

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DDAVP^{MD} Vaporisateur
Vaporisateur nasal d'acétate de desmopressine
10 µg/vaporisation

Pr DDAVP Rhinyle^{MD}
Solution nasale d'acétate de desmopressine
0,1 mg/mL

Antidiurétique

Ferring Inc.
200 Yorkland Blvd, Suite 800
North York, Ontario
M2J 5C1

Date de préparation :
10 avril 2018

Date d'approbation :
10 avril 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 212637

Table des matières

PARTIE I: INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
DOSAGE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE	14
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	14
ESSAIS CLINIQUES	15
TOXICOLOGIE	16
REFERENCES	18
PARTIE III: INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS	20

PrDDAVP^{MD} Vaporisateur
(Vaporisateur nasal d'acétate de desmopressine)

PrDDAVP^{MD} RHINYLE
(Solution nasale d'acétate de desmopressine)

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Route d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non-médicinaux importants sur le plan clinique
Intranasale	Vaporisateur 10 µg/par dose mesurée Solution 0,1 mg/mL	DDAVP Vaporisateur : chlorure de sodium monohydrate d'acide citrique, hydrogénophosphate de disodium dihydraté, chlorure de benzalkonium DDAVP Rhinyle : chlorure de sodium, acide chlorhydrique, chlorobutanol <i>Pour une liste complète, voir la section Préparations, Composition et Emballage.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Diabète insipide

L'utilisation du DDAVP (acétate de desmopressine) est indiquée pour le traitement du diabète insipide qui répond à la vasopressine et pour le contrôle de la polyurie et de la polydipsie temporaires provoquées par un traumatisme crânien, une hypophysectomie ou une autre intervention chirurgicale de la région hypophysaire.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acétate de desmopressine ou à n'importe lequel des composants.
- Maladie de von Willebrand du type IIB ou du type plaquettaire (pseudo).
- Polydipsie habituelle ou psychogène.
- Insuffisance cardiaque ou autre maladie nécessitant un traitement avec des diurétiques.
- Insuffisance rénale d'intensité modérée ou importante.
- Hyponatrémie connue.
- Énurésie nocturne primaire (ÉNP).

- Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)

Certaines données recueillies dans le monde entier depuis la commercialisation de ces produits indiquent qu'il existe une plus forte incidence d'hyponatrémie chez les patients traités au moyen des préparations intranasales de desmopressine comparativement aux préparations orales (comprimé de DDAVP et DDAVP Melt). Comme les préparations plus sûres sont disponibles, l'utilisation des préparations intranasales est contre-indiquée pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'hyponatrémie est la réaction indésirable la plus grave à être rapportée lors de l'utilisation de la desmopressine; elle est le résultat de la rétention hydrique provoquée par le puissant effet antidiurétique de la desmopressine. La desmopressine peut mener à une intoxication hydrique et/ou à de l'hyponatrémie. L'hyponatrémie peut être mortelle, à moins qu'elle ne soit correctement diagnostiquée et traitée. Nous recommandons donc d'utiliser une restriction liquidienne et on doit en discuter avec le patient et/ou la personne qui en a la garde. Une supervision médicale attentive est nécessaire.

Pour utilisation intranasale seulement. DDAVP (acétate de desmopressine) n'est pas efficace pour le contrôle de la polyurie causée par la maladie rénale, par le diabète insipide néphrogénique, le diabète insipide psychogène, l'hypokaliémie ou l'hypercalcémie.

On doit ajuster l'ingestion de liquides ou le dosage de desmopressine pour réduire la possibilité de rétention hydrique et d'hyponatrémie, en particulier chez les patients très jeunes et chez les patients âgés ou lorsque des variables quotidiennes importantes se produisent comme des conditions climatiques chaudes, la pratique d'exercices intenses ou d'autres situations pendant lesquelles on peut s'attendre à une augmentation de l'ingestion d'eau (voir Dosage et Administration). On doit porter une attention particulière au risque d'une réduction extrême de l'osmolalité et de convulsions subséquentes chez les jeunes enfants. Si des symptômes précurseurs de rétention hydrique se produisent (céphalées, nausée/vomissements, augmentation du poids et, dans certains cas graves, convulsions), ce qui peut annoncer une hyponatrémie imminente, le patient doit immédiatement arrêter le traitement et obtenir une évaluation médicale.

On doit tenir compte des dysfonctionnements graves de la vessie et de l'obstruction de l'orifice de sortie avant l'amorçage du traitement.

On ne doit utiliser le DDAVP vaporisateur nasal que pour les patients auxquels on ne peut pas administrer des préparations par voie orale.

Les changements de la muqueuse nasale secondaires à la rhinite, à la cicatrisation, à l'œdème ou à d'autres maladies sont susceptibles de provoquer une absorption erratique et peu fiable; dans ces cas, on ne doit pas utiliser la desmopressine par voie intranasale. En cas de rhinite temporaire, on doit envisager la possibilité de l'utilisation d'une préparation injectable de desmopressine jusqu'au retour à la normale de la muqueuse.

Avertissements d'ordre général

L'utilisation d'acétate de desmopressine à des doses élevées (40 µg ou plus) a produit, très rarement, une légère élévation de la tension artérielle qui a disparu après la réduction du dosage. À cause des changements de la tension artérielle et d'une possible tachycardie, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez des patients atteints d'insuffisance coronarienne et/ou de maladie cardiovasculaire hypertensive.

On doit utiliser, pour le contrôle du diabète insipide, la plus faible dose qui soit efficace. L'efficacité de la dose, telle que déterminée par le volume et l'osmolalité urinaires et, dans certains cas, l'osmolalité plasmatique, doit être évaluée de façon périodique.

On ne doit pas administrer la desmopressine à des patients déshydratés avant que leur équilibre hydrique ait été rétabli.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la desmopressine chez des patients atteints de maladies associées à un déséquilibre liquidien et électrolytique comme la fibrose kystique, l'insuffisance cardiaque et les maladies rénales car ces patients sont sujets à l'hyponatrémie. Le traitement 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). On doit imposer une restriction liquidienne stricte lors de la reprise du traitement.

On doit également être prudent lorsqu'on utilise la desmopressine chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne.

Les enfants et les patients âgés doivent être observés attentivement pour la possibilité d'une rétention hydrique provoquée par une ingestion excessive de liquides. Lorsque l'ingestion liquidienne n'est pas excessive, le danger d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie est faible aux doses de desmopressine intranasale habituellement utilisées pour le contrôle du diabète insipide. On doit porter une attention particulière à l'ingestion de liquides pour éviter l'hyperhydratation.

On a signalé des cas de modification de la réponse avec le temps, habituellement lorsque le médicament a été administré pendant des périodes excédant 6 mois. Certains patients font preuve d'une réduction de leur réponse tandis que certains autres font montre d'une réduction de la durée de l'effet. Il n'existe aucune donnée indiquant que cet effet soit causé par la fixation d'anticorps formés contre le produit; il peut, par contre, être provoqué par l'inactivation locale du peptide.

