale de desmopressine à une dose inférieure à la dose thérapeutique (20 µg) n'ont démontré aucun effet sur la tension artérielle ni sur le pouls, mais des augmentations de la tension artérielle moyenne aussi élevées que 15 mm Hg ont été observées à des doses de 40 µg ou plus. Dans des niveaux de doses thérapeutiques, les changements cardiovasculaires chez des sujets volontaires normaux et en bonne santé n'ont pas été considérés comme significatifs sur le plan clinique, mais 27 sujets volontaires sur 32 ont fait montre de changements appréciables de la tension artérielle systolique et/ou diastolique et 8 ont subi des changements appréciables de leur pouls. Certains de ces sujets ont subi des augmentations de la tension artérielle diastolique égales ou supérieures à 20 % ; l'un d'entre eux a subi une augmentation de la tension artérielle systolique de 35 % (40 mm Hg) ; et d'autres ont subi des réductions de la tension artérielle diastolique, accompagnées dans certains cas de tachycardie compensatoire.

Il a été démontré que la desmopressine interagit avec les récepteurs rénaux (V_2) de la vasopressine qui transmettent son effet antidiurétique sur les tubules rénaux. Les effets extrarénaux de la desmopressine chez les personnes normales, notamment la stimulation de la libération du facteur de coagulation VIII et du facteur de von Willebrand (cofacteur de la ristocétine) et une réduction de la tension artérielle, peuvent être la conséquence d'une interaction avec des récepteurs situés dans des tissus différents, mais semblables aux récepteurs rénaux V_2 .

Il n'a pas encore été démontré que la desmopressine stimule les contractions utérines.

Injection

Des études comparant la réponse à la dose administrée ont été menées sur des personnes en bonne santé, en utilisant des doses de 0,1 à 0,4 µg/kg. OCTOSTIM[®] provoque une augmentation moyenne de l'activité de coagulation du facteur VIII de deux à cinq fois les niveaux de base.

L'activité de l'activateur du plasminogène augmente par environ trois fois la valeur de base après la perfusion d'OCTOSTIM[®], mais cette augmentation est d'une si courte durée qu'il n'y a pas eu un degré de fibrinolyse significatif sur le plan clinique chez les patients traités avec OCTOSTIM[®]. Les activités de l'antigène associé au facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine ont également été augmentées à un plus faible degré, mais toujours de façon proportionnelle à la dose. Les réponses ci-haut mentionnées atteignent leur maximum à un point situé entre une et deux heures.

L'effet d'une administration répétée d'OCTOSTIM[®], lorsque des doses ont été données tous les 12 à 24 heures, a généralement été moindre que l'augmentation de l'activité du facteur VIII qui avait été observée lors de l'administration d'une dose unique. Il est possible de reproduire l'effet de la dose initiale chez n'importe quel patient si on laisse s'écouler 2 à 3 jours entre les administrations de doses, ce qui permet aux sites de stockage des cellules endothéliales de se rétablir.

Le pourcentage de l'augmentation des niveaux de facteur VIII chez les patients atteints de formes légères de l'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand n'a pas été significativement différent de celui qui a été observé chez les personnes en bonne santé lorsqu'on les a traitées avec 0,3 µg/kg d'OCTOSTIM[®] perfusé sur une période de 10 minutes.

La desmopressine aurait également augmenté le niveau d'activité du facteur VIII et, à un moins niveau, celui de l'antigène associé au facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine chez les patients atteints d'urémie ; ces changements ont été accompagnés par une réduction du temps de saignement. De plus, le médicament a induit la libération dans le plasma des multimères les plus volumineux du facteur VIII/facteur de von Willebrand chez ces patients.

Vaporisateur nasal

Des études comparant la réponse à la dose administrée ont été menées auprès de personnes en bonne santé en utilisant des doses de 150 à 450 µg administrées en une à trois vaporisations. La réponse est proportionnelle à la dose et des niveaux plasmatiques maximaux de 150 à 250 % de la concentration initiale ont été obtenus pour le facteur VIII et le facteur de von Willebrand. L'augmentation est rapide et manifeste dans les 30 minutes qui suivent l'administration de la dose, atteignant son niveau maximal environ 1,5 heure après celle-ci.

Chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, les niveaux de l'activité de coagulation du facteur VIII et de l'antigène du facteur de von Willebrand sont demeurés supérieurs à 30 U/dL pendant 8 heures après une dose de 300 µg du vaporisateur d'OCTOSTIM[®].

Après une vaporisation de 300 µg d'OCTOSTIM[®], le pourcentage de l'augmentation des niveaux du facteur VIII et du facteur de von Willebrand chez les patients atteints d'une

forme légère de l'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand a été inférieur à ce qui a été observé après une perfusion intraveineuse de 0,3 µg/kg d'OCTOSTIM®.

Dans une étude comparant l'administration intranasale et intraveineuse de desmopressine chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de l'hémophilie A ou de la maladie de von Willebrand, une dose intranasale de 300 µg de desmopressine a été suivie d'une augmentation de 54 % et 75 %, respectivement, des niveaux du facteur VIII:C et de l'antigène de von Willebrand comparativement à l'administration intraveineuse de desmopressine. Le pourcentage moyen maximal de la réduction du temps de saignement après l'administration de desmopressine par voie intranasale a été 1,5 fois celui qui a été observé après l'administration intraveineuse de desmopressine.

On a testé l'administration de la desmopressine par voie intranasale pour la prévention et le traitement des complications hémorragiques chez les personnes atteintes de formes légères de réduction du facteur VIII lorsqu'elles subissaient diverses interventions (interventions chirurgicales, extractions dentaires, etc.), les niveaux de Factor VIII:C se sont élevés au-dessus des niveaux initiaux après l'administration intranasale de desmopressine. Le changement des niveaux a été évident après 15 minutes et a été à son niveau maximal 2 heures après l'administration de la dose.

