

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDDAVP[®] MELT

Acétate de desmopressine

60 µg, 120 µg et 240 µg

Comprimés orodispersibles

Antidiurétique

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

Date de révision :
2 mai 2017

Numéro de contrôle de la soumission : **187742**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
Une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle a été menée chez des enfants atteints d'ÉNP. L'objectif primaire de cette étude était de déterminer les propriétés pharmacodynamiques de la desmopressine (en dose unique de 30, 60, 120, 240, 360 ou 480 µg) sous forme de DDAVP MELT, chez des enfants ayant une ÉNP connue. Le but de cette étude était d'identifier les doses qui pouvaient procurer une durée d'action correspondant à la longueur d'une nuit de sommeil type chez des enfants atteints d'ÉNP.	16
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

DDAVP® MELT

Comprimés d'acétate de desmopressine orodispersibles

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sublingual	Comprimés orodispersibles 60 µg, 120 µg, 240 µg	Gélatine, mannitol, acide citrique <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DDAVP MELT est indiqué pour :

- Le traitement du diabète insipide central
- Le traitement de l'énurésie nocturne primaire

Diabète insipide central

DDAVP MELT (60 µg, 120 µg et 240 µg de desmopressine) est indiqué pour le traitement du diabète insipide central qui répond à la vasopressine et pour le contrôle de la polyurie et de la polydipsie temporaires secondaires à un traumatisme crânien, une hypophysectomie ou une autre intervention chirurgicale pratiquée dans la région de la glande pituitaire.

Énurésie nocturne primaire

DDAVP MELT (60 µg, 120 µg et 240 µg de desmopressine) est indiqué pour le traitement de l'énurésie nocturne chez les patients de 5 ans et plus qui possèdent une capacité normale de concentrer l'urine. Les comprimés DDAVP doivent être utilisés conjointement avec une thérapie non médicamenteuse comme le counseling motivationnel et les exercices vésicaux.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la desmopressine ou à l'un des ingrédients du comprimé.
- Patients atteints de la maladie de von Willebrand de type IIB ou plaquettaire (pseudo), à cause du risque d'agrégation plaquettaire et de thrombopénie.
- Toute maladie associée à une réduction de l'excrétion de l'eau, par exemple:
 - Hyponatrémie,
 - Maladie hépatique importante,
 - Néphrose,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Insuffisance cardiaque congestive,
 - Polydipsie psychogène.
- Toute affection menant à des états de déperdition du sodium, par exemple:
 - Vomissements
 - Diarrhée
 - Boulimie
 - Anorexie nerveuse
 - Insuffisance corticosurrénalienn
 - Néphropathies accompagnées de perte de sel.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

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

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

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

Cardiovasculaire

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

Génito-urinaire

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

Respiratoire

La desmopressine devrait être utilisée avec précaution chez les patients atteints de fibrose kystique, car ces patients sont prédisposés à l'hyponatrémie.

Populations particulières

Femmes enceintes:

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le médecin doit jauger les avantages thérapeutiques possibles en fonction des risques potentiels dans chaque cas.

Les données recueillies chez un nombre limité (n = 53) de femmes enceintes exposées, atteintes de diabète insipide, ne montrent aucun effet indésirable de la desmopressine sur la grossesse, ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Les études menées chez les animaux ne montrent pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Femmes qui allaitent:

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

Pédiatrie :

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

Gériatrie :

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

Surveillance et tests de laboratoire

Diabète insipide central

On surveille la réponse continue à l'acétate de desmopressine en vérifiant le volume urinaire et l'osmolalité.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament pendant les essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions spéciales, le taux des réactions indésirables observé lors des essais cliniques peut ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques d'autres médicaments. Les renseignements concernant les réactions indésirables à un médicament provenant d'essais cliniques sont utiles pour identifier les RI au médicament et pour obtenir un taux approximatif.

Cinq études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique ont été menées. Quatre études ont réuni des volontaires en bonne santé et une étude a été menée chez des enfants atteints d'énurésie nocturne primaire (ÉNP). Le tableau 1 présente une comparaison des méthodologies suivies dans les cinq études.

Tableau 1 : Conception des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique

N° de l'étude	Type d'étude	Formulation et dosage	Nombre de patients, âge et sexe
Étude 1	Étude menée dans un seul centre, ouverte, randomisée, équilibrée, croisée et quadruple	DDAVP MELT 200, 400, 800 µg sublingual Desmopressine 2 µg IV	24 volontaires en bonne santé de sexe masculin (18 à 55 ans)
Étude 2	Étude ouverte, randomisée, croisée à deux périodes	DDAVP MELT 240 µg sublingual DDAVP 2 comprimés de 200 µg par voie orale	14 volontaires de sexe masculin et 14 volontaires de sexe féminin en bonne santé (18 à 55 ans)
Étude 3	Étude menée dans un seul centre, ouverte, randomisée, équilibrée, à six séquences, croisée à trois périodes	DDAVP MELT 60, 120, 240 µg sublingual	15 volontaires de sexe masculin et 10 volontaires de sexe féminin en bonne santé (18 à 55 ans)
Étude 4	Étude menée dans un seul centre, ouverte, avec dosage en parallèle, randomisée, à	DDAVP MELT 240 µg sublingual	32 volontaires de sexe masculin et 33 volontaires

N° de l'étude	Type d'étude	Formulation et dosage	Nombre de patients, âge et sexe
	deux séquences, croisée à quatre périodes	DDAVP 2 comprimés de 200 µg par voie orale	de sexe féminin en bonne santé (18 à 55 ans)
Étude 5	Étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle	DDAVP MELT 30, 60, 120, 240, 360, 480 µg sublingual Placebo sublingual	64 volontaires de sexe masculin et 20 volontaires de sexe féminin atteints d'ÉNP (6 à 12 ans) 72 ont reçu du DDAVP MELT 12 ont reçu le placebo

Un total de 214 sujets ont été traités par DDAVP MELT dans le cadre des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Parmi ces derniers, 172 ont également reçu des comprimés de DDAVP: 28 dans le cadre de l'étude 2, 65 dans le cadre de l'étude 4 et 79 dans le cadre de la partie ouverte de l'étude 5. Vingt-quatre sujets (24) ont également reçu de la desmopressine par voie intraveineuse. Cent quarante-deux sujets étaient des volontaires en bonne santé et 72 sujets étaient des enfants atteints d'ÉNP.

Soixante et un (29 %) des 214 sujets traités par la desmopressine, DDAVP MELT, ont signalé 96 réactions indésirables, dont l'intensité variait de légère à modérée.

Soixante-cinq (38 %) des 172 sujets traités par la desmopressine, comprimés de DDAVP, ont signalé 82 réactions indésirables dont l'intensité variait de légère à modérée.

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées (> 3 %) chez les sujets participant aux études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sont énumérées par système corporel au tableau 2 pour la population d'innocuité de chaque étude (ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude).

Tableau 2 : Nombre de sujets ayant signalé des réactions indésirables pendant les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique (Fréquence > 3 %).

Réaction indésirable	DDAVP MELT		Comprimé de DDAVP	
	Nombre	%	Nombre	%
Nombre de sujets traités	214	–	172	–
Nombre de sujets ayant des réactions indésirables	61	29	65	38
Nombre de réactions indésirables	96	–	82	–
Système nerveux				
Céphalées	26	12,1	27	15,7
Gastro-intestinales				
Nausées	7	3,3	5	2,9

Les réactions indésirables les plus couramment signalées pendant les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique étaient les céphalées et les nausées. De façon générale, le nombre de réactions indésirables signalées était faible, et était habituellement signalé

à la même fréquence avec le DDAVP MELT et les comprimés de DDAVP, la desmopressine administrée par voie i.v. et le placebo.

Les céphalées, les nausées et les vomissements sont des réactions indésirables connues de la desmopressine et peuvent représenter des signes et des symptômes de rétention hydrique et d'hyponatrémie, qui sont les conséquences reconnues d'un apport en liquide sans restriction pendant l'administration de la desmopressine.

Le traitement sans la réduction concomitante de l'apport en liquide peut entraîner une rétention hydrique ou une hyponatrémie, avec ou sans signes ou symptômes de mise en garde (céphalées, nausées, vomissements, gain de poids et, dans les cas graves, convulsions).

Les taux de transaminase glutaminique oxalo-acétique sérique étaient élevés chez 4 patients sur 16, six mois après avoir commencé le traitement par acétate de desmopressine orale (200 à 600 µg/jour). Deux de ces patients avaient des taux de départ de transaminase glutaminique oxalo-acétique sérique qui se situaient au dessus de la gamme normale et les quatre patients avaient des taux normaux de transaminase glutaminique oxalo-acétique sérique lorsque les tests ont été refaits au 9^e mois, bien que l'administration d'acétate de desmopressine continuait. Par conséquent, la possibilité que l'acétate de desmopressine ait un effet indésirable sur les enzymes sériques est peu probable.