Des données obtenues après la commercialisation du produit indiquent que certains cas d'hyponatrémie importante ont été signalés en association avec l'inhalateur nasal de desmopressine lorsqu'il a été utilisé pour le traitement du diabète insipide central. DDAVP Vaporisateur nasal ne doit être utilisé que chez les patients à qui il n'est pas possible d'administrer des préparations orales.

Les nourrissons, les personnes âgées et les patients dont le taux sérique de sodium se situe dans les valeurs inférieures à celles de la plage normale peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie.

DDAVP Vaporisateur nasal peut provoquer un bronchospasme en raison de la présence de chlorure de benzalkonium.

Populations spéciales

Femmes enceintes :

Des études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'atteinte chez le fœtus lors de l'administration de la desmopressine. Aucune atteinte n'a été signalée chez le fœtus lors de l'utilisation de desmopressine chez des femmes enceintes. Toutefois, aucune étude contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes.

Un chercheur a rapporté trois cas de malformations chez des enfants nés de mères atteintes de diabète insipide et qui ont reçu de la desmopressine pendant leur grossesse. Plusieurs autres rapports publiés sur plus de 120 cas ont toutefois démontré que des femmes traitées avec la desmopressine au cours de leur grossesse ont donné naissance à des enfants normaux. De plus, une revue d'un très grand ensemble de données a identifié 29 enfants qui ont été exposés à la desmopressine pendant toute la grossesse et ces enfants n'affichaient pas d'augmentation du taux de malformation à la naissance. Contrairement aux préparations contenant l'hormone naturelle, DDAVP en doses antidiurétiques ne possède aucune action utérotonique, mais le médecin doit évaluer dans chaque cas les avantages thérapeutiques comparativement aux risques possibles.

Allaitement :

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Une étude postpartum menée auprès d'une seule femme a démontré un changement important du taux plasmatique de desmopressine chez la mère après une dose intranasale de 10 µg, mais on n'a détecté que peu de desmopressine dans le lait maternel.

Pédiatrie

DDAVP (acétate de desmopressine) a été utilisé chez les enfants atteints de diabète insipide. On doit ajuster la dose de façon individuelle en portant une attention particulière au danger pour les très jeunes patients d'une réduction extrême de l'osmolalité et de convulsions subséquentes. On n'a pas établi le dosage pour les enfants plus jeunes que 3 mois. On devrait commencer les doses à 5 µg ou moins. L'utilisation de la desmopressine chez les nourrissons et les enfants nécessite un contrôle attentif de la restriction liquidienne pour prévenir la possibilité d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique.

L'administration de DDAVP en vaporisateur nasal ou sous forme de solution chez les enfants doit être effectuée sous la supervision d'un adulte afin de veiller à l'ingestion de la bonne dose.

Gériatrie

Il se peut que les patients plus âgés soient plus sensibles à l'effet antidiurétique de la dose adulte habituelle de DDAVP. On doit suivre de près les patients plus âgés pour déceler une possible rétention d'eau provoquée par une ingestion excessive de liquides. L'ingestion de liquides doit être ajustée avec soin pour prévenir une hyperhydratation.

Contrôles et tests de laboratoire

Diagnostic de diabète insipide central

Il est possible d'établir le diagnostic du diabète insipide central en démontrant l'incapacité de produire une urine possédant une osmolalité de plus de 175 mOsm/kg en présence d'une déshydratation suffisamment importante pour causer une perte de poids supérieure à 2 % du poids corporel.

On choisit les patients pour le traitement en établissant un diagnostic par l'entremise d'un test de restriction hydrique, d'une épreuve de Carter et Robbins et/ou la réponse à l'injection sous-cutanée de 5 unités d'arginine-vasopressine après déshydratation. On peut suivre la réponse au traitement avec le DDAVP par la mesure du volume et l'osmolalité urinaires. En cas de déshydratation importante, la détermination de l'osmolalité plasmatique peut s'avérer nécessaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des réactions indésirables

La réaction indésirable la plus grave que cause la desmopressine est l'hyponatrémie/la rétention hydrique, qui est associée aux céphalées, à la nausée, aux vomissements, à la réduction du niveau de sodium sérique, au gain pondéral, à un malaise, aux crampes musculaires, à la confusion, et dans certains cas graves, aux convulsions et au coma.

L'utilisation de doses élevées de desmopressine a, rarement, provoqué des céphalées et de la nausée. La congestion nasale, la rhinite, une température corporelle élevée, des rougeurs et de légères crampes abdominales ont également été signalées. Ces symptômes ont disparu après une réduction du dosage. Parmi les autres réactions indésirables fréquentes, on retrouve l'infection des voies respiratoires supérieures et la gastroentérite. Parmi les réactions indésirables signalées lors d'essais cliniques contrôlés menés auprès de 638 sujets, on retrouve : céphalées (2 %), rhinite (1 %), inconfort nasal (1 %), épistaxis (1 %) et douleur abdominale (1 %). On a également rapporté d'autres effets à une fréquence inférieure à 1 %, notamment des étourdissements, des frissons, de la respiration sifflante, des éruptions cutanées, de l'œdème du visage et des mains, de la nausée, de la constipation, de l'anorexie, une augmentation de l'appétit, de la conjonctivite et un arrière-goût. Ces symptômes ont disparu après une réduction du dosage ou le retrait du médicament. Les réactions indésirables n'ont que rarement nécessité l'arrêt du médicament.

On a signalé de très rares cas de troubles émotionnels chez les enfants. On a également rapporté des cas isolés de réactions cutanées allergiques et de réactions allergiques généralisées plus importantes.

Réactions indésirables au médicament après sa mise en marché

La desmopressine est un antidiurétique puissant qui est susceptible de mener à l'intoxication hydrique et/ou l'hyponatrémie. D'après l'expérience rencontrée dans le monde entier après la mise en marché, l'hyponatrémie a été rapportée au taux approximatif de 5 cas par 10 millions de doses chez les patients traités avec les préparations intranasales de DDAVP. Le taux rapporté dans le monde entier pour les préparations orales de DDAVP est considérablement inférieur, c'est-à-dire environ 1 cas par 10 millions de doses. Nous recommandons aux patients de prendre les préparations orales (par ex., DDAVP Melt) qui sont disponibles pour les enfants atteints d'ÉNP. L'hyponatrémie peut être mortelle, à moins qu'elle ne soit correctement diagnostiquée et traitée. Nous recommandons donc d'utiliser une restriction liquidienne et on doit en discuter avec le patient ou la personne qui en a la garde. Une supervision médicale attentive est nécessaire. L'hyponatrémie est réversible ; chez les enfants, on constate qu'elle survient souvent en lien avec des modifications dans la vie quotidienne qui touchent l'ingestion de liquides et/ou la transpiration.

Des réactions allergiques graves générales ont été signalées.

