

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DDAVP® pour injection

Acétate de desmopressine pour injection, USP

4 µg/mL

Antihémorragique
Antidiurétique

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

Numéro de contrôle : 212376

Date de la révision : 30 septembre 2019

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

DDAVP pour injection, 4 µg/mL

Acétate de desmopressine pour injection, USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihémorragique

Antidiurétique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétate de desmopressine est un analogue structurel synthétique de l'arginine vasopressine, une hormone humaine naturelle.

L'administration de DDAVP provoque une augmentation transitoire de tous les composants du complexe du facteur VIII (activité coagulante du facteur VIII, antigène associé au facteur VIII et cofacteur de la ristocétine) et de l'activateur du plasminogène. Directement ou indirectement, le DDAVP provoque la libération très rapide de ces facteurs de leurs sites de stockage dans les cellules endothéliales. De plus, le DDAVP peut avoir un effet direct sur la paroi des vaisseaux, augmentant la diffusion des plaquettes et leur adhérence sur les sites des lésions.

Une deuxième dose administrée avant que les réserves des cellules endothéliales ne soient reconstituées n'aura pas un effet aussi marqué que l'effet de la dose initiale. On constate habituellement des réponses aussi grandes que la réponse initiale si 48 heures ou plus se sont écoulées entre les doses.

L'acétate de desmopressine modifie la perméabilité du tubule rénal pour augmenter la résorption d'eau. L'augmentation de la perméabilité dans les tubules distaux et les canaux collecteurs semble être médiée par une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase dans les tubules rénaux.

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation du DDAVP pour injection est indiquée pour la prévention des formes légères de l'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand de Type 1 et pour le traitement du diabète insipide central.

Hémophilie A

L'utilisation du DDAVP pour injection est indiquée pour les patients atteints de l'hémophilie A qui possèdent des taux de facteur VIII plus élevés que 5 %.

Le DDAVP permettra souvent de maintenir l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A pendant et après les interventions chirurgicales, lorsqu'il est administré 45 minutes avant l'intervention prévue.

Le DDAVP arrêtera également les saignements chez les patients atteints d'hémophilie A lorsqu'ils présentent des lésions spontanées ou induites par un traumatisme comme les hémarthroses, les hématomes intramusculaires ou les saignements des muqueuses.

Dans certaines situations cliniques, on peut être justifié d'essayer le DDAVP chez des patients qui possèdent des taux de facteur VIII entre 2 et 5 %; ces patients doivent toutefois faire l'objet d'un suivi minutieux.

Maladie de von Willebrand (Type I)

L'utilisation du DDAVP pour injection est indiquée pour les patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie de von Willebrand classique (Type I) qui possèdent des taux de facteur VIII plus élevés que 5 %.

Le DDAVP permettra souvent de maintenir l'hémostase pendant et après les interventions chirurgicales, lorsqu'il est administré 45 minutes avant l'intervention prévue.

Le DDAVP arrêtera habituellement les saignements chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie de von Willebrand lorsqu'ils présentent des lésions spontanées ou induites par un traumatisme comme les hémarthroses, les hématomes intramusculaires ou les saignements des muqueuses.

Les patients atteints de la maladie de von Willebrand qui sont les moins susceptibles de répondre au traitement sont ceux qui sont atteints d'une forme homozygote sévère de cette maladie avec des activités de l'antigène du facteur VIII et du facteur de von Willebrand (cofacteur de la ristocétine) inférieures à 1 %. Les autres patients peuvent répondre diversement selon le type de défaut moléculaire qu'ils possèdent. Le temps de saignement et l'activité coagulante du facteur VIII, les activités de l'antigène du facteur VIII et du facteur de von Willebrand doivent être vérifiées pendant l'administration de DDAVP pour s'assurer que des taux adéquats sont obtenus.

L'utilisation du DDAVP n'est pas indiquée pour le traitement de la forme sévère de la maladie de von Willebrand classique (Type I) ou du Type II B, ni lorsque la présence d'une forme moléculaire anormale de l'antigène du facteur VIII a été démontrée (voir Contre-Indications)

Diabète insipide

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

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la desmopressine ou à l'un ou l'autre des excipients.

À cause du risque d'agrégation plaquettaire et de thrombocytopénie, on ne doit pas utiliser DDAVP chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand du type IIB ou plaquettaire (pseudo).