Énurésie nocturne primaire et diabète insipide

Courantes (>1/100)	Générales : Céphalées Gastro-intestinales : Douleurs abdominales, nausées
Très rares (< 1/10,000)	Hyponatrémie

Effets indésirables post-commercialisation (Comprimés de DDAVP^{MD}) :

Très rarement, des cas de troubles émotionnels ont été signalés chez des enfants. Des cas isolés de réaction allergique cutanée et de réaction allergique généralisée plus grave ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre le médicament et d'autres médicaments

Il est improbable que la desmopressine interagisse avec les médicaments qui ont une influence sur le métabolisme hépatique, car il a été démontré qu'elle ne subit pas de métabolisme hépatique important au cours d'études *in vitro* menées sur des microsomes humains.

Interactions médicament-médicament possibles

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

Interactions entre le médicament et les aliments

Il a été démontré que l'ingestion d'un repas normalisé au moment de la prise de DDAVP MELT n'a aucun effet sur les paramètres pharmacodynamiques (production d'urine ou osmolalité urinaire) malgré une légère influence pharmacocinétique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Diabète insipide central

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

Énurésie nocturne primaire

On recommande de restreindre l'apport en liquide quelques heures avant l'administration, en particulier une heure avant le coucher. Si l'enfant se réveille pendant la nuit, la prise de liquide devrait être restreinte.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Diabète insipide central

La dose initiale recommandée chez les adultes et les enfants est de 60 µg, administrée trois fois par jour, par voie sublinguale. Ce régime posologique devrait ensuite être ajusté selon la réponse du patient. La posologie quotidienne recommandée se situe entre 120 et 720 µg, divisée de façon égale en 2 ou 3 doses par jour.

On doit utiliser la plus faible dose efficace et l'efficacité de la posologie, telle que déterminée par le volume et l'osmolalité urinaires et, dans certains cas, par l'osmolalité plasmatique, devrait être évaluée régulièrement.

Chez les enfants, la dose du soir est habituellement deux fois plus élevée que la dose du matin et du midi pour assurer un effet antidiurétique suffisant pendant le sommeil. En général, cela n'est pas nécessaire chez les patients adultes, probablement parce qu'ils dorment moins longtemps.

Énurésie nocturne primaire

La posologie de DDAVP MELT doit être déterminée individuellement pour chaque patient et ajustée de la façon suivante selon la réponse :

- La dose initiale recommandée est de 120 µg, une heure avant le coucher.
- Si le patient mouille son lit après trois jours à une dose initiale de 120 µg, il faudra augmenter la dose de 120 µg.
- La dose peut être augmentée jusqu'à 360 µg pour obtenir la réponse souhaitée.

Le médecin devra être consulté si l'énurésie persiste à la dose maximale de 360 µg. DDAVP MELT a été conçu pour des périodes de traitement ne dépassant pas trois mois. On doit réévaluer la nécessité de continuer le traitement tous les 3 mois au moyen d'une période sans DDAVP MELT d'au moins une semaine. Si le patient mouille toujours son lit, recommencez à utiliser DDAVP MELT au même dosage qu'avant d'arrêter le traitement pour encore trois mois, puis réévaluez.

Omission de dose

Diabète insipide central

Si le patient omet de prendre une dose, on doit lui conseiller de prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, on doit lui conseiller de ne pas prendre la dose omise et de revenir à sa posologie habituelle et de **ne pas prendre** une double dose.

Énurésie nocturne primaire

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

SURDOSAGE

Un surdosage augmentera le risque de rétention liquidienne et de symptômes, notamment les céphalées, les crampes abdominales, la nausée et les bouffées vasomotrices du visage. Selon l'importance de l'affection, le dosage et la fréquence de l'administration doivent être réduits ou la prise du médicament doit être arrêtée.

Si de l'hyponatrémie se produit après un surdosage ou une ingestion excessive de liquides, on doit arrêter le traitement et restreindre l'apport liquidien jusqu'à normalisation des taux de sodium sériques. Dans la plupart des cas, ces mesures suffisent. Dans les cas accompagnés de symptômes graves (par ex. ceux qui sont associés à des troubles du système nerveux central (SNC) comme une perte de conscience, il est nécessaire d'admettre le patient à l'hôpital et de procéder à une lente normalisation des taux de sodium sériques pour éviter d'autres complications.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate de desmopressine est un analogue structurel synthétique de l'arginine vasopressine (hormone antidiurétique) qui modifie la perméabilité des tubules rénaux pour augmenter la résorption d'eau. L'augmentation de la perméabilité, à la fois dans les tubules distaux et dans les canaux collecteurs, semble être stimulée par l'action de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

L'analogue synthétique présente une activité antidiurétique plus importante, ainsi qu'une demi-vie et une durée d'action plus longues que la vasopressine.

Pharmacodynamique

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

Les seules actions pharmacodynamiques détectées après l'administration orale de desmopressine sont la réduction de l'écoulement d'urine et l'augmentation de l'osmolalité urinaire. Plusieurs

études ont été menées sur les relations entre la dose et la concentration de la desmopressine et ses effets antidiurétiques. Certaines études démontrent une nette relation entre la dose et la concentration et l'effet antidiurétique, tandis que d'autres ne démontrent pas cette relation.

Pharmacocinétique

Des études de pharmacocinétique humaine ont été menées sur la desmopressine administrée par voie orale et intraveineuse.

Absorption :

En raison de la désintégration rapide de DDAVP MELT, la desmopressine est immédiatement disponible pour absorption par l'intermédiaire des membranes de la bouche, puis du pharynx, de l'œsophage et de l'estomac.

Paramètres pharmacocinétiques (1 x 240 µg de DDAVP MELT)

1 x 240 µg de DDAVP MELT	
Paramètres	Test* DDAVP MELT
ASC _T (pg.h/mL)	73,2 85,7 (61,9 %)
ASC _I (pg.h/mL)	79,0 91,5 (59,0 %)
C _{max} (pg/mL)	18,0 21,1 (59,5 %)
[§] T _{max} (h)	1,5 (0,5-4,0)
[§] T _{1/2} (h)	3,19 (1,51-5,25)

* Comprimés DDAVP MELT (Ferring Inc, Canada)

[§] Exprimé en tant que médiane (intervalle)

On sait que l'efficacité de la desmopressine n'est pas influencée par la C_{max}, mais par l'exposition totale avec le temps, c.-à-d. l'ASC.

Distribution :

La distribution de la desmopressine n'a pas encore été entièrement caractérisée. On ne sait pas si la desmopressine traverse le placenta, mais il a été démontré que le médicament est transmis en petites quantités dans le lait.

Métabolisme :

Le métabolisme de la desmopressine est inconnu. Comparativement à la vasopressine, la desmopressine est apparemment plus résistante au métabolisme par les aminopeptidases et les autres peptidases.

Des études *in vitro* menées sur le métabolisme par le micrososome du foie humain ont démontré que ce médicament n'est pas métabolisé en quantité significative par le foie. Il est ainsi peu probable que la desmopressine soit métabolisée *in vivo* par le foie humain. De plus, on n'a démontré aucune inhibition *in vitro* des neuf sous-types d'enzymes du cytochrome P450.

Élimination :

La clairance urinaire calculée chez 6 volontaires bien hydratés à qui on avait administré des comprimés de DDAVP par voie orale a été de 0,514 mL/min./kg de poids corporel, et la quantité de peptides excrétée dans l'urine au cours de la période d'observation de 6 heures représentait 16,4 % de la quantité absorbée par l'intestin pendant la même période.

Populations particulières

Pédiatrie :

Les paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{max}) obtenus chez les enfants étaient comparables à ceux obtenus chez les adultes. Cependant, chez les enfants atteints d'ÉNP, on en sait très peu sur les taux plasmatiques réels de desmopressine nécessaires à l'obtention d'un effet antidiurétique maximal pendant une période pertinente.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

DDAVP MELT devrait être entreposé dans l'emballage original, dans un endroit sec, entre les températures de 15 et 25° C.

Les comprimés DDAVP MELT restent stables pendant 48 mois.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

DDAVP MELT

- 60 µg est un comprimé rond, blanc portant une goutte sur l'une de ses faces.
- 120 µg est un comprimé rond, blanc, portant deux gouttes sur l'une de ses faces.
- 240 µg est un comprimé rond, blanc, portant trois gouttes sur l'une de ses faces.