Parmi les autres événements indésirables, on retrouve : la déshydratation, la somnolence, l'hypertension, la dyspnée, la diarrhée, le prurit, l'éruption cutanée et l'urticaire, la douleur thoracique et les frissons.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Le clofibrate, le chlorpropamide et la carbamazépine ont pour effet connu de potentialiser l'activité antidiurétique de la desmopressine, ce qui peut augmenter le risque de rétention hydrique/d'hyponatrémie, tandis que la déméclocycline, le lithium et la norépinéphrine peuvent réduire son activité. L'indométhacine augmente l'effet de concentration de l'urine par la desmopressine sans influencer la durée de cet effet. L'effet est probablement sans importance clinique.

Bien que l'activité vasopressive de la desmopressine soit très faible comparativement à son activité antidiurétique, on devrait suivre le patient de près si on utilise de fortes doses de desmopressine de façon concomitante avec d'autres agents vasopresseurs.

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 médicaments qui, comme on le sait, induisent le SIADH. Il s'agit entre autres des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs

sélectifs du recaptage de la sérotonine, comme la chlorpromazine, et la carbamazépine, et de certains antidiabétiques du groupe des sulfonyles, notamment la chlorpropamide, et en cas de traitement concomitant avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), car ils peuvent provoquer un effet antidiurétique supplémentaire et augmenter le risque de rétention hydrique/hyponatrémie.

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., chlorpromazine, venlafaxine et citalopram), et la rispéridone, un neuroleptique, ont été associés, dans de rares cas, à de l'intoxication hydrique et à de l'hyponatrémie.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Diabète insipide central

Il est possible d'établir le diagnostic du diabète insipide central en démontrant l'incapacité de produire une urine possédant une osmolalité de plus de 175 mOsm/kg en présence d'une déshydratation suffisamment importante pour causer une perte de poids supérieure à 2 % du poids. (Voir la section Tests de laboratoire)

Questions relatives au dosage

On doit individualiser le dosage, mais l'expérience clinique a démontré que la dose quotidienne moyenne pour les adultes est de 10 µg à 40 µg de DDAVP (acétate de desmopressine) et pour les enfants de 3 mois à 12 ans, de 5 µg à 30 µg. On peut l'administrer sous forme de dose unique ou en la divisant en deux ou trois doses. Environ le tiers des patients peuvent être traités avec une seule dose quotidienne. Il se peut que les patients âgés soient plus sensibles à l'effet antidiurétique de la dose adulte habituelle de DDAVP.

On n'a pas établi le dosage pour les enfants de moins de 3 mois qui sont atteints de diabète insipide central.

L'utilisation du DDAVP Vaporisateur n'est pas indiquée chez les enfants atteints d'énurésie nocturne primaire (ÉNP).

Dosage

Enfants (3 mois à 12 ans)

L'éventail des doses habituel est de 5 µg à 30 µg par jour, administré en une seule dose ou en deux doses divisées. Environ le tiers des patients peuvent être contrôlés par une dose unique de DDAVP administrée par voie intranasale de façon quotidienne.

Le vaporisateur à pompe de DDAVP ne peut administrer qu'un minimum de 0,1 ml (10 µg) ou des multiples de 0,1 ml. Pour les enfants qui ont besoin de moins que 10 µg, on doit utiliser la

présentation sous forme de rhinyle. On obtient chez certains patients un meilleur contrôle de la polyurie avec des plus petites doses administrées à des intervalles de 6 à 8 heures.

On ne doit utiliser le DDAVP Vaporisateur que chez les enfants qui nécessitent une dose unique de 10 µg ou plus. On doit amorcer le vaporisateur à pompe avant de l'utiliser. Pour amorcer le vaporisateur, il faut appuyer vers le bas à quatre reprises. Le flacon libérera ensuite 10 µg de médicament.

Adultes

La dose quotidienne moyenne est de 10 µg à 40 µg. La plupart des adultes nécessitent une dose quotidienne de 20 µg, administrée en deux doses divisées (le matin et le soir). Au début, on doit orienter le traitement vers le contrôle de la nycturie avec une seule dose administrée le soir. On peut mesurer la réponse au traitement en suivant le volume et la fréquence des mictions et la durée du sommeil non interrompu. On doit ajuster le dosage du DDAVP selon le type de réponse diurne, en ajustant séparément les doses du matin et du soir. Les patients à qui on substitue une administration intranasale à une administration parentérale nécessitent en général une dose intranasale égale à 10 fois leur dose d'entretien intraveineuse.

Pour minimiser le risque d'hyponatrémie, on doit considérer les mesures suivantes comme partie intégrante de la titration du dosage individualisée;

- On doit faire preuve de prudence lorsqu'on donne de la desmopressine et on doit ajuster le dosage au besoin au cours des maladies aiguës, des épisodes fébriles, des jours de chaleur et lorsque certaines autres conditions sont associées à une augmentation de l'ingestion d'eau.

Pour instaurer le traitement avec DDAVP, on doit retirer les médicaments utilisés précédemment par les patients et établir par la suite le niveau de polyurie à l'état de base pour permettre d'établir le degré et la durée de la réponse au médicament. Dans les cas moins graves, il peut être désirable de causer une surcharge hydrique pour obtenir un écoulement vigoureux d'urine. Lorsque l'osmolalité urinaire atteint son plateau au niveau inférieur (dans la plupart des cas, moins de 100 mOsm/kg), on administre la première dose de DDAVP (10 µg) de façon intranasale. Après l'administration de DDAVP, on obtient un échantillon d'urine après deux heures et à toutes les heures par la suite. On mesure le volume et l'osmolalité urinaires. Lorsque le patient a atteint l'osmolalité et le taux d'écoulement urinaires mesurés précédemment à l'état de base, l'effet du médicament est disparu et on administre la dose suivante de DDAVP. On répète alors le cycle jusqu'à ce que le patient ait atteint un état stable.

Si des signes de rétention hydrique/hyponatrémie se produisent, on doit interrompre le traitement et ajuster la dose.

SURDOSAGE

Le surdosage de DDAVP en vaporisateur nasal ou sous forme de gouttes de solution nasale entraîne une durée d'action prolongée accompagnée d'un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie. Parmi les symptômes du surdosage, on compte des céphalées, des crampes abdominales, la nausée et des rougeurs faciales. Aucun antidote n'est connu. Les recommandations générales suivantes peuvent toutefois être données. On traite l'hyponatrémie

asymptomatique en arrêtant le traitement avec la desmopressine et en imposant une restriction sur l'ingestion de liquides. On peut, dans certains cas symptomatiques, ajouter une infusion de chlorure de sodium isotonique ou hypertonique. Lorsque la rétention hydrique est grave, (convulsions et perte de conscience) on doit ajouter un traitement avec du furosémide.