L'administration de 300 µg de desmopressine par voie intranasale a généralement été suivie d'une augmentation par un facteur d'au moins 2 de l'activité de coagulation plasmatique du facteur VIII (VIII:C). De plus, le contenu de l'antigène du facteur de von Willebrand (vWF:Ag) augmente également, mais à un moindre degré. Il y a en même temps une libération de l'activateur du plasminogène (AP).

La prolongation du temps de saignement est réduite dans la même proportion après des doses de 300 µg de desmopressine par voie intranasale ou de 0,3 µg/kg de poids corporel par voie intraveineuse.

Pharmacocinétique

Injection

Après une perfusion intraveineuse de desmopressine, l'augmentation de l'activité plasmatique du facteur VIII commence à se produire dans les 15 à 30 minutes suivantes et atteint son maximum entre 90 minutes et 3 heures après l'administration ; l'augmentation de l'activité du facteur VIII est proportionnelle à la dose, et on a rapporté qu'une augmentation maximale de 300 à 400 % se produirait après une perfusion intraveineuse d'une dose de 0,4 µg/kg. On a également rapporté que l'activité de l'antigène associé au facteur VIII plasmatique est à son niveau maximal 3 heures après la perfusion intraveineuse du médicament. On a comparé l'administration sous-cutanée d'OCTOSTIM® à l'administration par voie intraveineuse chez des sujets volontaires en bonne santé et on a trouvé que les réponses à ces différentes voies d'administration étaient bioéquivalentes quant à leur profil pharmacocinétique.

On a administré de l'acétate de desmopressine à 10 sujets volontaires en bonne santé au cours d'une étude randomisée en croisé utilisant une dose de 0,4 µg/kg par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée. Les données pharmacocinétiques sont résumées au tableau 1.

Tableau 1 : Données pharmacocinétiques d'OCTOSTIM après son administration par voie sous-cutanée et intraveineuse à 10 sujets volontaires en bonne santé. SSC moyenne ± É.-T.

Dose et voie d'administration	SSC (pg/h/mL ⁻¹)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (min)	Demi-vie (min ⁻¹)
0,4µg/kg i.v.	3109 ± 1056			3,62 ± 0,42
0,4µg/kg s.c. (4 µg/mL ampoule)	3492 ± 659	568 ± 203	87 ± 66	3,50 ± 0,39
0,4µg/kg s.c. (40 µg/mL ampoule)	3164 ± 393	544 ± 46	60 ± 7	3,17 ± 0,33

L'administration sous-cutanée d'OCTOSTIM[®] a été suivie de la même demi-vie plasmatique de ce produit, de 3,2 à 3,6 heures, que l'administration intraveineuse d'OCTOSTIM[®]. Le profil plasmatique indique que l'élimination d'OCTOSTIM[®] du plasma s'est faite selon une cinétique du premier ordre. Il n'y a pas de différence significative dans la SSC entre les administrations sous-cutanées et intraveineuses d'OCTOSTIM[®]. Une étude semblable menée auprès de 14 patients hémophiles a également démontré que la voie sous-cutanée d'administration est bioéquivalente à la voie intraveineuse.

Vaporisateur nasal

La biodisponibilité comparativement à celle de la voie intraveineuse d'administration est d'environ 3 à 5 %. La concentration plasmatique maximale après une dose de 300 µg est atteinte après environ 1 heure et équivaut en moyenne à 400 pg/mL. La demi-vie de la dose administrée par vaporisateur d'OCTOSTIM[®] est d'environ 3,3 à 3,5 heures, à toutes les doses possibles d'administration intranasales, soit 150 à 450 µg. Les concentrations plasmatiques d'OCTOSTIM[®] après vaporisation intranasale ont été maximales environ 40 à 45 minutes après l'administration de la dose.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On doit conserver l'injection OCTOSTIM[®] au réfrigérateur entre les températures de 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Le vaporisateur OCTOSTIM[®] doit être conservé à la verticale à une température de 15 à 25 °C. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions diluées

Perfusion intraveineuse continue

Pour la perfusion intraveineuse d'OCTOSTIM® pour les adultes et les enfants de 10 kg ou plus, on doit retirer une dose de 0,3 µg/kg dans une seringue et l'ajouter à l'intérieur d'un sac pour perfusion intraveineuse contenant 50 mL de salin physiologique stérile.

Pour les enfants pesant moins de 10 kg, on doit ajouter une dose de 0,3 µg/kg à 10 mL de salin physiologique stérile.

Il est recommandé de ne pas conserver les solutions diluées à la température ambiante pendant plus de 24 heures.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Chaque mL d'injection OCTOSTIM[®] contient 15 µg d'acétate de desmopressine, avec du chlorure de sodium et de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH à 3,5 dans de l'eau pour injection.

Chaque mL de vaporisateur OCTOSTIM[®] contient 1,5 mg d'acétate de desmopressine, du chlorure de benzalkonium, de l'acide citrique monohydraté (agent de conservation), du phosphate disodique dihydraté, de l'eau purifiée et du chlorure de sodium.

Disponibilité

L'injection OCTOSTIM[®] est disponible dans une ampoule de 1 mL contenant 15 µg de desmopressine. Les ampoules sont en verre transparent et portent un anneau d'identification rouge et un point bleu indiquant l'endroit où couper.

Instructions pour l'ouverture des ampoules

1. Tenez l'ampoule, le point bleu en haut. Agitez l'ampoule ou tapotez-la pour vider la pointe.
2. Le point bleu en haut, cassez la pointe en appuyant sur celle-ci vers le bas.

Le vaporisateur OCTOSTIM[®] est disponible en bouteilles de verre de 2,5 mL distribuées avec une pompe de précompression munie d'un applicateur et d'un bouchon protecteur. La pompe de vaporisation est réglée pour administrer 100 µl (0,1 mL ou 150 µg d'acétate de desmopressine) par activation. La pompe nasale ne peut libérer que des doses de 150 µg ou des doses multiples de 150 µg. Si on doit utiliser d'autres doses, on peut utiliser l'injection d'OCTOSTIM[®].