Polydipsie courante ou psychogène

Insuffisance cardiaque et autres troubles nécessitant un traitement diurétique

Hyponatrémie attestée

Syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIAD)

MISES EN GARDE

On doit avertir les patients qui n'ont pas besoin de l'hormone antidiurétique pour son effet antidiurétique, en particulier les jeunes personnes et les personnes âgées de ne boire que suffisamment de liquides pour apaiser leur soif afin de réduire l'incidence possible d'intoxication hydrique et d'hyponatrémie. On doit suivre de près les ingesta et les excréta de liquides chez les patients suivant un traitement intraveineux et un équilibre liquidien et électrolytique doit être maintenu pour prévenir l'hyponatrémie et l'intoxication hydrique. Le traitement sans réduction concomitante de l'apport liquidien peut provoquer une rétention liquidienne et/ou une hyponatrémie accompagnée ou non de signes ou symptômes précurseurs.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise DDAVP chez des patients sujets aux céphalées vasculaires et chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne et de maladies cardiovasculaires hypertensives, à cause de la possibilité de tachycardie et de changements de la tension artérielle.

Le DDAVP ne possède aucun effet thérapeutique contre la thrombasthénie de Glanzmann.

Une tachyphylaxie peut se produire lors de l'utilisation répétée du médicament.

On a observé une absence d'effet thérapeutique chez certains patients qui avaient subi de la fièvre ou une autre forme de stress pendant plusieurs jours. Lorsque c'est possible, on doit établir l'efficacité thérapeutique (c'est-à-dire la réponse du facteur VIII dans l'hémophilie et la correction du temps de saignement dans les autres affections) chez les patients avant l'utilisation du produit et suivre cette propriété tout au long du traitement. L'utilisation concomitante d'agents antifibrinolytiques pour contrebalancer la libération de l'activateur du plasminogène (induite par la desmopressine) a été recommandée; on n'est toutefois pas parvenu à démontrer clairement les avantages de cette mesure.

Les avantages de la desmopressine par rapport à ceux d'autres traitements hémostatiques doivent être minutieusement pesés lorsque le maintien de l'hémostase s'impose, comme en cas de saignements préopératoires actifs ou variqueux chez le patient présentant une cirrhose.

Le DDAVP n'est pas efficace pour le contrôle de la polyurie provoquée l'hypokaliémie ou l'hypercalcémie, par une maladie rénale ni par le diabète insipide néphrogénique ou psychogène.

PRÉCAUTIONS

Considérations d'ordre général

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

On ne doit pas utiliser le DDAVP chez des patients atteints d'hémophilie B, car il ne possède aucun effet sur les taux de facteur IX.

On ne doit pas administrer le DDAVP à des patients déshydratés avant que leur équilibre hydrique n'ait été rétabli de façon adéquate.

Un dysfonctionnement grave de la vessie et une obstruction de l'orifice urinaire doivent être écartés avant l'amorce d'un traitement chez le patient atteint du diabète insipide central.

Des mesures de précaution s'imposent chez les patients présentant un risque de pression intracrânienne élevée.

Le traitement par injection de DDAVP doit être interrompu ou minutieusement ajusté pendant une maladie aiguë intercurrente caractérisée par un déséquilibre liquidien et/ou électrolytique (comme les infections systémiques, la fièvre, la gastro-entérite) et en cas de saignement abondant, et l'équilibre liquidien et électrolytique doit faire l'objet d'un suivi minutieux.

Des cas de thrombose veineuse profonde, d'accident et de trouble vasculaire cérébral, de thrombose cérébrale, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleur thoracique ont été signalés après la commercialisation de DDAVP pour injection; on doit donc prendre des mesures de précaution avant d'utiliser DDAVP pour injection chez les patients âgés et ceux qui

présentent des facteurs de risque et des antécédents de thrombose, de thrombophilie et de maladie cardiovasculaire attestée.

Le DDAVP possède un effet antidiurétique. On doit avertir les patients qui reçoivent ce médicament de réduire leur ingestion de liquides pendant au moins six (6) heures après son administration. On doit suivre les ingesta et les excréta des patients qui reçoivent des liquides par voie intraveineuse.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la desmopressine à des patients atteints de fibrose kystique, car ils sont sujets à l'hyponatrémie. Les enfants et les personnes âgées doivent être observés attentivement pour détecter une rétention hydrique possiblement causée par une ingestion excessive de liquides.

Insuffisance rénale

DDAVP pour injection doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

Utilisation chez les enfants

L'utilisation chez des nourrissons et des enfants nécessite une restriction minutieuse de l'ingestion de liquides pour prévenir une hyponatrémie et une intoxication hydrique possibles.

On ne doit pas utiliser DDAVP pour injection chez des nourrissons plus jeunes que trois mois pour le traitement de l'hémophilie A ou de la maladie de von Willebrand.