Composition

Ingrédient médicinal : 60 µg, 120 µg ou 240 µg de desmopressine

Ingrédients non médicinaux : gélatine, mannitol et acide citrique

Emballage

DDAVP MELT est présenté dans un blister. Chaque blister contient 10 comprimés dans des

boîtes de 30 et 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Acétate de desmopressine

Nom chimique : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine
acétate trihydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

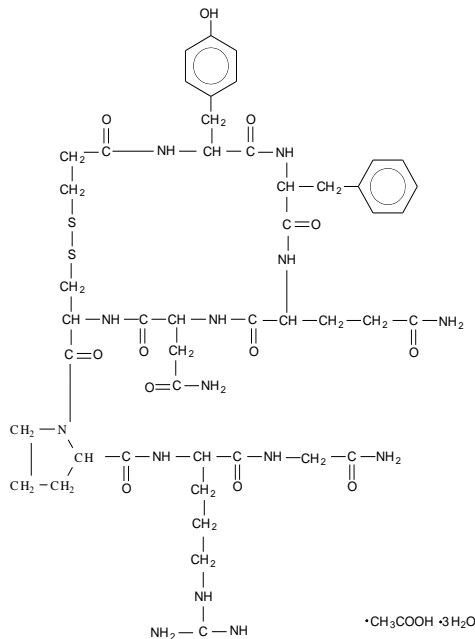
$C_{48}H_{74}N_{14}O_{17}S_2$ (acétate trihydraté)

MW = 1183,2

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

MW = 1069,2

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

L'acétate de desmopressine est une poudre blanche lyophilisée 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 $\infty \uparrow \approx$

ESSAIS CLINIQUES

Démographie et méthodologie de l'étude

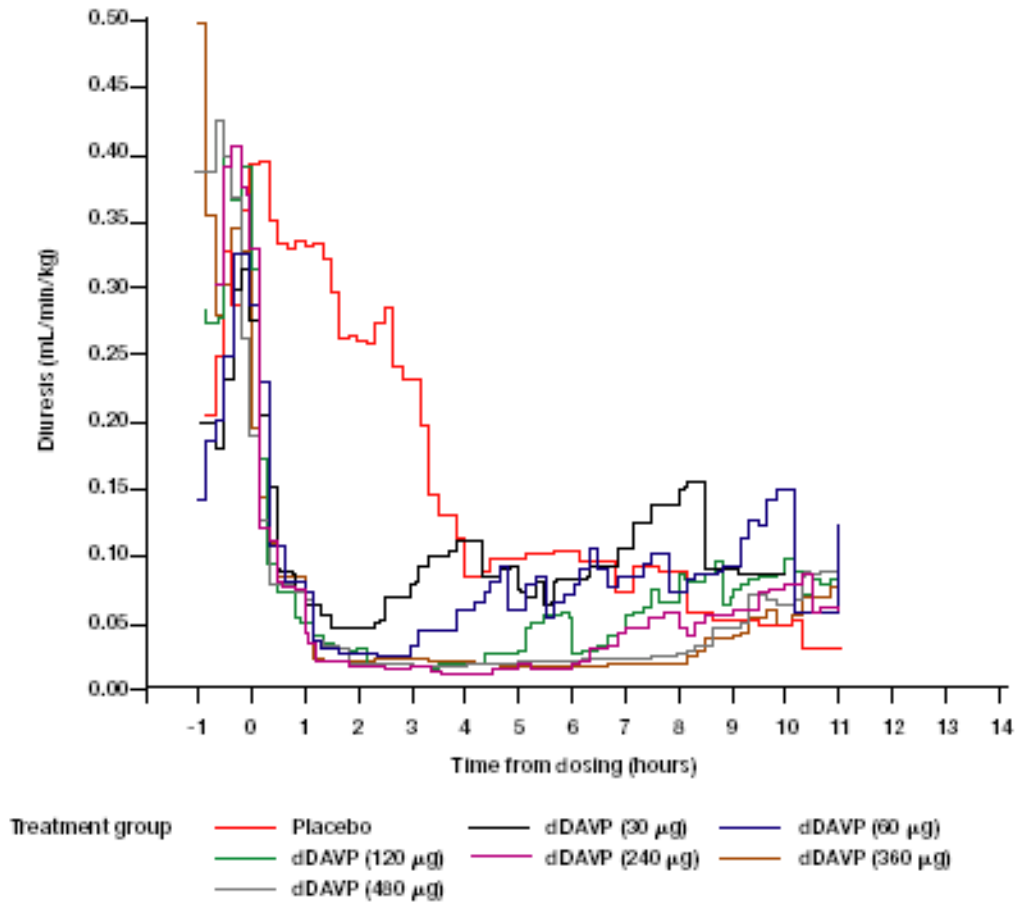
Résumé de la démographie des patients pour les essais cliniques visant le traitement de l'énurésie nocturne primaire (ÉNP).

Étude	Conception de l'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (gamme)	Sexe
Étude 5	Étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, à groupe parallèle	DDAVP MELT 30, 60, 120, 240, 360, 480 ug par voie sublinguale et placebo par voie sublinguale	84 enfants	8 à 9,4 (6 à 12 ans)	64 hommes 20 femmes

Une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle a été menée chez des enfants atteints d'ÉNP. L'objectif primaire de cette étude était de déterminer les propriétés pharmacodynamiques de la desmopressine (en dose unique de 30, 60, 120, 240, 360 ou 480 µg) sous forme de DDAVP MELT, chez des enfants ayant une ÉNP connue. Le but de cette étude était d'identifier les doses qui pouvaient procurer une durée d'action correspondant à la longueur d'une nuit de sommeil type chez des enfants atteints d'ÉNP.

Les résultats de l'étude ont montré que le débit urinaire diminuait de façon nette au cours de la première heure suivant le dosage, chez tous les patients des différents groupes de traitement par la desmopressine; ce changement n'a pas été observé dans le groupe sous placebo. Peu de différence a été observée entre les données de la diurèse avec ajustement de la créatinine (Figure 1) et les données sans ajustement. Dans les groupes qui recevaient de plus fortes doses (240, 360 et 480 µg de desmopressine), le même taux minimum de débit urinaire a été atteint, ce qui laisse à penser que l'effet antidiurétique maximal avait été atteint.

Figure 1: Diurèse moyenne, avec ajustement étalé de la créatinine suite à l'administration.



Avec le temps, le changement de l'osmolalité moyenne a montré que le début d'action commençait dans l'heure qui suivait l'administration de la desmopressine, mais aucun changement réel n'était apparent suite à l'administration du placebo (Figure 1). La capacité de concentration urinaire des six doses de desmopressine est indiquée par l'osmolalité maximale moyenne obtenue, qui varie entre 515 et 957 mOsm/kg dans les six groupes recevant des doses différentes (voir le tableau 1) et, de façon générale, elle est survenue 1 à 4 heures après l'administration.

Figure 2: Osmolalité moyenne étalée suite à l'administration.

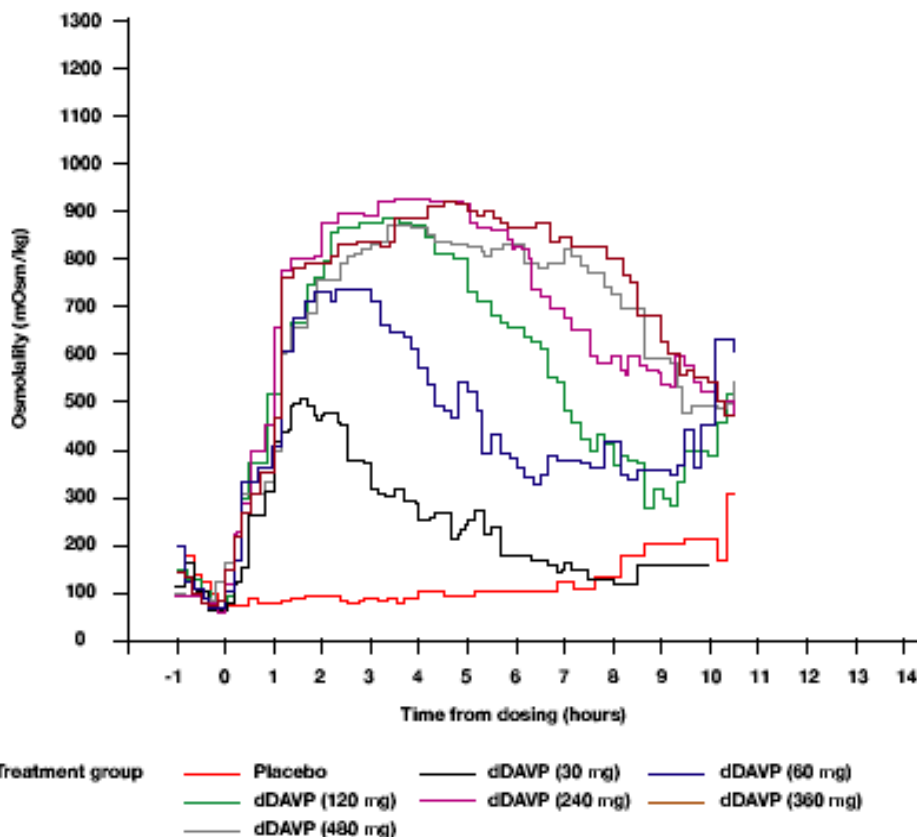


Tableau 1 : Osmolalité moyenne au cours de l'action, et osmolalité maximale obtenue; moyenne (ÉT)