Pour le traitement d'une surdose de médicament suspectée, communiquez avec votre centre anti-poison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La desmopressine est un analogue structurel synthétique de l'hormone antidiurétique, arginine-vasopressine, qui modifie la perméabilité du tubule rénal pour augmenter la résorption d'eau. L'augmentation de la perméabilité dans les tubules distaux et les tubes collecteurs semble se faire par l'intermédiaire d'une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

Environ 10 à 20 % de la dose de solution de desmopressine administrée par voie intranasale est absorbée à travers la muqueuse nasale. Les effets antidiurétiques commencent à se produire en moins d'une heure, atteignent une intensité maximale en 1 à 5 heures, persistent pendant 8 à 20 heures puis cessent abruptement au cours d'une période de 60 à 90 minutes. La durée de l'action varie grandement d'un individu à l'autre et dépend du taux d'absorption par la muqueuse nasale, de la persistance dans le plasma et de l'effet sur les tubules rénaux.

Pharmacodynamique

On a étudié la concentration maximale dans l'urine chez 10 adultes en bonne santé (âgés de 24 à 37 ans) après l'administration de doses de 20, 40 et 80 µg de DDAVP par voie intranasale à intervalles d'une semaine entre chaque administration. L'effet maximal sur l'osmolalité urinaire s'est produite entre 3 et 5 heures (Illustration 1) et la dose de 20 µg a été aussi efficace que les doses plus élevées. On n'a pas signalé de réactions indésirables et l'augmentation moyenne du poids corporel au cours des 24 heures qui ont suivi l'administration du DDAVP n'a pas excédé 0.5 kg pour aucune des doses

L'utilisation du DDAVP (acétate de desmopressine) chez les patients dont le diagnostic de diabète insipide est déjà établi permet une réduction du débit urinaire accompagnée d'une augmentation concomitante de l'osmolalité urinaire et d'une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Cela permet la reprise d'un mode de vie plus normal et de réduire le nombre de mictions.

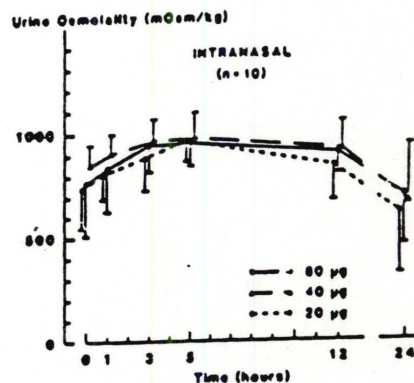


Figure 1

Urine osmolality after various doses of DDAVP given intranasally (mean ± SD).

Le DDAVP ne modifie pas directement l'excrétion urinaire de sodium ou de potassium, ni les concentrations sériques de sodium, de potassium ou de créatinine. Le DDAVP ne stimule pas les contractions utérines, la libération de l'hormone adrénocorticotrope et elle n'augmente pas les concentrations de cortisol plasmatique. Chez les enfants, l'administration intranasale de DDAVP n'affecte pas les concentrations de l'hormone de croissance, de la prolactine ni celles de l'hormone lutéinisante. Des doses intranasales de 20 µg de DDAVP ne possèdent aucun effet sur la tension artérielle ni sur le pouls, mais la tension artérielle peut augmenter par un intervalle pouvant aller jusqu'à 15 mm Hg avec des doses de 40 µg ou plus.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration intranasale de DDAVP, environ 10 à 20 % d'une dose est absorbée par l'intermédiaire de la muqueuse nasale. Les patients souffrant de congestion nasale peuvent avoir besoin d'une augmentation du dosage. Après l'administration intranasale des doses habituelles de DDAVP chez les patients atteints de diabète insipide neurohypophysaire, les effets antidiurétiques commencent à se produire en moins d'une heure, atteignent une intensité maximale en 1 à 5 heures, persistent pendant 8 à 20 heures, puis cessent abruptement au cours d'une période de 60 à 90 minutes. La durée d'action à une dose précise varie d'un individu à l'autre. La longueur relativement grande de la durée d'action du DDAVP est possiblement le résultat d'une inactivation enzymatique plus lente de la desmopressine comparativement à la celle de la vasopressine ou de la séquestration du DDAVP dans un compartiment de la membrane.

Distribution

La distribution de la desmopressine n'a pas été complètement caractérisée. On ignore si la desmopressine traverse la barrière placentaire. Il se peut qu'une partie du médicament soit transmise dans le lait maternel.

Excrétion

Contrairement à l'élimination du DDAVP après son injection intraveineuse, qui est bi-exponentielle avec une première phase rapide (demi-vie 7,8 minutes) et une deuxième phase plus lente (de demi-vie 75,5 à 103 minutes), la disparition du DDAVP dans le plasma après une administration intranasale suit une courbe exponentielle avec des demi-vies allant de 0,4 à 4 heures après l'application intranasale.

La destinée métabolique de la desmopressine est inconnue. Contrairement à la vasopressine, la desmopressine n'est apparemment pas dégradée par les aminopeptidases ni par les autres peptidases qui pratiquent le clivage de l'ocytocine et de la vasopressine endogène dans le plasma au cours de la grossesse avancée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Vaporisateur de DDAVP : Conserver en position debout à la température ambiante, 15 à 30°C. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

DDAVP Rhinyle : Conserver au réfrigérateur à la température de 2 à 8 °C. Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Rhinyle

Chaque mL contient : 0,1 mg d'acétate de desmopressine, équivalent à 89 mcg de desmopressine dans une solution aqueuse isotonique contenant 0,5 % de chlorobutanol comme agent de conservation. Flacons avec tube de plastique pour administration (Rhinyle). Deux tubes de plastique gradués et étalonnés pour administration sont inclus avec chaque flacon.

Vaporisateur

Chaque vaporisateur à pompe à précompression à dose mesurée contient : 0,1 mg/mL d'acétate de desmopressine, équivalent à 89 mcg de desmopressine, dans une solution aqueuse isotonique tamponnée. Contient également du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation. Chaque dépression libre 10 µg d'acétate de desmopressine. Flacons vaporisateurs de 2,5 mL contenant 25 doses et de 5 mL contenant 50 doses.

PARTIE II INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre : Solution intranasale d'acétate de desmopressine

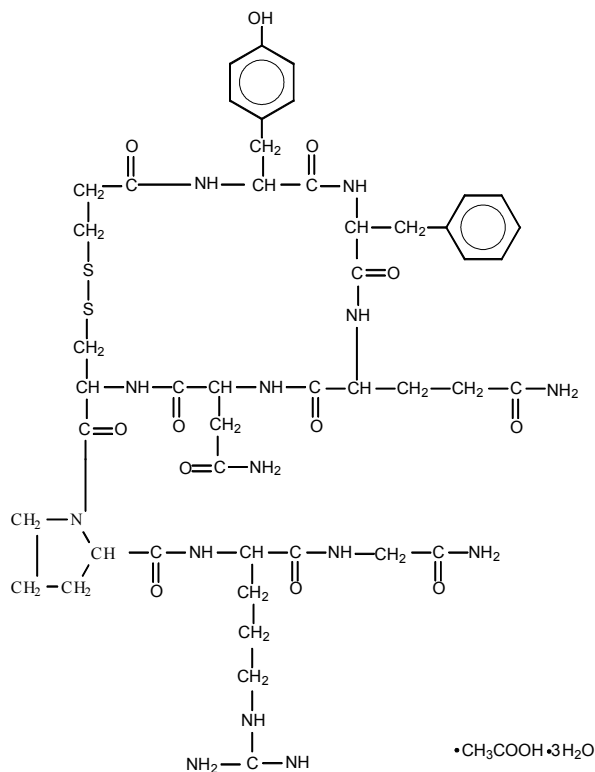
Nom chimique : Acétate de desmopressine

Formule moléculaire et poids moléculaire :