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

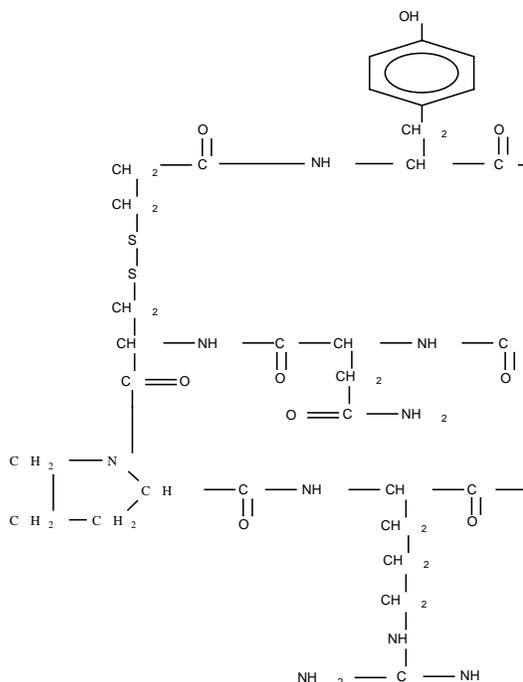
Substance pharmaceutique

Nom propre : Acétate de desmopressine
Nom chimique : 1-Désamino-8-arginine-vasopressine acétate trihydrate
1-(acide 3-mercaptopropionique)-8-D-arginine-vasopressine monoacétate (sel) trihydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire : Acétate: $C_{48}H_{74}N_{14}O_{17}S_2$
Base libre : $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$
Poids moléculaire : Acétate: 1183,2
Base libre: 1069,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

ESSAIS CLINIQUES

Étude charnière sur la comparaison des biodisponibilités

Une étude randomisée comparative en croisé et bilatérale étudiant la biodisponibilité après l'administration d'une dose unique a été menée auprès de 35 sujets masculins en bonne santé. On a mesuré et on a comparé la concentration maximale de la desmopressine et l'exposition systémique à ce médicament après l'administration d'une dose intranasale de desmopressine (300 µg; 150 µg dans chaque narine) par vaporisateur, qui avait été conservée à la température ambiante ou au réfrigérateur. Les résultats de la comparaison entre les deux préparations sont présentés ci-dessous.

Paramètre	Test*	Desmopressine (dose de 300 µg; 150 µg par narine) À partir de données mesurées		
		Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
		Test*	Référence [†]	
SSC _T (pg.h/mL)	1364,5 1509,4 (41,2)	1485,9 1628,9 (42,0)	92	83 – 102
SSC _{Inf} (pg.h/mL)	1505,5 1673,6 (41,3)	1651,0 1815,4 (42,5)	91	82 – 101
C _{max} (pg/mL)	299,2 336,0 (48,4)	312,2 347,1 (45,2)	96	85 – 108
T _{max} ² (h)	0,75 (42,8)	0,88 (54,8)		
T _{1/2} ²	3,54 (14,1)	3,58 (17,8)		

* Vaporisateur Octostim (conservé à la température ambiante)

† Vaporisateur Octostim (conservé sous réfrigération)

² Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine est faible (Tableau 2). Les souris tolèrent des doses IV de 2 mg/kg. On n'a observé que des changements temporaires du comportement clinique à des doses IV de 30 µg/kg chez les rats et 40 µg/kg chez les lapins. Des doses intraveineuses allant jusqu'à 24 µg/kg n'ont produit aucun changement cardiovasculaire chez les chiens.

Tableau 2
Toxicité aiguë d'OCTOSTIM

Espèce	Nombre	Dose DL50	Voie d'administration
Souris	10, des deux sexes	<2 mg/kg	IV
Rats	12, des deux sexes	>30 µg/kg	IV
Chiens	5 mâles	>24 µg/kg	IV

Toxicité subaiguë

Les résultats d'études menées sur une période de 14 jours démontrent que l'administration intraveineuse à des taux de 18 µg/kg/jour à des rats et de 6 µg/kg/jour à des lapins n'a provoqué aucun changement significatif dans les paramètres d'hématologie ou de chimie clinique. Les examens post mortem n'ont révélé aucune anomalie.

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

Toxicité chronique

Études portant sur l'administration sous-cutanée à des rats

Au cours d'une expérience contrôlée menée pendant une période de 8 semaines, 20 rats ont reçu 2 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée. Aucune augmentation de la glycémie ni aucun changement morphologique ou histologique n'ont été constatés dans le pancréas.

Des rats (20 par groupe) ayant reçu des doses d'acétate de desmopressine de 5, 50, ou 500 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont subi aucun changement significatif de leur poids, de leurs valeurs sanguines, ni de leurs niveaux de transaminases. Le poids du cœur, des poumons et des reins a été réduit chez les femelles faisant partie des groupes recevant les doses les plus faibles, mais pas chez celles qui ont reçu les doses les plus fortes. Chez les mâles, on a noté une réduction des acides gras non estérifiables.

Études portant sur l'administration sous-cutanée à des chiens

Des chiens (3 par groupe) ayant reçu des doses sous-cutanées de 10 et 100 ng/kg/jour d'acétate de desmopressine pendant 6 mois n'ont pas subi de changements significatifs de leur glycémie ou des taux de transaminases comparativement au groupe témoin et il n'y a pas eu de différence histologique ou morphologique entre les organes des chiens appartenant aux deux groupes.

Études portant sur la reproduction

Lors de tests portant sur la tératogénicité qui ont été effectués sur des rats Wistar, on n'a observé aucun effet tératologique ou embryotoxique sur 369 fœtus issus de 40 femelles recevant jusqu'à 50 ng/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée du jour 1 au jour 20 de la gestation.

Lors d'une étude menée sur 78 lapines hollandaises qui ont reçu jusqu'à 10 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine du jour 6 au jour 18 de la grossesse, on n'a observé aucun effet tératologique ou embryotoxique chez leurs 296 fœtus. Le sevrage n'a pas été affecté.