Paramètres	DDAVP MELT (dose)						Placebo
	30 µg	60 µg	120 µg	240 µg	360 µg	480 µg	
Nombre	12	12	11	12	13	12	12
mOsm/kg moyen au cours de l'action (ÉT)	277 (129)	464 (153)	576 (104)	671 (97)	680 (109)	647 (108)	50 (56)
mOsm/kg maximum (ÉT)	515 (239)	804 (188)	899 (83)	957 (105)	945 (119)	943 (125)	164 (150)

Des seuils de 125, 200 et 400 mOsm/kg ont été utilisés pour déterminer la durée de l'action de concentration de l'urine. Dans le groupe recevant le placebo, la mesure de l'osmolalité n'a jamais dépassé le seuil le plus élevé pour quel que patient que ce soit; le seuil intermédiaire de 200 mOsm/kg a été dépassé par un patient seulement et le seuil le plus bas (125 mOsm/kg) par cinq patients. Au seuil le plus bas, la durée d'action moyenne a augmenté au fur et à mesure que

la dose de desmopressine était haussée et variait entre 3,6 heures après l'administration de 30 µg de desmopressine et 10,6 heures après l'administration de 480 µg (Tableau 2). Une tendance similaire a été observée pour les deux seuils les plus élevés.

Tableau 2: Durée d'action de la desmopressine pour les trois seuils d'osmolalité (125, 200 et 400 mOsm/kg)

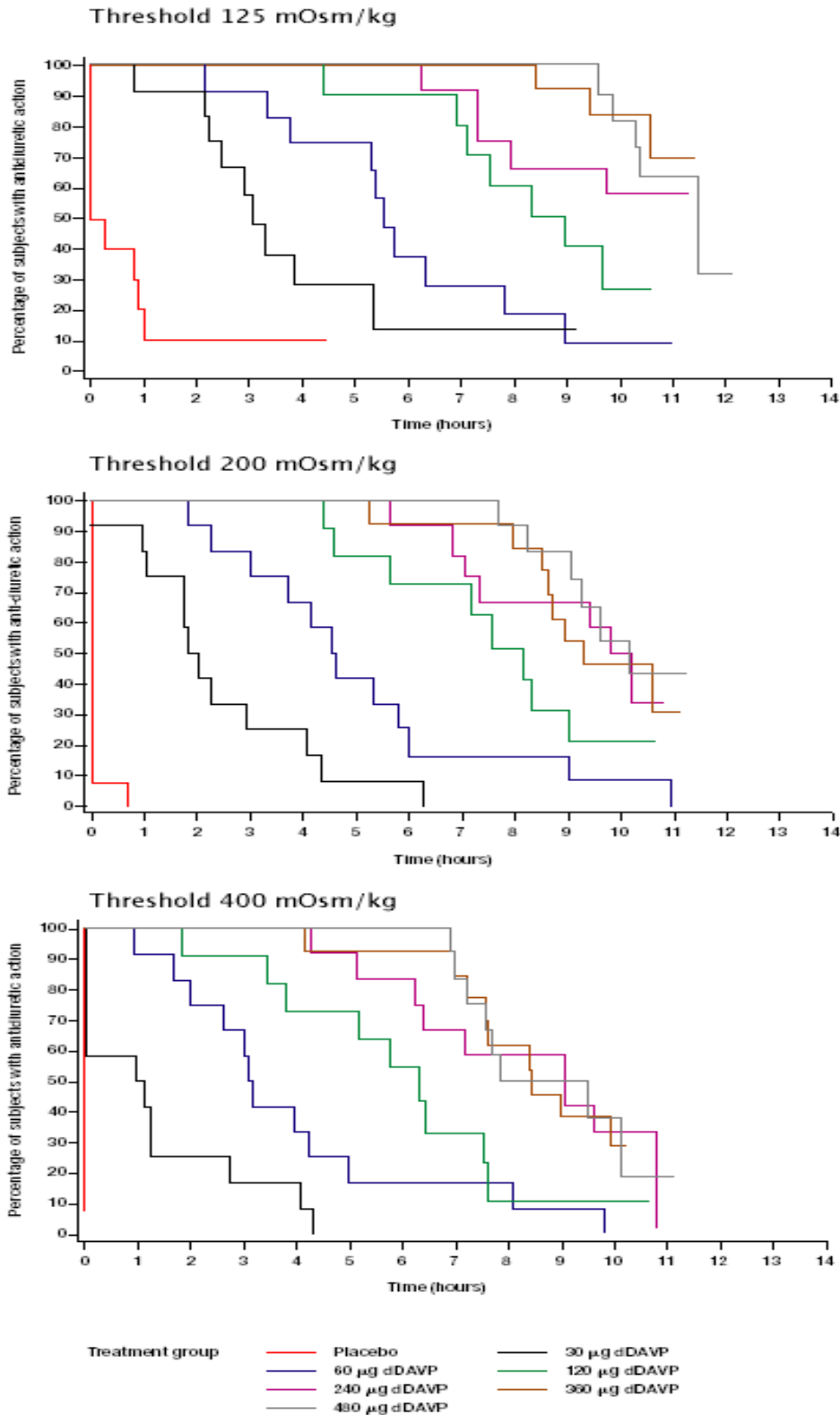
Nombre	DDAVP MELT (dose)						Placebo
	(30 µg)	(60 µg)	(120 µg)	(240 µg)	(360 µg)	(480 µg)	
	12	12	11	12	13	12	12
125 mOsm/kg (heures)							
Tronqué*	3	2	4	7	10	7	2
Moyenne (ÉT)	3,6 (2,1)	5,8 (2,4)	8,1 (1,9)	9,7 (1,9)	10,2 (1)	10,6 (0,9)	0,6 (1,3)
Médiane	3	5,4	8,3	10,8	10,6	10,5	0
Min. – Max.	0,8–9,2	2,2–10,9	4,4–10,6	6,2–11,6	8,4–11,4	8,9–12,3	0,0–4,4
200 mOsm/kg (heures)							
Tronqué*	0	0	3	5	5	6	0
Moyenne (ÉT)	2,4 (1,7)	5,1 (2,6)	7,5 (2,1)	9 (1,8)	9,2 (1,6)	9,7 (1,2)	0,1 (0,2)
Médiane	1,9	4,6	7,6	9,8	9,3	9,6	0
Min. – Max.	0–6,3	1,8–10,9	4,4–10,6	5,6–10,8	5,3–11,1	7,7–11,3	0–0,7
400 mOsm/kg (heures)							
Tronqué*	0	0	2	3	4	4	1
Moyenne (ÉT)	1,3 (1,6)	4 (2,6)	5,9 (2,3)	8,2 (2,3)	8,4 (1,8)	8,6 (1,4)	0 (0)
Médiane	1,1	3,1	6,3	9,1	8,4	8,4	0
Min. – Max.	0–4,4	1–9,8	1,9–10,5	4,3–10,8	4,2–10,3	6,9–11,3	0–0

* Nombre de patients chez qui l'action n'a pas pris fin; les mesures ont été tronquées au moment où la procédure de surhydratation a été arrêtée.

Le lien entre la dose et la durée d'action est illustré par le graphique de Kaplan-Meier à la figure 3. Pour les différents seuils d'osmolalité, en particulier dans les groupes qui reçoivent des doses plus élevées, la durée d'action calculée est vraisemblablement une sous-estimation. Cela est dû au fait que chez certains enfants, la collecte des urines a été arrêtée (tronquée) avant que l'osmolalité de l'urine soit descendue en dessous du seuil. Cela peut en partie expliquer la similarité apparente entre les groupes recevant de plus fortes doses (240, 360 et 480 µg de desmopressine).

On a donc observé une capacité de concentration urinaire maximale aux doses de 120 µg et plus, mais cet effet s'est produit à différents moments (Figure 2). L'augmentation de la dose au dessus de 360 µg a servi à augmenter la durée d'action qui, chez les enfants atteints d'ÉNP, prolongeait la période d'antidiurèse dans la journée, suite à l'administration de la dose du soir précédent. Par conséquent, une gamme de doses situées entre 120 µg et 360 µg est cliniquement appropriée.