(Acétate trihydraté) $C_{48}H_{74}N_{14}O_{17}S_2$ P.M = 1183,2

(Base libre) $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ P.M. = 1069,2

Formule structurale :



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

ESSAIS CLINIQUES

Diabète insipide

Le diabète insipide central (DIC), qui est caractérisé par de la polyurie et une polydipsie compensatoire, est le résultat d'une carence en hormone antidiurétique naturelle (AVP). Le DDAVP administré aux patients atteints de DIC compense pour la carence en AVP en modifiant la perméabilité du tubule rénal, ce qui amène une résorption d'eau. Sept patients atteints de diabète insipide héréditaire d'origine hypothalamique qui n'avaient pas été traités auparavant se sont administré du DDAVP par voie intranasale (Tableau 1). Le volume urinaire moyen pendant le traitement avec le DDAVP a été de 1,77 litres/24 heures comparativement à un volume moyen de 7,11 litres/24 heures avant le traitement. Tous les patients ont conservé des valeurs normales de leurs concentrations d'hémoglobine, de leur hématicrite, de leurs décomptes de globules blancs, de leur formule leucocytaire et des concentrations sériques de sodium, potassium, calcium et créatinine. Les clairances de créatinine ont été dans les limites normales tout comme les taux de cortisol plasmatiques matinaux. Tous les patients ont fait montre d'une réponse normale à l'ACTH. L'iode lié aux protéines et les tests relatifs à l'iode ont été normaux comme l'ont également été les déterminations de 17-céto et 17-hydroxy stéroïdes. Les examens radiologiques du fémur et de l'humérus n'ont révélé aucune anomalie reliée à la fluorose. On n'a rapporté aucune réaction indésirable et aucune n'a été observée.

Tableau 1. Volumes urinaires quotidiens avant, pendant et immédiatement après le traitement intranasal avec le DDAVP, selon les mesures effectuées par le patient à la maison (Moyennes de déterminations effectuées pendant 3 jours)

Num. du pt.	Sexe	Âge (années)	Avant le traitement (1/24h)	Dose de DDAVP (µg)	Pendant le traitement (1/24h)	Retrait du traitement (1/24h)
1	M	38	15,2	20 x 2	2,2	21,2
2	M	42	7,4	10 x 2	2,1	11,0
3	M	44	6,6	20 x 2	2,0	16,2
4	F	40	6,6	5 x 2	1,9	10,5
5	M	56	5,0	10 x 2	1,9	8,1
6	F	22	3,5	5 x 2	1,7	5,6
7	F	72	2,5	Pas de traitement	Pas de traitement	Pas de traitement
8	F	6	3,0	3 x 2	0,6	4,5

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine est très faible (Tableau 2). Les souris tolèrent des doses IV de 2 mg/kg. À des doses IV de 30 µg/kg pour les rats et de 50 µg/kg pour les lapins, on n'observe que des changements transitoires dans le comportement clinique. Des doses intraveineuses pouvant aller jusqu'à 24 µg/kg n'ont produit aucun changement cardiovasculaire chez les chiens.

Tableau 2. Toxicité aiguë du DDAVP

Espèce	Nombre	Dose létale 50 %	Route	Référence
Souris	10 (deux sexes)	> 2 mg/kg	IV	Vavra, 1968
Rats	12 (deux sexes)	> 30 µg/kg	IV	Chau, 1982a
Lapins	6 (deux sexes)	> 50 µg/kg	IV	Chau, 1982b
Chiens	5 mâles	> 24 µg/kg	IV	Cort, 1978

Toxicité sub-aiguë

Les résultats d'études menées pendant 14 jours ont démontré que l'administration intraveineuse du médicament à des rats à la dose de 18 µg/kg/jour et à des lapins à la dose de 6 µg/kg/jour n'a provoqué aucun changement biologique important des paramètres hématologiques et des paramètres de chimie clinique.

Les rats qui ont reçu 5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 3 semaines n'ont fait preuve d'aucun changement important de leur poids ni de leurs numérations globulaires et leurs organes sont restés inchangés.

Toxicité chronique (Administration sous-cutanée)

Études menées sur des rats

Au cours d'une expérience contrôlée d'une durée de 8 semaines, 20 rats ont reçu 2 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée. Aucune augmentation du taux de glucose sanguin ne s'est produite et il n'y a pas eu de changement morphologique ou histologique du pancréas. Les rats (20 par groupe) qui ont reçu de l'acétate de desmopressine à des doses de 5, 50 ou 500 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont fait montre d'aucun changement important de leur poids, de leurs paramètres sanguins ni de leurs niveaux de transaminases. Le poids des cœurs, poumons et reins a diminué chez les femelles recevant les doses les plus faibles mais pas chez ceux

recevant les doses les plus élevées. On a noté, chez les animaux mâles, une réduction des acides gras non estérifiables.

Études menées sur les chiens avec des doses sous-cutanées

Les chiens (3 par groupe) qui ont reçu des doses sous-cutanées d'acétate de desmopressine de 10 et 100 ng/kg/jour pendant 6 mois n'ont fait montre d'aucun changement important comparativement aux groupes témoins quant au taux de sucre sanguin ou de transaminases et on n'a démontré aucun changement histologique ou morphologique de leurs organes.

Études de reproduction

Au cours de tests de tératogénicité menées sur des rats Wistar, on n'a observé aucun effet tératologique ou embryotoxique chez 369 fœtus produits par 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.

Au cours d'une étude menée sur des lapins hollandais qui ont reçu de l'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée à des doses pouvant aller jusqu'à 10 µg/kg/jour du Jour 6 au Jour 18 de la grossesse, on n'a observé aucun effet tératogène ou embryotoxique chez 296 fœtus. Le sevrage n'a pas été affecté.