Aucune étude à long terme n'a été effectuée sur des animaux pour évaluer la possibilité qu'OCTOSTIM® soit nuisible à la fertilité.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude à long terme n'a été effectuée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogénique ou mutagénique d'OCTOSTIM®.

RÉFÉRENCES

1. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus M-F, et al. Hemodynamic and coagulation responses to I-desamino[8-D-Arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N. Engl J Med* 1988;318:881-7.
2. Burroughs AK, Matthews K, Qadire M, Thomas N, Kernoff P, Tuddenham E, McIntryry N. Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. *Brit Med J* 1985; 291:1377-81.
3. Burrow GN, Wassenaar W, Robertson GL, and Sehl H. DDA VP treatment of diabetes insipidus during pregnancy and the post-partum period. *Acta Endocrinologica* 1981;97:23.
4. Christolini A, Dragoni F, Ferrari A, La Verde G, et al. Intranasal DDA VP: biological and clinical evaluation in mild factor VIII deficiency. *Haemostasis* 1991;21:273-7.
5. Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac. Vasco Anesth.* 1993;7(4):425-430.
6. Frankville DD, Harper GB, Lake CL, Johns RA. Hemodynamic consequences of desmopressin administration after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;74:988-96.
7. Ghirardini A, Chistolini A, Tirindelli MC, Di Paolantonio T, Iacopine G, Mariani P, Chirletti P, Agrestini F, Mariani G. Clinical evaluation of subcutaneously administered DDA VP. *Thrombosis Research* 1988;49:363-72.
8. Gotti E, Mecca G, Valentine C, Cortinovic E, Bertani T, Remuzzi G. Renal biopsy inpatient with acute renal failure and prolonged bleeding time: A preliminary report. *Amer. J of Kid Dis* 1985;6(6):397-9.
9. Kentro TB, Lottenberg R, Kitchens CS. Clinical efficacy of desmopressin acetate for hemostatic control in patients with primary platelet disorders undergoing surgery. *Am J of Hem* 1987;24:215-9.
10. KernoffPBA, Lee CA, Karayiannis P and Thomas He. High risk of non-A non-B hepatitis after a first exposure to volunteer of commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *British Journal of Haematology* 1985;60:469-79.
11. Kobrinsky N, Improved haemophilia A carrier detection by OCTOSTIM stimulation of Factor VIII. *J Ped* 1984;104:717-24.

12. Kobrinsky N. Shortening of bleeding time by I-desamino-8-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984;1145-8.
13. Kohler M, Hellstem P, Teiter B, von Blohn G, Wenzel E. The subcutaneous administration of the vasopressin analogue I-desamino-8-d-arginine vasopressin in patients with von Willebrand's disease and hemophilia. *Klin Wochenschr* 1984;62:543-8.
14. Kohlor A, Harris A. Pharmacokinetics and hematological effects of desmopressin. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;2:978-9.
15. Lethagen S, Egervall K., Bemtorp E and Bengtsson. The administration of desmopressin by nasal spray: a dose-determination study in patients with mild haemophilia A or von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1995;1:97-102.
16. Lethagen S, Harris AS, Nilsson IM, Intranasal desmopressin (DDA VP) by spray in mild hemophilia A and von Willebrand's disease Type 1. *Blut* 1990;60:187-191.
17. Lethagen S, Rugan P, Bergqvist D. Blood loss and safety with desmopressin or placebo during aorta-iliac graft surgery. *Eur. J. Vase. Surg.* 1991;5(2):173-8.
18. Lusher JM, Miller E, Wiseman CH, Draughn M, et al. Use of highly concentrated intranasal spray formulation of desmopressin in persons with congenital bleeding disorders. In: Lusher JM, Kessler CM, eds. *Hemophilia and von Willebrand's disease in the 1990's*. Elsevier Science Publishers B.V. 1991; 317-24.
19. Lusher JM. Myocardial infarction and stroke - is the risk increased by desmopressin? In: Mariani G, Mannucci PM, Cattaneo M, eds. *Desmopressin in Bleeding Disorders*. New York, Plenum Press, 1993;347-53.
20. Lusher JM. Response to I-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand disease. *Haemostasis* 1994;24:276-84.
21. Manucci PM, Pareti FI, Ruggeri AM and Capitano A. I-deamino-8-D-arginine vasopressin. A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *The Lancet* 1977;(April23),869-72.
22. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, Faioni E, Mari D. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986;67:(4)1148-53.

23. Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, Sacchi E, Longo G, Harris AS, Lindquist. Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDA VP) to hemophiliacs: Pharmacokinetics and factor VIII responses. *Thrombosis and Haemostasis* 1987;58(4): 1037-9.
24. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, Zimmennan TS. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308;8-12.
25. Nilsson IM, Lethagen S. Current status of DDA VP formulations and their use. In Lusher JM, Kessler CM, eds. *Hemophilia and von Willebrand's disease in the 1990's*. Elsevier Science Publishers B.V. 1991;443-53.
26. Nilsson IM, Lethagen S. Intranasal application of DDA VP - biological function, pharmacokinetics and reproducibility. In: Mariani G, Mannucci PM, Cattaneo M, eds. *Desmopressin in Bleeding Disorders*. New York:Plenum Press, 1993;309-16.
27. Reich DL, Hammerschlag BC, Rand JH, Weiss-Bloom L, Peruchio H, Galla J, Thys DM. Desmopressin acetate is a mild vasodilator that does not reduce blood loss in uncomplicated surgical procedures. *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 1991;5(2):142-5.
28. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDA VP) for mild hemophilia A and von Willebrand's disease. *Ann Int Med* 1991;114:563-8.
29. Salmenpera M, Kuitunen A, Hynynen M, Heinonen J. Hemodynamic responses to desmopressin acetate after CABG: A double-blind trial. *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 1991;5(2):146-9.
30. Schulmar S, Johnsson H, Egberg N, Bomback. DDA VP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thrombosis Research* 1987;45:165-74.
31. Soslaw G, Schwartz AB, Putatunda B, Conroy JD, Parker J, Abel RF, Brodsky I. Desmopressin-induced improvement in bleeding times in chronic renal failure patients correlates with platelet serotonin uptake and A TP release. *Am J Med Sci* 1990; 300(6):372-9.
32. Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM, Coughlin SS, Wallace RB. Desmopressin acetate in cardiac surgery. *South. Med. J.* 1994;87(6):611-5.
33. Vigano GL, Mannucci PM, Lattuada A, Harris A, Remuzzi G. Subcutaneous desmopressin (DDA VP) shortens the bleeding time in uremia. *Am J Haematol* 1988;31 :32-5.