Figure 3 : Lien entre la durée d'action et la dose de desmopressine à des seuils d'osmolalité de 125, 200 et 400 mOsm/kg, respectivement



Il y a eu une baisse marquée du débit urinaire dans l'heure qui a suivi l'administration du DDAVP MELT et une augmentation de l'osmolalité urinaire moyenne chez tous les enfants hydratés atteints d'ÉNP. La durée pendant laquelle l'effet antidiurétique a été observé a augmenté au fur et à mesure que la dose était haussée. On a observé un lien clair entre la dose et la réponse pendant toute la durée de l'action de concentration urinaire aux trois seuils d'osmolalité. Pour ce qui est des seuils les plus bas choisis (125 mOsm/kg), la durée d'action se situait entre environ 3 heures et 10,5 heures, selon la dose. Il est vraisemblable que la durée d'action réelle était un peu plus longue pour les doses les plus élevées de desmopressine (240, 360 et 480 µg), puisqu'on a arrêté la collecte des urines pour environ la moitié des enfants de ces groupes, avant que l'osmolalité ne soit retombée en dessous du seuil. Les données indiquent clairement que si des doses plus élevées sont administrées dans la soirée, il est nécessaire de suivre le rythme de la diurèse le matin suivant pour éviter les risques d'intoxication par l'eau.

La capacité maximale de concentration prévisible et rapide observée dans cette étude suggère une réponse antidiurétique constante si le DDAVP MELT est administré au bout de 60 minutes; l'osmolalité maximale moyenne se situe alors à plus de 800 mOsm/kg et a été atteinte suite à l'administration de toutes les doses de desmopressine, à l'exception de la dose la plus faible (30 µg). Même avec la dose de 30 µg, l'effet maximal a été observé au bout de 60 minutes, mais la capacité de concentration maximale n'a pas été obtenue. Cela montre que le temps nécessaire à l'atteinte du pic d'activité est très prévisible, même à une faible dose (\pm 60 min.).

Cinquante pour cent des patients recevant la dose de 60 µg avaient une osmolalité maximale au dessus de 800 mOsm/kg. Cela est proche de la capacité maximale de concentration urinaire chez les enfants et laisse à penser que 60 µg de desmopressine sous forme de DDAVP MELT pourraient être une dose appropriée chez certains enfants. La durée requise pour une activité maximale *par rapport* à la vitesse de capacité de dilution maximale est un point important, puisque cet équilibre déterminera l'efficacité maximale et les risques d'effets secondaires au cours de la journée.

Environ 50 % des épisodes d'énurésie de l'enfant surviennent au cours des premières heures de la nuit. Une action pharmacologique d'une durée de trois heures peut être suffisante pour certains patients. Si une durée d'action plus longue est nécessaire, des doses de 120 µg de desmopressine ou plus sont nécessaires. Même au seuil le plus élevé, la dose de 120 µg a maintenu un effet de concentration urinaire pendant environ six heures. Il semble donc possible, même chez un enfant au stade de pré-dilution, de contrôler la diurèse pendant 7 à 11 heures, une période similaire au temps de sommeil d'un enfant, à l'aide du DDAVP MELT à une dose de 120 à 360 µg. En pratique clinique, on devrait aviser les enfants de restreindre leur prise de liquide une heure avant de prendre le DDAVP MELT.

Les données laissent à penser qu'une dose de 60 µg pourrait être adéquate pour certains enfants. Cependant, pour ce qui est de la bioactivité pendant la nuit, il est préférable d'administrer 120 µg. Chez quelques enfants recevant 120 µg, l'effet de concentration de l'urine n'a pas duré pendant 11 heures, ce qui montre sans doute que la dose de desmopressine était sous-optimale. Chez ces patients, l'augmentation de la dose à 240 ou 360 µg assure une antidiurèse pendant toute la nuit.

La similarité apparente entre les trois doses les plus élevées de desmopressine pour ce qui est de la durée d'action, du taux minimum du débit urinaire et de l'osmolalité maximale suite à l'administration, laisse à penser que la réponse à la dose maximale a été obtenue. Par conséquent, une dose dépassant les 360 µg de desmopressine ne semble pas nécessaire. Cela réduirait aussi les risques d'évènements indésirables, puisque tous les évènements indésirables, signalés dans cette étude, sauf un, sont survenus dans le groupe recevant la dose de 480 µg. De façon générale, le DDAVP MELT était bien toléré, et les évènements indésirables étaient les mêmes que ceux signalés lors de l'administration des comprimés de desmopressine.

Cette étude a montré que le DDAVP MELT entraîne une baisse marquée du débit urinaire chez les patients hydratés atteints d'ÉNP. En utilisant une gamme posologique à faible dose (120 à 360 µg), il est vraisemblable que la diurèse puisse être contrôlée pendant une période correspondant à une nuit de sommeil (7 à 11 heures) pour un grand nombre de patients atteints d'ÉNP.

TOXICOLOGIE

(i) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine administrée par voie i.v. est très faible. Les souris tolèrent des doses i.v. de 2 mg/kg (voir le tableau ci-dessous). À des doses de 30 µg/kg chez les rats et de 50 µg/kg chez les lapins, seuls des changements transitoires du comportement clinique ont été observés. Des doses intraveineuses d'un maximum de 24 µg/kg administrées à des chiens n'ont produit aucune modification cardio-vasculaire.

Toxicité aiguë de l'acétate de desmopressine

Espèces	Nombre	Dose LD ₅₀	Voie
Souris	10 des deux sexes	2 mg/kg	i.v.
Rats	12 des deux sexes	30 µg/kg	i.v.
Lapins	6 des deux sexes	50 µg/kg	i.v.
Chiens	5 mâles	24 µg/kg	i.v.

(ii) Toxicité subaiguë

Les résultats d'études de 14 jours montrent que le médicament administré par voie intraveineuse à des rats à raison de 18 µg/kg/jour et à des lapins à raison de 6 µg/kg/jour ne causait aucun changement biologique significatif des paramètres hématologiques et de chimie clinique. L'examen *post-mortem* n'a révélé aucune anomalie.

Les rats qui ont reçu 5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 3 semaines n'ont montré aucun changement significatif du point de vue du poids, de la numération globulaire et des changements au niveau des organes.

(iii) **Toxicité chronique**

Administration sous-cutanée

Études chez le rat

Dans le cadre d'un essai contrôlé de 8 semaines, 20 rats ont reçu 2 µg/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée. Aucune augmentation de la glycémie et aucun changement morphologique ou histologique au niveau du pancréas ne sont survenus.

Les rats (20 par groupe) qui ont reçu des doses de 5, 50 et 500 ng/kg/jour pendant six mois n'ont eu aucune modification significative du point de vue du poids, des valeurs sanguines ou du taux de transaminases. Le poids du cœur, des poumons et des reins a baissé chez les rats femelles qui étaient dans les groupes recevant les plus faibles doses et non chez ceux qui étaient dans les groupes recevant les plus fortes doses. Chez les rats mâles, on a observé une diminution des acides gras non estérifiés.

Études chez le chien

Les chiens (3 par groupe) qui ont reçu des doses sous-cutanées de 10 et 100 ng/kg/jour pendant six mois n'ont eu aucun changement significatif par rapport aux groupes de référence du point de vue de la glycémie ou des transaminases et n'ont eu aucun changement histologique ou morphologique au niveau des organes.

Administration orale

Études chez le rat

L'administration orale de desmopressine à des rats (20 mâles et 20 femelles par groupe recevant des doses de 25, 75 et 200 µg/kg/jour) n'a entraîné aucun résultat clinique lié à la desmopressine. Les mâles et les femelles rats traités pouvaient être comparés au groupe de référence en ce qui concerne la consommation de nourriture, le poids corporel et la consommation d'eau. Aucune anomalie oculaire déclenchée par le médicament n'a été signalée.

On a observé une réduction dans le niveau total de globules blancs circulants associée au dosage; ce phénomène était causé par la réduction du nombre de neutrophiles et de lymphocytes chez les

femelles traitées, lorsqu'on les comparait au groupe de référence, aux semaines 13 et 26 de l'essai. Les mâles traités n'ont pas été affectés.

Une réduction du taux plasmatique du facteur VIII a été observée chez les femelles traitées, à la semaine 14, et chez les mâles traités, à la semaine 25, par rapport au groupe de référence. Les autopsies n'ont révélé aucun changement morphologique ou histologique associé au traitement par la desmopressine.

Études chez le chien

Lorsque la desmopressine a été administrée par voie orale à des chiens (4 mâles et 4 femelles par groupe, à des doses de 0, 25, 75 et 200 µg/kg/jour), tous les animaux ont survécu à la période de 26 semaines et aucun signe clinique relié au traitement n'a été observé. Aucun effet indésirable n'a été signalé du point de vue du poids corporel, de la consommation de nourriture et d'eau et aucune anomalie oculaire n'a été rapportée. Les examens hématologiques n'ont révélé aucun changement associé au traitement.