RÉFÉRENCES

1. Andersson KE, Arner B, Furst E, and Hedner P. Antidiuretic responses to hypertonic saline infusion, water deprivation, and a synthetic analogue of vasopressin in patients with hereditary hypothalamic diabetes insipidus. *Acta. Med. Scand.* 195:17, 1974.
2. Burrow GN, Wassenaar W, Robertson GL, and Sehl H. DDAVP treatment of diabetes insipidus during pregnancy and the post-partum period. *Acta. End.* 97:23,1981.
3. Chau, R. et al., Acute intravenous toxicity of DDAVP in rats, Revlon Health Care Group, October 29, 1982a.
4. Chau, R. et al., Acute intravenous safety of DDAVP in rabbits, Revlon Health Care Group, November 1, 1982b.
5. Cort, JH, Acute cardiological toxicity of ampouled desmopressin acetate. Mount Sinai School of Medicine, New York, January 15, 1978.
6. Davis JRE et al. Iatrogenic water intoxication in psychogenic polydipsia. *Scott. Med. J.* 26: 148, 1981.
7. Ferrer J et al. Acute water intoxication after intranasal desmopressin in a patient with primary polydipsia. *J. Endocrinol. Invest.* 13: 663, 1990.
8. Hilton P, and Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. *Br. J. Urology* 54:252, 1982.
9. Hilton P, Hertogs K, and Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis. *J. of Neur. Neurosurg. and Psychiatry* 46: 854, 1983.
10. Hutchon DJR, VanZijl JAWM, Campbell-Brown BM, and McFayden IR. Desmopressin as a test of urinary concentrating ability in pregnancy. *J. Obstet. Gyn.* 2:206, 1982.
11. Kvellén, BAJ et al. Diabetes insipidus and use of desmopressin (Minirin) during pregnancy. *Eur. J. of Endocrinol.* 132: 144-6 (1995).
12. Linder N, Matoth I, Ohel G, Yourish D, Tamir I. L-deamino-8-d-arginine vasopressin treatment in pregnancy and neonatal outcome. A report of three cases. *Am. J. Perinatol.* 3: 165, 1986.
13. Moses MA et al. Antidiuretic response to injection desmopressin, alone and with indomethacin. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 52: 8910-8913 (1981).
14. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 53 (7) 450-455 (1998).

15. Singer I, and Forrest JN. Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 10:82, 1976.
16. Tryding N, Sterner G, Berg B, Harris A, and Lundin S. Subcutaneous and intranasal administration of Desamino-d-arginine vasopressin in the assessment of renal concentration capacity. *Nephron* 45:27-30 (1987).
17. Vavra I, Machova A, and Cort JH. Official translation of the pharmacological and toxicological report on DDAVP for the Ministry of Health, Prague, Czechoslovakia, 1968.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

PrDDAVP^{MD} Vaporisateur

Vaporisateur nasal d'acétate de desmopressine
10 µg/vaporisation

PrDDAVP^{MD} Rhinyle

Solution nasale d'acétate de desmopressine
0,1 mg/mL

Ce feuillet est la partie III d'une « Monographie de produit » publiée lorsque la vente du DDAVP^{MD} Vaporisateur et du DDAVP^{MD} Rhinyle a été approuvée au Canada et il est conçu spécialement pour les consommateurs. Ce feuillet et un sommaire et il ne vous dira pas tout sur le DDAVP^{MD} Vaporisateur et sur DDAVP^{MD} Rhinyle. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle sont utilisés pour prévenir ou contrôler les mictions (fait d'uriner) fréquentes, la soif extrême, et la perte d'eau associées au *diabète insipide (diabète par perte d'eau)*, qui se produit après un traumatisme crânien et la chirurgie de la glande hypophyse.

Le diabète insipide (DI) est une maladie caractérisée par l'incapacité de vos reins à retenir l'eau. Cela amène la production de grands volumes d'urine qui, à son tour, vous donne une impression de déshydratation et de soif intense.

Il importe de souligner que le DI **n'est pas apparenté** au type de diabète dont la plupart des gens ont entendu parler, le diabète sucré (on emploie habituellement le terme « diabète » pour désigner le diabète sucré).

Dans le DI, il n'y a pas de problème associé au taux de sucre dans le sang ou à la présence de sucre dans l'urine.

Ce que ce médicament fait :

Le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle contiennent de la desmopressine, une hormone antidiurétique. Le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle réduisent la quantité d'urine produite par le corps, ce qui permet de réduire les symptômes de la DI comme la soif et la production de grands volumes d'urine.

Quand ne doit-on pas utiliser ce médicament :

Ne prenez pas le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle si vous ou votre enfant êtes atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes :

- Réactions allergiques à l'acétate de desmopressine ou à n'importe lequel des autres ingrédients du DDAVP^{MD} Vaporisateur et du Rhinyle

- Problèmes de coagulation comme maladie de von Willebrand de type II B ou de type plaquettaire (pseudo)
- Consommation excessive de liquides
- Insuffisance cardiaque ou autres maladies nécessitant un traitement avec des diurétiques (pilules pour éliminer l'eau)
- Problèmes rénaux ou insuffisance rénale
- Hyponatrémie (faibles taux de sodium sanguin)
- Énurésie nocturne primaire (pipi au lit)
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)

Quel est l'ingrédient médicamenteux ?

Acétate de desmopressine.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux ?

Les ingrédients non médicamenteux sont :

DDAVP^{MD} Vaporisateur : chlorure de sodium monohydrate d'acide citrique, hydrogénophosphate de disodium dihydraté, chlorure de benzalkonium.

DDAVP^{MD} Rhinyle : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et chlorobutanol.

Sous quelles formes le produit est-il présenté ?

Le DDAVP^{MD} Vaporisateur est présenté sous la forme d'un vaporisateur à pompe à dose mesurée. Le vaporisateur à pompe est conçu pour administrer une solution de 100 µL, égale à 10 µg d'acétate de desmopressine. Le DDAVP^{MD} Vaporisateur est distribué en flacons de 2,5 mL contenant 25 doses et en flacons de 5 mL contenant 50 doses.

DDAVP^{MD} Rhinyle est distribué dans un flacon avec un tube de plastique pour administration. Deux tubes en plastique gradués et étalonnés sont inclus avec chaque flacon. Une marque sur le tube de Rhinyle (0.05 mL) correspond à 5 µg d'acétate de desmopressine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle, parlez à votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- allaitez
- êtes enceinte ou s'il est possible que vous le soyez

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

- hyponatrémie (faible taux de sodium sérique)
- problèmes cardiaques
- maladie hépatique (du foie)
- problèmes rénaux
- problèmes de coagulation
- fièvre
- fibrose kystique

- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à n'importe lequel des ingrédients inscrits à la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux ? »

Avant de commencer le traitement avec ce médicament, votre médecin doit vous donner des conseils appropriés au sujet de l'ingestion de liquides. L'ingestion excessive de liquides peut mener à une accumulation d'eau dans l'organisme susceptible de provoquer une intoxication par l'eau et de l'hyponatrémie. Consultez votre médecin si vous subissez des affections associées à un déséquilibre liquidien et électrolytique comme des infections, une gastroentérite, de la diarrhée et des vomissements car ces patients sont sujets à de l'hyponatrémie.

On ne doit pas donner le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle à des patients déshydratés jusqu'à ce que l'équilibre liquidien soit bien rétabli. Consultez votre médecin avant d'arrêter ou d'interrompre le traitement avec le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle.

Le traitement avec la desmopressine doit être arrêté ou ajusté avec précaution en cas de survenue d'autres maladies aiguës caractérisées par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la grippe intestinale/la diarrhée d'origine infectieuse).