34. Watson AJ, Keogh JAB. I-deamino-8-D-arginine vasopressin as a therapy for the bleeding diathesis of renal failure. *Am J Nephrol* 1984;4:49-51.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

OCTOSTIM® Acétate de desmopressine

Ce feuillet est la partie III d'une { monographie de produit } en trois parties publiée lorsque la vente d'OCTOSTIM® a été autorisée au Canada et il est conçu tout particulièrement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et il ne vous donne pas tous les renseignements disponibles sur OCTOSTIM®. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

On utilise l'injection Octostim® et le vaporisateur Octostim® pour traiter certains désordres de la coagulation connus sous les noms d'hémophilie A et de maladie de von Willebrand.

L'injection® et le vaporisateur Octostim® sont utilisés par des personnes atteintes de formes légères à modérées de l'hémophilie A ou de la maladie de von Willebrand pour aider à augmenter la quantité de facteurs de coagulation lorsqu'ils doivent subir des interventions médicales ou dentaires ou des interventions de chirurgie mineure.

Les injections Octostim® sont également utilisées par des personnes souffrant d'urémie (quantité excessive d'urée dans le sang) pour les aider à contrôler leurs saignements pendant certaines interventions chirurgicales et après celles-ci.

Les effets de ce médicament :

L'injection et le vaporisateur Octostim® contiennent une hormone appelée desmopressine. Dans les formes légères à modérées d'hémophilie A, la desmopressine aide à stopper et à contrôler les saignements en augmentant la quantité du facteur de coagulation 8 libéré par les cellules qui forment la paroi des vaisseaux sanguins.

Dans la maladie de von Willebrand, la desmopressine aide votre organisme à produire plus de facteur de von Willebrand pour réduire les pertes sanguines pendant les menstruations de la femme et aider à contrôler les épisodes de saignement. Comme les effets de ce médicament peuvent varier, votre médecin vous le prescrira d'abord pour en faire l'essai afin de déterminer jusqu'à quel point il augmente la quantité de facteurs de coagulation dans votre sang et pour faire le suivi des réactions indésirables possibles chez vous.

Qu'est-ce que l'hémophilie ?

L'hémophilie est un désordre de la coagulation d'origine génétique. Elle est rare et se produit presque exclusivement chez les personnes du sexe masculin. Une personne atteinte d'hémophilie hérite des problèmes associés à certains facteurs de la coagulation du sang qui ne peuvent agir de façon appropriée. Les facteurs de la coagulation du sang sont nécessaires pour arrêter les saignements après une coupure ou une blessure et pour empêcher les saignements spontanés. Le gène de l'hémophilie peut contenir plusieurs erreurs différentes, menant à divers degrés d'anomalie dans la quantité de facteurs de coagulation produits. Parmi les maladies faisant partie de cette catégorie, on retrouve :

- l'hémophilie A
- l'hémophilie B
- la maladie de von Willebrand

L'hémophilie A est le type d'hémophilie le plus fréquent. Elle est causée par une carence du facteur de coagulation 8 activé. Environ 80 % de toutes les personnes atteintes d'hémophilie ont le type A, et la plupart de ces cas sont de forme sévère. Environ 1 bébé masculin sur 5000 naît avec l'hémophilie A.

L'hémophilie B (maladie de Christmas) est causée par une carence du facteur de coagulation 9 activé. Elle est moins fréquente que l'hémophilie A et on la retrouve chez 1 bébé masculin sur 30 000, **cette maladie ne répond pas à Octostim.**

Lorsqu'une personne atteinte d'hémophilie est blessée, elle ne saigne pas de façon plus abondante ou plus rapide que les autres personnes ; elle saigne plus longtemps. De petites coupures ou des contusions de surface ne représentent habituellement pas un problème pour l'hémophile, mais les blessures plus traumatiques peuvent provoquer de graves problèmes et une incapacité possible après certains épisodes de saignement.

Il existe différentes formes d'hémophilie : légère, modérée et sévère. Ces trois formes d'hémophilie peuvent se chevaucher. Le degré d'intensité de la maladie est défini par la quantité de facteurs de coagulation produite et par les situations qui provoquent les saignements le plus souvent.

Hémophilie légère : Le niveau du facteur de coagulation 8 ou 9 correspond à 5 % de la normale ou plus. Il se peut qu'on ne découvre une forme légère d'hémophilie que lors d'un saignement excessif pendant une intervention chirurgicale ou après une blessure importante. Le premier épisode peut ne pas se produire avant la vie adulte.

Hémophilie modérée : Le niveau du facteur de coagulation 8 ou 9 se situe entre 1 % et 5 % de la normale. Les personnes atteintes d'une forme modérée d'hémophilie ont tendance à avoir des épisodes de saignement après les blessures (les chutes, les entorses ou les foulures). Elles peuvent également subir des épisodes de saignements occasionnels sans cause apparente. C'est que l'on appelle des épisodes de saignement spontané.

Hémophilie sévère : Le niveau du facteur de coagulation 8 ou 9 est inférieur à 1 % de la normale. Les personnes atteintes d'hémophilie sévère saignent après avoir subi des blessures mineures et peuvent subir de fréquents épisodes de saignement spontané, souvent à l'intérieur des articulations et des muscles.