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

Aucun changement morphologique ou histologique possiblement associé au traitement avec la desmopressine n'a été observé lors de l'autopsie.

Études sur la reproduction

Administration sous-cutanée

Études chez le rat

Dans le cadre d'une étude de tératogénicité menée chez des rats Wistar, on n'a observé aucun effet tératologique ou embryotoxique chez 369 fœtus provenant de 40 femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 50 ng/kg/jour d'acétate de desmopressine par voie sous-cutanée du jour 1 au jour 20 de la gestation.

Études chez le lapin

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

Administration intraveineuse

Études chez le rat

Une étude de tératologie a été effectuée chez des rats. Des groupes de 30 rates Slc:Wistar gravides ont été traités quotidiennement du jour 7 au jour 17 de gestation, au moyen d'une administration i.v. de DDAVP à des doses de 9,47, 47,4 et 238 µg de desmopressine/kg/jour. Un groupe de référence a reçu l'excipient de solution saline physiologique. Vingt femelles de chaque groupe ont été tuées au jour 20 de la gestation pour permettre d'examiner les fœtus; les 10 femelles restantes ont pu mettre bas pour déterminer la présence éventuelle d'effets post-natals susceptibles d'être associés au traitement prénatal. Il n'y a eu aucun effet du traitement sur les mères et la survie, la croissance et la morphologie des fœtus n'ont également pas été affectées. On n'a également démontré aucun effet de l'exposition prénatale à la desmopressine sur la survie de la progéniture après leur naissance, ni sur sa croissance, son développement, son comportement et sa performance reproductrice.

RÉFÉRENCES

1. Besser, G.M., Cunnah, D. *A Clinical Trial With Peroral Administration Of DDAVP (Desmopressin Acetate) Tablets In The Treatment Of Central Diabetes Insipidus.-A Long Term Study In Outpatients.* Données internes de Ferring Inc., 1986.
2. Burrow, G.N., Wassenaar, W., Robertson, G.L., Sehl, H. *DDAVP Treatment of Diabetes Insipidus During Pregnancy and the Post-Partum Period.* Acta Endocrinologica 1981; 97:
3. Callréus, T., Odeberg, J., Lundin, S., Höglund, P., 1999, *Indirect-Response Modelling of Desmopressin at Different Levels of Hydration.* J. Pharm. Biopharm., 27:513-529
4. Chau, R. *Acute Intravenous Toxicity of DDAVP in Rats.* Données internes de Ferring Inc., 1982.
5. Chau, R. *Acute Intravenous Toxicity of DDAVP in Rabbits.* Données internes de Ferring Inc., 1982.
6. Chau, R. *Fourteen-Day Intravenous Safety Study of DDAVP in Rats.* Données internes de Ferring Inc., 1982.
7. Chau, R. *Fourteen-Day Intravenous Safety Study of DDAVP in Rabbits.* Données internes de Ferring Inc., 1982.
8. Cort, J.H. *Acute Cardiological Toxicity of Ampouled Desmopressin Acetate.* Données internes de Ferring Inc., 1978.
9. Cunnah, D., Ross, G., Besser, G.M. *Management of Cranial Diabetes Insipidus with Oral Desmopressin (DDAVP).* Clin. Endocrinol. 1986; 24: 253-257.
10. Edwards, C.R.W., Kitau, M.J., Chard, T., Besser, G.M. *Vasopressin Analogue DDAVP in Diabetes Insipidus: Clinical and Laboratory Studies.* Br. Med. J. 1973;3:375-378.
11. *A Pharmacokinetic Study Of Peroral Administration of DDAVP Given As Tablets in Doses from 12.5 to 400 mg.* Données Ferring, 14 janvier 1987.
12. *A Pharmacokinetic Study of Peroral Administration of Desmopressin (DDAVP) Given As Tablets in Doses from 50 to 200 mg.* Données Ferring, 14 janvier 1987.
13. Fjellestad, A., Czernichow, P. *Central Diabetes Insipidus in Children.* Acta Paediatr. Scand., 1986; 75:605-610.
14. Fjellestad, A., Tubiana, N., Harris, A., Czernichow, P. *Central Diabetes Insipidus in Children: Antidiuretic Effect and Pharmacokinetics of Intranasal and Peroral DDAVP.* Acta Endocrinologica (Copenh) 1987, 115:307-312.

15. Green, O.P., Heaps, C.J. *DDAVP Toxicity to Rats by Repeated Oral Administration for 26 Weeks*. Données internes de Ferring Inc., 1986.
16. Hammer, M. *A Clinical Trial Of Peroral Administration Of DDAVP Tablets In The Treatment Of Central Diabetes Insipidus. A Long Term Study (18 Months) In Outpatients*. Données internes de Ferring Inc., 1986.
17. Hammer, M., Vilhardt, H. *Peroral Treatment of Diabetes Insipidus with a Polypeptide Hormone Analog, Desmopressin*. J. Pharm. Exp. Ther., 1987; 234 (3):754.
18. Harling, R.J., Chesterman, H., Spencer-Briggs, D.J., et al. *DDAVP Oral Toxicity Study in Beagle Dogs*. Données internes de Ferring Inc., 1986.
19. Rittig, S., Jensen, A.R., Jensen, K.T., Pedersen, E.B. *Effect of Food Intake on the Pharmacokinetics and Antidiuretic Activity of Oral Desmopressin (DDAVP) in Hydrated Normal Subjects*. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1998; 48:235-241.
20. Moses, A.M., Moses, L.K., Nostman, D.D., Springer, J. *Antidiuretic Responses to Injected Desmopressin, Alone and With Indomethacin*. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52: 910-913.
21. Nilsson, A., Hedner, P. *A Clinical Trial with Peroral Administration of DDAVP Tablets in the Treatment of Central Diabetes Insipidus in Adults*. Données internes de Ferring Inc., 1986.
22. Pullan, P.T., Burger, H.G., Johnston, C.I. *Pharmacokinetics of DDAVP in Patients with Central Diabetes Insipidus*. Clin. Endocrinol. 1978; 9: 273-278.
23. Rado, J.P., Marosi, J., Fischer, J. *Comparison of the Antidiuretic Effect of Single Intravenous and Intranasal Doses of DDAVP in Diabetes Insipidus*. Pharmacology 1977; 15, 40-45.
24. Robinson, A.G. *DDAVP in the Treatment of Central Diabetes Insipidus*. N. Engl. J. Med. - 511.
25. Sawyer, W.H., Acosta, M., Balaspiri, L., Judd, J., Manning, M. *Structural Changes in the Arginine Vasopressin Molecule That Enhance Antidiuretic Activity and Specificity*. Endocrinology 1974; 94 (4): 1106.
26. Sawyer, W.H., Acosta, M., Manning, M. *Structural Changes in the Arginine Vasopressin Molecule That Prolong Its Antidiuretic Action*. Endocrinology 1974; (1): 140.
27. Seif, S.M., Zenser, T.V., Ciarochi, F.F., Davis, B.B., Robinson, A.G. *DDAVP Treatment of Central Diabetes Insipidus-Mechanism of Prolonged Antidiuresis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978; 46: 381-388.
28. Tucker, M.L. *DDAVP - Teratogenicity in the Rabbit*. Données internes de Ferring Inc., 1972.