DDAVP Vaporisateur nasal peut provoquer le rétrécissement des voies respiratoires.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle, on retrouve :

- Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline)
- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (par exemple, fluoxétine ou Prozac^{MD}, paroxétine ou Paxil^{MD}, sertraline ou Zoloft^{MD}, fluvoxamine ou Luvox^{MD}, citalopram ou Celexa^{MD}, venlafaxine ou Effexor^{MD} XR, et risperidone ou Risperdal^{MD})
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS comme l'étodolac ou Ultradol^{MD}, ibuprofène ou Advil^{MD} ou Motrin^{MD}, naproxène ou Naprosyn^{MD} ; célécoxib ou Celebrex^{MD})
- Chlorpromazine
- Carbamazépine
- Diurétiques (pilules pour éliminer l'eau)
- Lopéramide ou Imodium^{MD}
- Clofibrate
- Chlorpropamide
- Déméclocycline
- Lithium
- Norépinéphrine

Si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments, veuillez parler à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre le DDAVP^{MD} Vaporisateur :

Le DDAVP^{MD} Vaporisateur NE FONCTIONNE PAS comme les autres vaporisateurs nasaux. **ON NE DOIT PAS le renifler comme les vaporisateurs servant à traiter les rhumes ou les allergies.**

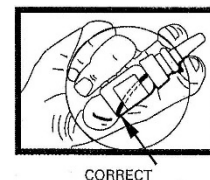
Si on l'aspire vers la partie supérieure du nez, il n'agira pas. Le vaporisateur N'AGIT SEULEMENT que lorsqu'il est absorbé à l'intérieur du nez.

Préparation à l'utilisation du DDAVP^{MD} Vaporisateur :

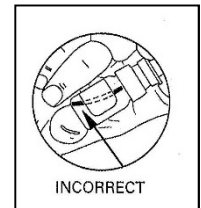
Mouchez vous doucement. Si le nez est bloqué par un rhume ou des allergies, il se peut que DDAVP^{MD} n'agisse pas aussi bien.

Utilisation de votre DDAVP^{MD} Vaporisateur :

1. N'AGITEZ PAS le flacon.
2. Enlevez le bouchon protecteur.
3. **Le vaporisateur à pompe doit être amorcé avant la première utilisation.** Pour amorcer la pompe, appuyez vers le bas à quatre reprises.
4. Une fois amorcé, le vaporisateur à pompe libérera 10 microgrammes de médicament à chaque nouvelle pression. Pour vous assurer de l'exactitude de la dose, penchez le flacon pour que le tube plongeur se trouve dans la partie la plus profonde du médicament.



CORRECT



INCORRECT

Pour administrer une dose de 10-microgrammes, placez l'applicateur nasal dans la narine et appuyez une fois sur le vaporisateur à pompe. Si le médecin a prescrit une dose plus grande, vaporisez la moitié de la dose totale dans chaque narine. On ne peut utiliser le vaporisateur à pompe pour des doses de moins que 10 microgrammes ou pour des doses qui ne sont pas des multiples de 10 microgrammes.

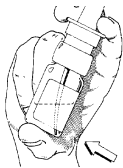
4. Après l'utilisation, remplacez le bouchon protecteur sur le flacon. La pompe continuera à être amorcée pendant une période de temps pouvant aller jusqu'à une semaine. Si vous n'avez pas utilisé le produit pendant une semaine, vous devez amorcer la pompe à nouveau en appuyant une fois.

Utilisation du DDAVP^{MD} Vaporisateur pour votre enfant :

On ne doit utiliser le DDAVP^{MD} Vaporisateur que pour les enfants qui ont besoin d'une dose de 10 µg de DDAVP^{MD} à 1, 2 ou trois reprises par jour.

Demandez à votre enfant de se moucher doucement. Si le nez est bloqué par un rhume ou des allergies, il se peut que DDAVP^{MD} n'agisse pas aussi bien.

1. N'AGITEZ PAS le flacon.
2. Enlevez le bouchon protecteur.
3. **Le vaporisateur à pompe doit être amorcé avant la première utilisation.** Pour amorcer la pompe, appuyez vers le bas à quatre reprises.
4. Une fois amorcé, le vaporisateur à pompe libère 10 microgrammes de médicament à chaque pression. Pour vous assurer de l'exactitude du dosage, penchez le flacon pour que le tube plongeur se trouve dans la partie la plus profonde du médicament.
5. Tenez toujours la bouteille en position debout pour que le tube reste dans le liquide et empêcher l'air de pénétrer dans le tube. Si une bulle d'air se forme, la quantité exacte ne sera pas libérée à la vaporisation.



6. Penchez la tête de l'enfant légèrement vers l'arrière et insérez l'applicateur nasal dans l'une des narines.

Demandez à votre enfant de prendre une grande inspiration et de la retenir seulement pendant que vous vaporisez le DDAVP^{MD} dans la narine.

Pour chaque vaporisation, appuyez fermement sur l'anneau blanc en utilisant votre index et votre médium. Soutenez la base du flacon avec votre pouce.

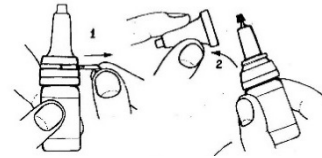
7. Retirez l'applicateur nasal de la narine de l'enfant.
8. Demandez à votre enfant de placer un doigt sur la face externe de la narine dans laquelle vous avez fait la vaporisation.
9. À haute voix, comptez lentement jusqu'à 10. Pendant que vous comptez, l'enfant doit tenir sa narine fermée à l'aide de son doigt pour que le liquide ne s'écoule pas vers l'extérieur.
10. Lorsque vous arrivez à 10, l'enfant peut retirer son doigt et respirer normalement.

11. Après l'utilisation, remplacez le bouchon protecteur sur le flacon. La pompe restera amorcée pendant une période de temps pouvant aller jusqu'à une semaine. Si vous n'avez pas utilisé le produit pendant une semaine, vous devez amorcer la pompe à nouveau en appuyant une fois.

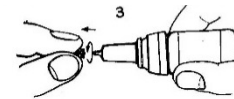
Utilisation du DDAVP^{MD} Rhinyle :

Nota : 0,05 mL de solution contient 5 µg
 0,1 mL de solution contient 10 µg
 0,2 mL de solution contient 20 µg

1. Tirez sur la languette de plastique appliquée sur le col du flacon et déchirez le sceau de sécurité.
2. Enlevez le bouchon de plastique et **conservez-le pour refermer le flacon.**



3. Dévissez le sceau interne qui se trouve à la pointe de la tétine de plastique et **conservez-le pour refermer l'ouverture.**

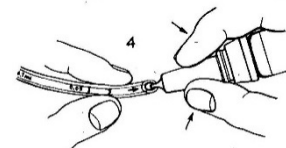


Prenez dans une main la partie du rhinyle qui est marquée d'une flèche et placez l'index et le pouce de l'autre main autour de la tétine de plastique.