Le pourcentage de facteurs de coagulation reste à peu près inchangé pendant la vie de l'hémophile. Tous les membres hémophiles d'une même famille seront habituellement touchés par des formes semblables de la maladie.

Quelle est la cause de l'hémophilie ?

L'hémophilie A et l'hémophilie B sont causées par un défaut héréditaire dans un chromosome. L'anomalie modifie la quantité de facteurs de coagulation produite par une personne et le mode d'action de ce facteur. On considère que l'hémophilie est d'une forme légère lorsque le facteur de coagulation agit d'une façon s'apparentant à la normale et lorsque la quantité de facteurs de coagulation n'est réduite qu'à un certain point. Moins la fonction du facteur de coagulation est normale et moins la concentration de ce facteur est grande, plus la forme d'hémophilie est sévère.

Quels sont les symptômes de l'hémophilie ?

Les symptômes de l'hémophilie deviennent habituellement apparents chez les nourrissons et les enfants plus vieux. Il se peut toutefois que certaines personnes atteintes de formes plus légères de l'hémophilie n'aient pas de symptômes avant une époque plus avancée de la vie.

On peut remarquer les signes suivants de l'hémophilie peu de temps après la naissance :

- Saignement dans un muscle provoquant une ecchymose profonde après avoir reçu une injection de routine de vitamine K
- Saignement prolongé après la circoncision
- Dans certains cas rares, saignement prolongé après la coupure du cordon ombilical à la naissance.

Parmi les autres symptômes associés à l'hémophilie, on retrouve:

- Saignement à l'intérieur d'une articulation ou d'un muscle qui provoque de la douleur et de l'enflure
- Saignement anormal après une blessure ou une intervention chirurgicale
- Tendance à faire des ecchymoses
- Présence de sang dans l'urine
- Saignement après les interventions dentaires

Comment diagnostique-t-on l'hémophilie ?

Des tests sanguins détermineront si vous êtes hémophile. Des tests génétiques sont disponibles si vous désirez savoir si vous êtes porteuse de l'hémophilie (seules les femmes peuvent être porteuses de l'hémophilie).

Comment traite-t-on l'hémophilie ?

Le traitement de l'hémophilie varie selon le degré de gravité de votre maladie.

Forme légère de l'hémophilie A : le traitement nécessite la perfusion lente d'une hormone, la desmopressine (injection d'Octostim®) par votre médecin dans l'une de vos veines pour stimuler la libération d'une quantité plus grande de votre propre facteur de coagulation afin de stopper le saignement. On administre occasionnellement la desmopressine sous forme d'un médicament intranasal (vaporisateur Octostim®).

Forme modérée ou sévère d'hémophilie A ou hémophilie B : Il se peut que votre saignement ne stoppe qu'après une perfusion de facteurs de coagulation dérivés de sang humain ou de produits obtenus par génie génétique connus sous le nom de facteurs de coagulation recombinants.

Qu'est-ce que la maladie de von Willebrand ?

La maladie de von Willebrand est un désordre de la coagulation provoqué par une anomalie ou une carence d'une protéine servant à la coagulation du sang que l'on appelle le facteur de von Willebrand. Le facteur de Von Willebrand est une protéine essentielle aux premiers stades de la coagulation. Cette protéine semblable à de la colle est produite par les cellules qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins; elle interagit avec des cellules sanguines appelées plaquettes pour former le clou hémostatique (bouchon) qui empêche le sang de s'écouler au site d'une blessure. Les personnes atteintes de la maladie de von Willebrand ne peuvent produire ce clou, car elles ne possèdent pas suffisamment de facteurs de von Willebrand ou parce que ce facteur est totalement absent ou qu'il n'agit pas de façon appropriée.

Le facteur de von Willebrand est également le transporteur pour une autre protéine servant à la coagulation du sang que l'on désigne sous le nom de facteur 8. Si vous êtes atteint de la maladie de von Willebrand, il se peut que les deux protéines ne soient pas fixées de façon appropriée entre elles et que votre sang ne coagule pas aussi bien qu'il le devrait.

Il existe trois types de maladie de von Willebrand :

Type I : Une légère carence du facteur de von Willebrand. Ce type de maladie de von Willebrand peut provoquer des épisodes de saignement légers à modérés, selon le pourcentage de facteur de von Willebrand manquant. Environ 70 % à 80 % de tous les cas de la maladie de von Willebrand sont de type I. Certaines

personnes atteintes de la maladie de type I n'ont pas besoin de traitement et peuvent ignorer qu'elles sont atteintes d'un désordre sanguin.

Type 2 : Une anomalie du facteur de von Willebrand (habituellement légère). Bien que l'organisme produise des quantités normales du facteur de von Willebrand, celui-ci ne fonctionne pas de façon appropriée. On reconnaît des sous-classes du type 2 (2a ou 2b) selon le type d'anomalie.

Type 3 : L'absence complète du facteur de von Willebrand (maladie plus sévère). La maladie de von Willebrand de type 3 est très rare. Lorsque l'organisme ne produit pas de facteur de von Willebrand, les cellules (plaquettes) nécessaires à la formation d'un caillot ne fonctionnent pas de façon appropriée et les niveaux du facteur de coagulation VIII sont peu élevés, et ces deux anomalies peuvent provoquer des saignements importants. Les personnes atteintes de la maladie de type 3 courent un risque accru d'anémie et de saignement excessif après un accident ou au cours d'une intervention chirurgicale.

Quelle est la cause de la maladie de von Willebrand ?

La maladie de von Willebrand est habituellement transmise selon un mode familial (héréditaire). Il s'agit du désordre de la coagulation le plus fréquemment présent à la naissance (congénital), mais la plupart des cas sont de légère intensité. Environ 1 % des personnes sont atteintes de cette maladie à la naissance. Un enfant dont l'un des parents est atteint de la maladie de von Willebrand possède une probabilité de 50 % d'être atteint de cette maladie. Les hommes et les femmes sont également susceptibles d'être atteints de la maladie de von Willebrand.

Quels sont les symptômes de cette maladie ?