29. Vavra, L., Machova, A., Cort, J.H. *Official Translation of the Pharmacological and Toxicological Report on DDAVP for the Ministry of Health.* Prague, Czechoslovakia, 1968.
30. Vilhardt, H., Bie, P. *Antidiuretic Effect of Perorally Administered DDAVP in Hydrated Humans.* Acta Endocrin. 1984; 105: 474.
31. Vilhardt, H., Lundin, S. *Biological Effect and Plasma Concentrations of DDAVP after Intranasal and Peroral Administration to Humans.* Gen. Pharmac., 1986; 17: 481-483.
32. Westgren, V., Wittstrom, C., Harris, A.S. *Oral Desmopressin in Central Diabetes Insipidus.* Arch Disease in Childhood, 1986; 61: 247.
33. Williams, T.D.M., Dunger, D.B., Lyon, C.C., Lewis, R.J., Taylor, F., Lightman, S.L. *Antidiuretic Effect and Pharmacokinetics of Oral 1-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin. I. Studies in Adults and Children.* J. Clin. End. Metab. 1986; 63: 129.
34. Wille, S. *A Study of Desmopressin Tablets in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis in Childhood - A Dose Ranging Study.* Arch. Dis. Child., 1987, 62:674-677.
35. Läckgren, G., Lilja, B., Neveus, T., Stenberg, A. *Desmopressin in the Treatment of Severe Nocturnal Enuresis in Adolescents- A 7 -Year Follow-Up Study.* British Journal of Urology (1998), 81. Suppl. 3, 17-23.
36. Fjellestad, A., Wille, S., Harris, A.S. *Comparison of Intranasal and Oral Desmopressin for Nocturnal Enuresis.* Arch. Dis. Child., 1987; 62:674-677.
37. NøÛÖÖøü' é`è" íÛööÛÛ' Í" ÈÖöüÛÛÖÛã' î' *A Dose Titration and an Open Six-Week Efficacy and Safety Study Of Desmopressin Tablets In The Management Of Nocturnal Enuresis.* J. Urol.,1994 Feb; 151(2):460-3.
38. Norgaard JP, Hansen JH, Nielsen JB et al. *Nocturnal Studies In Enuretics. A Polygraphic Study of Sleep-EEG and Bladder Activity.* Scand J Urol Nephrol Suppl 1989; 125; 73-8.
39. Skoog, S.J. *Oral Desmopressin Acetate (DDAVP) In the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis (PNE).* Today's Therapeutic Trends Vol. 16: 275-285.
40. Turner, K.L., Stokes, A. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study Of DDAVP Tablets In Patients With Primary Nocturnal Enuresis.* Comprehensive Medical Report. 22 January 1997 RG-84063-607.
41. Skoog, S.J., Stokes, A., Turner, K.L. *Oral Desmopressin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Effectiveness in Children with Primary Nocturnal Enuresis.* J. Urol., 1997; 158: 1035-40.

42. Wolfish, N.M., Barkin, J., Gorodzinsky, F., Schwartz, R. *The Canadian Enuresis Study and Evaluation. Short and Long Term Safety and Efficacy of an Oral Desmopressin Preparation.* Scan. J. Urol. Nephrol., 36: 00-00, 2002.
43. Wolfish, N.M., Barkin, J., Gorodzinsky, F., Schwartz, R. *The Canadian Enuresis Study and Evaluation. Short and Long Term Safety and Efficacy of an Oral Desmopressin Preparation.* Scan. J. Urol. Nephrol., 37:22-27, 2003.
44. FE992026 CS011 Statistical Report. *A Phase I Study Investigating The Anti-Diuretic Effect And Pharmacokinetics of Five Low Doses of Desmopressin And Placebo Administered as a Constant Rate Intravenous Infusion in Over-Hydrated Healthy Non-Smoking Male Volunteers,* Ferring Produits Pharmaceutiques A/S. décembre 2003.
45. FE992026 CS004, Clinical Trial Report. *Absolute Bioavailability of Three Different Doses Of Desmopressin in an Orodispersible Tablet In Healthy Non-Smoking Male Volunteers,* Ferring Produits Pharmaceutiques A/S. 25 juin 2002.
46. FE992026 CS020, Clinical Trial Report. *An Open-Label, Randomized, Two Period Cross-Over Study Investigating The Relative Bioavailability of Two Single Doses of The Current Marketed DDAVP Tablet (2×200 µG) And A Single Dose of Desmopressin Administered As A New Orodispersible Tablet (240 µG),* Ferring Produits Pharmaceutiques A/S. 16 janvier 2004.
47. FE992026 CS019 *An Open-Label, Replicated, Randomised, Cross-over Study with Four Periods and Two Sequences Investigating the Bioequivalence of a Single Dose of MINIRIN Tablets (2×0.2 mg) and a Single MINIRIN MELT (240 µg) Dose of Desmopressin Administered Sublingually.* Ferring Produits Pharmaceutiques A/S. 11 février 2005.
48. FE992026 CS021 - Clinical Trial Report. *A Three-Period Cross-Over Study Comparing the Exposure of Oral Lyphilisates Containing 60, 120 and 240 µg Desmopressin in 24 Healthy Non-Smoking Subjects.* Ferring Produits Pharmaceutiques A/S. 9 décembre 2004.
49. FE992026 CS006 – Clinical Trial Report. *Pharmacokinetics And Pharmacodynamics of Desmopressin Administered as a New Orodispersible Tablet in Children With Primary Nocturnal Enuresis (PNE).* Ferring Produits Pharmaceutiques. 02 novembre 2004.
50. FE992026 CS014- Clinical Trial Report. *A Phase II Study Investigating the Antidiuretic Effect and Pharmacokinetics of Five Low Doses of Desmopressin Administered via Intravenous Infusion at a Constant Rate in Patients with Pituitary Diabetes Insipidus.* Ferring Produits Pharmaceutiques. A/S. 27 août 2003.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR}DDAVP[®] MELT

Comprimés de desmopressine orodispersibles

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés DDAVP MELT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Formes pharmaceutiques du produit :

DDAVP MELT, 60 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin d'une goutte.

DDAVP MELT, 120 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin de deux gouttes.

DDAVP MELT, 240 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin de trois gouttes.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

DDAVP MELT est un médicament prescrit pour les enfants de 5 ans et plus qui mouillent leur lit la nuit. On appelle cette affection l'*énurésie nocturne primaire (ÉNP)*.

Les effets de ce médicament:

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

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

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

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

Quel est l'ingrédient médicinal :

Acétate de desmopressine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Gélatine, mannitol, acide citrique

DDAVP MELT est présenté dans une plaquette alvéolée. Chaque plaquette alvéolée contient 10 comprimés en boîtes de 10 et 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'administrer DDAVP MELT à votre enfant, signalez au médecin ou au pharmacien de votre enfant si celui-ci souffre de l'une des affections suivantes :

- Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)
- Problèmes cardiaques
- Maladie du foie
- Problèmes rénaux
- Problèmes de saignement
- Fièvre
- Fibrose kystique
- Allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients figurant dans la liste des « Ingrédients non médicinaux »

Il est important de limiter la quantité de liquide que votre enfant boit après le repas du soir, surtout dans l'heure qui précède le coucher, jusqu'au lendemain matin (au moins 8 heures) afin de diminuer la possibilité d'une intoxication à l'eau et d'une hyponatrémie. Cela peut causer de graves problèmes et provoquer des convulsions.

DDAVP MELT ne doit pas être administré aux patients déshydratés tant que l'équilibre des fluides n'est pas rétabli.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez le médecin ou le pharmacien de votre enfant si ce dernier prend l'un des médicaments suivants :

- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, l'étodolac ou Ultradol, l'ibuprofène, Advil ou Motrin, le naproxène ou Naprosyn, le célécoxib ou Celebrex)

- Antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline, la nortriptyline)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, la fluoxétine ou Prozac, la paroxétine ou Paxil, la sertraline ou Zoloft, la fluvoxamine ou Luvox, le citalopram ou Celexa)
- Diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- Lopéramide ou Imodium®
- Chlorpromazine
- Carbamazépine
- Clofibrate
- Chlorpropamide
- Déméclocycline
- Lithium
- Norépinéphrine

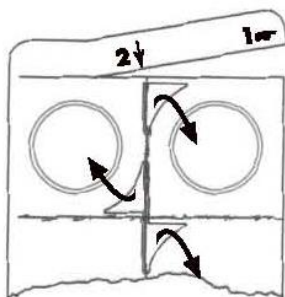
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre DDAVPMELT :

DDAVPMELT doit être déposé sous la langue une heure avant le coucher. Le comprimé se désintègre rapidement dans la bouche sans avoir besoin d'eau.

Il est important de limiter la quantité de liquide que votre enfant boit après le repas du soir, surtout dans l'heure qui précède le coucher, jusqu'au lendemain matin (au moins 8 heures) après la prise du médicament.

1. Enlevez complètement l'extrémité d'une plaquette alvéolée en découpant le long des perforations à partir du coin où apparaît le dessin d'une main.
2. Retirez maintenant un blister de la plaquette en déchirant le long des perforations.
3. Enlevez le papier d'aluminium sur chaque blister en partant du coin où est imprimée une flèche, en soulevant le papier d'aluminium vers la flèche.
4. Enlevez soigneusement un comprimé DDAVPMELT de son emballage. Déposez le comprimé DDAVPMELT sous la langue et laissez-le se dissoudre.



Combien de comprimés DDAVPMELT mon enfant doit-il prendre?

Prenez le médicament en suivant la posologie indiquée par le médecin de votre enfant. La dose initiale recommandée est de 1 comprimé DDAVPMELT 120 µg, une heure avant le coucher. Si cela ne suffit pas pour empêcher votre enfant de mouiller son lit, votre médecin peut augmenter la dose jusqu'à 240 µg ou 360 µg.

Que faire si mon enfant continue de mouiller son lit?

- Assurez-vous que votre enfant prenne le nombre exact de comprimés DDAVPMELT chaque soir
- Limitez la quantité de liquide que votre enfant boit après le repas du soir
- Si ces mesures ne fonctionnent pas, consultez votre médecin

Pendant combien de temps mon enfant doit-il prendre DDAVPMELT?