Insérez la pointe de la tétine de plastique en position inversée dans la partie du rhinyle qui est marquée d'une flèche et appuyez délicatement sur la tétine jusqu'à ce que la solution ait atteint la marque désirée.

N.B. Pour éviter que des bulles d'air se forment dans le rhinyle, appliquez une pression uniforme sur la tétine de plastique.

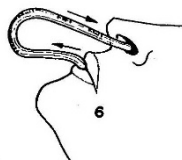
Si vous éprouvez de la difficulté à remplir le rhinyle, vous pouvez utiliser une seringue pour insuline ou tuberculine pour retirer la dose et remplir le tube de rhinyle.



4. Tenez le rhinyle avec le bout de l'index et du pouce à une distance de 1 ½ à 2 cm de l'extrémité marquée d'une flèche et insérez-le à l'intérieur d'une narine jusqu'à ce que le bout des doigts touchent la narine.
5. Placez l'autre extrémité du rhinyle dans la bouche. Retenez votre respiration, renversez la tête puis soufflez dans le rhinyle en une courte et vigoureuse bouffée pour que la solution atteigne le bon emplacement de la cavité nasale.
6. Par cette technique, l'administration du médicament se limite à la cavité nasale et la solution ne se rend pas jusqu'au pharynx.



7. Après l'utilisation, fermez la bouteille en utilisant le sceau interne de plastique qui se trouve à la pointe de la tétine (i) et le bouchon externe de plastique (ii). **L'utilisation des deux sceaux permet d'empêcher la perte par évaporation du liquide pendant la conservation au réfrigérateur.**



8. Rincez le rhinyle sous le robinet puis agitez-le vivement jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'eau. Vous pouvez alors utiliser le rhinyle pour l'application suivante.



L'utilisation du DDAVP Rhinyle pour votre enfant :

Suivez les étape 1 à 7 des instructions sur le DDAVP^{MD} Rhinyle.

Note: Étape 5 pour les enfants incapables d'effectuer cette étape eux-mêmes : placez l'autre extrémité du Rhinyle dans votre bouche. Penchez la tête de votre enfant vers l'arrière puis soufflez

dans le rhinyle avec une courte bouffée pour que la solution atteigne le bon emplacement dans la cavité nasale.

Dose habituelle

Ne prenez le médicament qu'en suivant les directives de votre médecin.

Le médecin prescrira la dose la mieux adaptée à vos besoins ou aux besoins de votre enfant. Les doses utilisées le plus fréquemment sont :

Enfants (3 mois à 12 ans) :

5 à 30 µg par jour, administrés en une seule dose ou divisés en deux ou trois doses.

Adultes :

10 à 40 µg par jour, administrés en dose unique le soir ou divisés en deux ou trois doses.

Surdose :

Si votre enfant ou vous-même prenez trop de ce médicament, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin et/ou avec la salle d'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous, de même qu'avec le centre antipoison local. Parmi les symptômes d'une surdose, on peut compter des maux de tête, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, de la rougeur du visage et une prise de poids secondaire à la rétention d'eau et, dans certains cas graves, des convulsions.

Omission de dose :

Si vous avez omis de prendre une dose du DDAVP^{MD} Vaporisateur ou du Rhinyle, prenez la dose omise dès que possible. Revenez ensuite à votre posologie habituelle. Toutefois, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise et revenez à votre posologie habituelle. Ne doublez pas la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE SI CERTAINES D'ENTRE ELLES SE PRODUISENT

Comme pour tous les médicaments, il se peut que vous ressentiez des réactions indésirables à l'utilisation de ce produit. Avec le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle, on compte parmi les

Réactions indésirables communes

Maux de tête, nausée, légère douleur abdominale, crampes ou inconfort, embarras de la respiration nasale, irritation nasale, rougeur du visage, saignements de nez.

Parmi les réactions indésirables peu communes

Étourdissements, sensation d'avoir froid, respiration sifflante, éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, constipation,

anorexie (fixation sur la minceur que l'on tente généralement d'atteindre en ne mangeant pas), augmentation de l'appétit (désir excessif de manger), conjonctivite (rougeur de l'œil) et arrière-goût.

Réactions indésirables rares

Troubles émotionnels chez les enfants et des réactions cutanées allergiques.

Des réactions allergiques graves générales ont été signalées.

Parmi les autres événements indésirables, on retrouve : la tension artérielle élevée, l'essoufflement, la diarrhée, le prurit, l'éruption cutanée et l'urticaire.

Celles-ci se sont habituellement produites lors de l'ajustement de la dose de médicament. Lorsque vous utilisez la dose appropriée de médicament pour votre état, ces réactions indésirables disparaissent habituellement. Dites à votre médecin si vous ressentez une quelconque réaction indésirable.

L'ingestion excessive de liquides peut mener à une accumulation d'eau qui, dans certains cas sérieux, dilue le sel dans l'organisme. Cela peut devenir un problème important et est susceptible de provoquer des convulsions. Parmi les symptômes précoces, on peut retrouver la présence d'un mal de tête particulièrement intense ou prolongé, de la confusion, une prise de poids non expliquée, de la nausée et des vomissements. Si vous ressentez un ou plusieurs de ces symptômes, cessez de prendre ce médicament. Consultez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à la salle d'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET CE QUE VOUS DEVEZ FAIRE SI VOUS LES RESSENTEZ				
Symptômes / effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si la baisse est importante	Dans tous les cas	
Rare	hyponatrémie (baisse du taux de sodium sanguin)		✓	✓
Très rare	Réaction allergique		✓	✓

Cette liste de réactions indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des réactions inattendues pendant que vous utilisez le DDAVP^{MD} Vaporisateur et le Rhinyle, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

On doit conserver le DDAVP^{MD} Vaporisateur à la température ambiante, 15 à 30 °C. Ne pas congeler. Conserver en position debout.

Garder hors de la portée des enfants.

On doit conserver le DDAVP^{MD} Rhinyle au réfrigérateur, à la température de 2 à 8 °C. Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour contrôler la sécurité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son Programme de Vigilance, recueille des renseignements sur les réactions indésirables importantes et imprévues aux médicaments. Si vous croyez avoir subi une réaction importante ou imprévue à ce médicament, vous pouvez aviser Canada Vigilance :

- Par téléphone sans frais : 866-234-2345
- Par télécopieur sans frais : 866-678-6789
- Par internet : www.sante.gc.ca/medeffet
- Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier régulier :
Bureau national de Canada Vigilance
Innocuité et efficacité des produits de santé commercialisés
Bureau d'information
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Tunney's Pasture, AL 1908C
Ottawa ON K1A 0K9

NOTA : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de la réaction indésirable, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de contacter Canada Vigilance. Le programme de Canada Vigilance ne dispense pas de conseils médicaux

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir plus d'information ou de l'aide, appelez au **1 866 384-1314**.

^{MD} Marque déposée de Ferring B.V.



Ferring Inc., Toronto, Ontario

Date de la dernière révision : 10 avril 2018