La plupart des cas de la maladie de von Willebrand sont d'intensité légère. Certaines personnes atteintes de la maladie de von Willebrand de type I ne saignent pas plus que les autres membres de la population générale. Il se peut qu'on ne prenne pas note d'une forme légère de la maladie de von Willebrand avant qu'une personne n'éprouve un saignement excessif après une blessure ou une intervention dentaire ou chirurgicale. Les cas sévères (Type 3) sont souvent reconnus tôt pendant l'enfance à cause de saignements inusités et abondants.

Les saignements excessifs constituent le symptôme principal de la maladie de von Willebrand. Le degré de sévérité de la maladie varie de personne en personne, même à l'intérieur d'une même famille. Plus de la moitié des femmes atteintes de la maladie de von Willebrand subissent des saignements menstruels très abondants. Parmi les autres symptômes, on compte l'apparition fréquente de saignements du nez et des saignements abondants après une blessure ou une intervention chirurgicale.

La maladie de von Willebrand provoque des symptômes semblables à ceux qui sont associés à l'hémophilie, un autre désordre de la coagulation, mais ils sont habituellement moins

graves dans la maladie de von Willebrand.

Comment diagnostique-t-on la maladie de von Willebrand ?

Il peut s'avérer difficile de diagnostiquer la maladie de von Willebrand. Si vous avez des symptômes suggérant la présence d'un désordre de la coagulation, votre médecin vous questionnera sur vos antécédents médicaux, en particulier sur vos épisodes de saignement excessif. Parmi les tests susceptibles d'aider à poser le diagnostic, on retrouve :

- Des tests sanguins qui mesurent le temps de saignement, le test d'activité du facteur de von Willebrand ou l'antigène du facteur de von Willebrand
- Des tests génétiques démontrant la présence d'une anomalie dans votre facteur de von Willebrand.

Comment traite-t-on la maladie de von Willebrand ?

Si vous êtes atteint de la maladie de von Willebrand, vous devrez prendre des mesures pour prévenir et traiter les épisodes de saignement tout au cours de votre vie. L'évolution de la maladie de von Willebrand est difficile à prédire, car elle peut rester au même niveau d'activité toute la vie ou devenir plus ou moins active avec l'avancement en âge.

Quand devrait-on s'abstenir d'utiliser le produit ?

On ne doit pas utiliser le vaporisateur Octostim® pour des nourrissons plus jeunes que 11 mois.

Certaines personnes ne doivent pas prendre l'injection et le vaporisateur Octostim®. Avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes atteint de l'une des affections suivantes :

- hémophilie B
- hyponatrémie (faibles niveaux de sodium sanguin)
- syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)
- tout problème cardiaque, hépatique (du foie) ou rénal
- problème de saignement comme la maladie de von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo)
- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à tout autre ingrédient d'Octostim (voir la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux »)

Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation (voir la section « **Quels sont les ingrédients non médicamenteux** ») ne doivent pas prendre le vaporisateur ou l'injection Octostim.

L'ingrédient médicinal est :

L'injection et le vaporisateur Octostim® contiennent un médicament actif appelé acétate de desmopressine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les ingrédients non médicamenteux du vaporisateur Octostim® sont : solution de chlorure de benzalkonium, acide citrique

monohydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée et chlorure de sodium,

Les ingrédients non médicinaux de l'injection Octostim® sont : acide chlorhydrique, eau purifiée et chlorure de sodium

Les formes posologiques sont :

Le vaporisateur Octostim® est rempli dans une bouteille de verre de 2,5 mL comprenant une pompe de précompression et un bouchon protecteur. La pompe du vaporisateur est conçue pour libérer 100 µg (0,1 mL ou 150 µg d'acétate de desmopressine) par activation.

L'injection Octostim® est contenue dans une ampoule de verre transparent possédant un anneau d'identification rouge et un point bleu indiquant l'endroit où couper.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser l'injection et le vaporisateur Octostim®, avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- allaitez un enfant
- êtes enceinte ou si vous pensez l'être possiblement

et/ou si vous êtes atteint de l'une des affections suivantes :

- hyponatrémie (faible niveau de sodium sanguin)
- problème cardiaque
- maladie hépatique (du foie)
- problème rénal
- problème de la coagulation comme la maladie de von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo)
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un ou l'autre des ingrédients énumérés dans la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux »

Avant que vous ne commenciez à recevoir un traitement avec ce médicament, votre médecin doit vous donner des conseils appropriés au sujet de l'ingestion de liquides. Une ingestion excessive de liquides est susceptible de mener à une accumulation d'eau dans le corps pouvant provoquer une intoxication hydrique (à l'eau) et de l'hyponatrémie.

Le traitement avec la desmopressine doit être arrêté ou ajusté avec précaution en cas de survenue de nouvelles maladies qui sont associées à un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections, la fièvre, la grippe intestinale). L'équilibre liquidien et électrolytique doit être soigneusement surveillé, en particulier en cas de saignement excessif.

OCTOSTIM vaporisateur nasal peut provoquer un bronchospasme en raison de la présence de chlorure de benzalkonium.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec l'injection et le vaporisateur Octostim®, on retrouve :

- les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)
- la chlorpromazine
- la carbamazépine
- l'urée
- la fludrocortisone
- le clofibrate
- le chlorpropamide
- le lithium
- la norépinéphrine
- l'indométacine
- l'héparine
- l'alcool
- les AINS (par ex. ; ibuprofène)
- les opioïdes
- ISRS (p. ex., paroxétine, citalopram, fluvoxamine)
- Sulfonylurées (p. ex., glyburide, glipizide, tolbutamide)

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, veuillez avvertir votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Octostim®

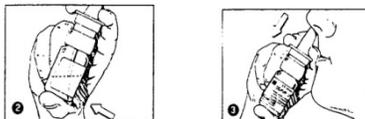
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre le vaporisateur Octostim®

1. Mouchez-vous délicatement. Si vous ne pouvez dégager vos voies nasales, avisez votre médecin.
2. Retirez le bouchon protecteur de la bouteille.
3. La toute première fois que vous utilisez le vaporisateur, amorcez la pompe en appuyant vers le bas sur la bague blanche en utilisant votre index et votre médium pendant que vous soutenez la base de la bouteille avec le pouce. (voir l'illustration numéro 1). Appuyez vers le bas au moins 5 fois jusqu'à l'apparition d'une vaporisation uniforme. Vous êtes maintenant prêt à utiliser le vaporisateur.