Comme les enfants finissent par se débarrasser du problème en grandissant, il faudrait les évaluer tous les 3 mois pour savoir s'ils ont encore besoin du médicament.

Surdose :

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

Les symptômes de surdosage peuvent se manifester sous forme de maux de tête, nausées, vomissements, crampes abdominales, rougeur du visage et prise de poids attribuable à la rétention d'eau, et, dans les cas graves, convulsions.

Vous devez restreindre l'apport en liquide de votre enfant, jusqu'à ce que celui-ci soit examiné par son médecin.

Omission d'une dose :

Votre enfant ne doit pas prendre de comprimé DDAVPMELT supplémentaire. Faites-lui prendre le même nombre de comprimés DDAVPMELT qu'il aurait dû prendre avant son oubli. Par exemple, Marie a pris un comprimé DDAVPMELT de 120 µg le lundi, mais elle a oublié d'en prendre un le mardi. Le mercredi, Marie doit prendre un comprimé de DDAVPMELT de 120 µg.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments, des effets secondaires peuvent être ressentis.

Gardez hors de la portée des enfants.

Avec DDAVP MELT, ces effets peuvent se manifester sous forme de :

- Maux de tête
- Nausées
- Légères crampes abdominales
- Congestion nasale
- Rhinite
- Rougeurs du visage

Ces symptômes se produisent habituellement en période d'ajustement de la dose du médicament. Une fois que votre enfant prend la quantité de médicament qui convient à son état, ces effets secondaires disparaissent habituellement. Parlez au médecin de votre enfant de tout effet secondaire que celui-ci éprouve.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptômes et effets		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Rares	Convulsions			✓
	Maux de tête exceptionnelle ment intenses ou prolongés			✓
	Confusion			✓
	Prise de poids inexplicquée			✓
	Nausées			✓
	Vomissements			✓

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

ENTREPOSAGE DU PRODUIT

DDAVP MELT doit être conservé dans son emballage d'origine dans un endroit sec, entre les températures de 15 et 25 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- **En ligne** www.santecanada.gc.ca/medeffet
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: **Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles auprès du commanditaire, Ferring Inc., au **1-866-384-1314**.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 2 mai 2017.

® DDAVP est une marque de commerce déposée de Ferring B.V.



PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

^{PR}DDAVP[®] MELT

Comprimés de desmopressine orodispersibles

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés DDAVP MELT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

On utilise DDAVP MELT pour prévenir ou contrôler les mictions fréquentes, la soif extrême et la perte d'eau associée au *diabète insipide*, après un traumatisme crânien ou une intervention chirurgicale à l'hypophyse .

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

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

Il importe que vous n'essayiez pas d'empêcher cela en ignorant votre soif et en buvant moins, car cela mènera à un déséquilibre des liquides dans votre organisme.

Les effets de ce médicament:

DDAVP MELT contient de la desmopressine, une hormone antidiurétique. DDAVP MELT réduit la quantité d'urine que vous produisez. Ainsi, votre vessie (où vous conservez l'urine) ne se remplit pas aussi rapidement; une personne qui prend ce médicament n'a pas besoin d'uriner aussi souvent.

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

Certaines personnes ne doivent pas prendre les comprimés DDAVP[®]. Indiquez à votre pharmacien ou à votre médecin si vous avez:

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

- des problèmes des glandes surrénales (par ex. maladie d'Addison)
- une allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients mentionnés dans la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux ? »

Quel est l'ingrédient médicinal :

Ce médicament contient un ingrédient actif appelé acétate de desmopressine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux sont : la gélatine, le mannitol, l'acide citrique

Formes pharmaceutiques du produit :

DDAVP MELT, 60 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin d'une goutte.

DDAVP MELT, 120 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin de deux gouttes.

DDAVP MELT, 240 µg, est un comprimé de couleur blanche et de forme arrondie; sur l'un des côtés est imprimé le dessin de trois gouttes.

DDAVP MELT est présenté dans une plaquette alvéolée. Chaque plaquette alvéolée contient 10 comprimés dans des boîtes de 10 et 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser les comprimés DDAVP MELT, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous allaitez
- vous êtes enceinte ou possiblement enceinte

ou si vous souffrez de l'une des affections suivantes :

- hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)
- problèmes cardiaques
- maladie du foie
- problèmes rénaux
- problèmes de saignement
- fièvre
- fibrose kystique
- allergie à l'acétate de desmopressine ou à l'un des ingrédients figurant dans la liste des « Ingrédients non médicinaux »

Avant de commencer un traitement avec ce médicament, votre médecin doit vous donner des conseils sur la consommation de liquide. La consommation excessive de liquide peut entraîner l'accumulation d'eau dans le corps

DIABÈTE INSIPIDE

et provoquer une intoxication à l'eau et une hyponatrémie.

DDAVP MELT ne doit pas être administré aux patients déshydratés tant que l'équilibre des fluides n'est pas rétabli.

Parlez avec votre médecin avant d'arrêter ou de suspendre le traitement par DDAVP MELT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les comprimés DDAVP MELT comprennent :

- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, l'étodolac ou Ultradol, l'ibuprofène, Advil ou Motrin, le naproxène ou Naprosyn, le célécoxib ou Celebrex)
- Antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline, la nortriptyline)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, la fluoxétine ou Prozac, la paroxétine ou Paxil, la sertraline ou Zoloft, la fluvoxamine ou Luvox, le citalopram ou Celexa)
- Les diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- Le loperamide ou Imodium^{MD}
- La chlorpromazine
- La carbamazépine
- Le clofibrate
- Le chlorpropamide
- La déméclocycline
- Le lithium
- La norépinéphrine

Si vous prenez l'un de ces médicaments, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre les comprimés DDAVP MELT.

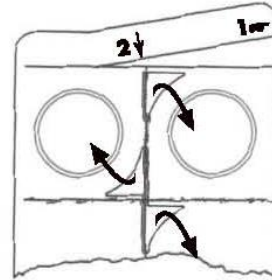
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre DDAVP MELT :

DDAVP MELT doit être placé sous la langue (en prise *sublinguale*). Le comprimé se désintègre instantanément dans la bouche sans avoir besoin d'eau.

1. Enlevez complètement l'extrémité d'une plaquette alvéolée en découpant le long des perforations à partir du coin où figure le dessin d'une main.
2. Retirez maintenant un blister de la plaquette en déchirant le long des perforations.
3. Enlevez le papier d'aluminium sur chaque blister en partant du coin où est imprimée une flèche, en soulevant le papier d'aluminium vers la flèche.

4. Enlevez soigneusement un comprimé DDAVP MELT de son emballage. Déposez le comprimé DDAVP MELT sous la langue et laissez-le se dissoudre.



Combien de comprimés DDAVP MELT dois-je prendre?

Dose habituelle :

Suivez la prescription de votre médecin concernant la quantité de comprimés que vous devez prendre. Le traitement recommandé pour traiter le diabète insipide varie entre 120 et 720 µg par jour, répartis en 2 ou 3 doses égales par jour.

Surdose :

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

Les symptômes de surdose peuvent se manifester sous forme de maux de tête, nausées, vomissements, crampes abdominales, rougeur du visage, gain de poids attribuable à la rétention d'eau et dans les cas graves, convulsions.

Omission d'une dose :

Si vous omettez de prendre une dose de DDAVP MELT, prenez le comprimé oublié dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas le comprimé oublié et retournez à votre posologie régulière. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments, des effets secondaires peuvent être ressentis.

Avec DDAVP MELT, ces effets peuvent se manifester sous forme de :

- maux de tête
- nausées
- légères crampes abdominales
- congestion nasale

DIABÈTE INSIPIDE

- rhinite
- rougeur du visage

Ces symptômes se produisent habituellement en période d'ajustement de la dose du médicament. Une fois que vous prenez la quantité de médicament qui convient à votre état, ces effets secondaires disparaissent habituellement.

Parlez à votre médecin de tout effet secondaire que vous ressentez.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes et effets		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Rares	Convulsions			✓
	Maux de tête exceptionnelle ment intenses ou prolongés			✓
	Confusion			✓
	Prise de poids inexplicquée			✓
	Nausées			✓
	Vomissements			✓

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

ENTREPOSAGE DU MÉDICAMENT

DDAVP MELT doit être conservé dans son emballage d'origine dans un endroit sec, entre les températures de 15 et 25 °C.

Gardez hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

-
- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
 - En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au: Programme Canada Vigilance
- Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, 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/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, sont disponibles auprès du commanditaire, Ferring Inc., au **1-866-384-1314**.

Ce feuillet a été préparé par Ferring Inc.

Dernière révision : 2 mai 2017

® DDAVP est une marque de commerce déposée de Ferring B.V.