4. Alors que vous êtes debout ou assis, tenez la bouteille de façon à ce que le tube plongeur soit placé dans la position indiquée par la flèche (voir l'illustration numéro 2). Penchez la tête légèrement vers l'arrière et insérez délicatement l'applicateur nasal dans l'une des narines (voir l'illustration numéro 3).



5. Pour chaque vaporisation prescrite par votre médecin, appuyez fermement à une reprise vers le bas sur la bague blanche en utilisant votre index et votre médium pendant que vous soutenez la base de la bouteille avec le pouce. Retenez votre respiration pendant que vous vous administrez la dose.
6. Si votre médecin vous a prescrit plus d'une vaporisation, répétez les étapes 4 et 5 dans l'autre narine.

Remplacez le bouchon protecteur sur la bouteille.

Si le vaporisateur n'a pas été utilisé pendant 48 heures, vous devez l'amorcer à nouveau. Appuyez vers le bas sur la bague blanche à deux ou trois reprises jusqu'à l'apparition d'une vaporisation uniforme avant de placer l'applicateur nasal dans votre narine.

IMPORTANT : L'extrémité du tube qui se trouve à l'intérieur de la bouteille doit toujours être submergée dans le liquide lorsque vous vous administrez la vaporisation. Gardez toujours la bouteille en position verticale pointant vers le haut et conservez-la dans cette position.

Combien de vaporisations dois-je m'administrer ?

Ne prenez le médicament que selon les directives de votre médecin.

Dose habituelle

Suivez les directives de votre médecin sur la quantité de médicament que vous devez prendre. La dose habituelle prise par inhalation nasale est d'une vaporisation par narine pour administrer une dose totale de 300 µg. Chez les patients de moins de 50 kg, 150 µg sont administrés sous forme d'une vaporisation unique pour obtenir l'effet prévu sur l'activité de coagulation du facteur 8, sur l'activité du cofacteur de la ristocétine du facteur 8 et sur le temps de saignement cutané.

Si l'on utilise le vaporisateur OCTOSTIM® avant une intervention chirurgicale ou autre, on l'administre 2 heures avant l'intervention prévue.

Comment administrer l'injection Octostim

L'injection Octostim® est administrée par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse lente administrée pendant une période de 20 à 30 minutes pour obtenir une dose de 0,3 µg/kg. L'injection d'Octostim® doit être diluée avec du salin physiologique stérile (diluant) avant la perfusion.

Dilution pour la perfusion

L'injection d'Octostim® doit être diluée avec du salin physiologique stérile et être perfusée lentement pendant une période de 20 à 30 minutes. Pour les adultes et les enfants de plus de 10 kg, on utilise 50 mL de diluant ; on utilise 10 mL de diluant pour les enfants de 10 kg ou moins.

Dose maximale

La dose intraveineuse maximale est de 20 µg. Si l'on utilise l'injection Octostim® en phase préopératoire, on l'administre 30 minutes avant l'intervention prévue. L'effet maximal est obtenu une heure après l'administration. L'effet sur la réduction du temps de saignement est immédiat.

Surdose

Si vous avez pris une trop forte dose de ce médicament, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin et/ou la salle d'urgence de l'hôpital le plus près. Parmi les symptômes d'une surdose, on peut retrouver des maux de tête, de la nausée, des vomissements, des crampes abdominales, des rougeurs au visage, un gain de poids provoqué par la rétention d'eau et, dans certains cas graves, des convulsions.

Appelez votre médecin ou votre centre antipoison ou rendez-vous à une salle d'urgence.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme avec tous les médicaments, il se peut que vous ressentiez des effets indésirables. Leur fréquence varie selon le dosage et la voie d'administration. Parmi ceux-ci, on retrouve des maux de tête, de la nausée et de légères crampes abdominales, une baisse de la tension artérielle, des rougeurs au visage, des étourdissements et de la fatigue. Signalez à votre médecin tous les effets indésirables que vous ressentez.

Une ingestion excessive de liquides peut mener à une accumulation d'eau qui dilue le sel contenu dans le corps. Dans les cas graves, cela peut devenir un problème sérieux susceptible de mener à des convulsions. Parmi les symptômes précoces de cette complication, on retrouve l'apparition de maux de tête particulièrement intenses ou tenaces, de la confusion, une augmentation de poids inexpliquée, de la nausée et des vomissements, la douleur abdominale, la perte de connaissance, les crampes ou les spasmes musculaires, l'épuisement, les étourdissements, l'enflure des mains ou des pieds et dans certains cas graves, le coma. Si vous subissez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devez cesser de prendre le médicament. Avertissez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à la salle d'urgence de l'hôpital le plus près.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET
PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	hyponatrémie (faible niveau de sodium sanguin)		T	T

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On doit conserver l'injection Octostim® au réfrigérateur entre les températures de 2 ° et 8 °C, mais sans le congeler.

Le vaporisateur Octostim® doit être conservé à la verticale à une température de 15 à 25 °C. Ne pas congeler.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS

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

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

Faites un signalement en ligne au

www.santecanada.gc.ca/medeffect

Appelez sans frais au : 1 866 234-2345

Remplir un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :

- le faxer sans frais au 1 866 678-6789 ou,
- le poster au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa, ON K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document, en plus de la monographie de produit complète qui a été préparée pour les professionnels de la santé peut être mise à votre disposition en communiquant avec le promoteur, Ferring Inc., au : 1 866 384-1314.

Ce feuillet a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 12 avril 2018