Autres populations particulières

Les enfants, les personnes âgées et les patients chez qui le taux de sodium sérique est inférieur aux valeurs normales peuvent présenter un risque accru d'hyponatrémie.

Utilisation pendant la grossesse

Des études de reproduction menées sur des rates et des lapines n'ont démontré aucune preuve de lésion pour le fœtus causée par le DDAVP. On a rapporté l'utilisation de DDAVP chez des femmes enceintes sans conséquence néfaste pour le fœtus, mais, aucune étude contrôlée n'a été effectuée. Contrairement aux préparations contenant les hormones naturelles, le DDAVP en doses antidiurétiques ne possède pas d'action utérotonique, mais le médecin doit juger des avantages thérapeutiques possibles par rapport aux risques possibles dans chaque cas.

Mères qui allaitent

Aucune étude contrôlée n'a été menée auprès de mères qui allaitent. Une étude effectuée auprès d'une seule femme après son accouchement a démontré un changement marqué dans le taux plasmatique d'acétate desmopressine après l'administration d'une dose intranasale de 10 µg, mais peu de médicament a été détecté dans le lait maternel. Les résultats des analyses du lait de femmes qui allaitaient et recevaient de fortes doses de desmopressine (300 µg par voie intranasale) indiquent que les quantités de desmopressine pouvant être transmises à l'enfant sont considérablement inférieures à celles nécessaires pour influencer sur la diurèse.

Interactions médicamenteuses

Le clofibrate, le chlorpropamide et la carbamazépine peuvent potentialiser l'activité antidiurétique de la desmopressine tandis que la déméclocycline, le lithium et la norépinéphrine peuvent réduire son activité.

Bien que l'activité vasopressive du DDAVP soit très faible comparativement à son activité antidiurétique, on doit suivre le patient de près si on utilise des doses aussi importantes que 0,3 µg/kg de DDAVP de façon concomitante avec d'autres agents vasopresseurs.

Il convient de faire particulièrement attention en utilisant la desmopressine en concomitance avec d'autres médicaments modifiant l'homéostasie hydrique et/ou sodique, par ex., les opioïdes, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques (ATC),

les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la chlorpromazine, la carbamazépine et certains hypoglycémifiants appartenant au groupe des sulfonurées, puisque l'utilisation en concomitance est associée à un risque accru de rétention hydrique ou d'hyponatrémie. Chez les patients suivant un traitement chronique par un ou des médicament(s) modifiant l'homéostasie hydrique et/ou sodique, DDAVP pour injection doit être administré après la confirmation de taux de sodium sérique normaux au point de départ.

Tests de laboratoire

Hémophilie A

Parmi les tests de laboratoires servant à l'évaluation du statut du patient, on retrouve les taux d'activité coagulante du facteur VIII, les taux d'antigène du facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine du facteur VIII (facteur de von Willebrand) de même que le temps de céphaline activé. On doit établir l'activité coagulante du facteur VIII avant d'administrer le DDAVP pour l'hémostase. Si l'activité coagulante du facteur VIII est présente à moins de 5 % de la normale, le DDAVP ne doit pas représenter le seul traitement.

Maladie de von Willebrand

Parmi les tests de laboratoires servant à l'évaluation du statut du patient, on retrouve les taux d'activité coagulante du facteur VIII et les taux d'antigène du facteur VIII et du cofacteur de la ristocétine du facteur VIII (facteur de von Willebrand). Le temps de saignement peut être utile pour suivre ces patients et il devrait toujours être évalué avant l'intervention chirurgicale.

Diagnostic de diabète insipide central

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

On choisit les patients qui seront traités en établissant un diagnostic au moyen d'un test de restriction hydrique, d'un test de perfusion de salin hypertonique et/ou par la réponse à

l'administration de 5 unités d'arginine vasopressine par voie sous-cutanée après une déshydratation.

La prolongation de la réponse au DDAVP peut être suivie par le volume et l'osmolalité urinaires. En cas de déshydratation sévère, il peut s'avérer nécessaire de déterminer l'osmolalité plasmatique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

L'hyponatrémie est la réaction indésirable le plus souvent signalée avec le DDAVP pour injection après la commercialisation. L'hyponatrémie peut causer des céphalées, la nausée, des vomissements, une intoxication hydrique, un gain pondéral, des malaises, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, des étourdissements, la confusion, une diminution de l'état de conscience, un œdème généralisé ou localisé (périphérique, ou au visage) et dans les cas d'œdème cérébral grave, une encéphalopathie hyponatrémique, des convulsions et le coma. L'hyponatrémie est réversible. Le traitement doit être personnalisé et une surcorrection rapide doit être évitée pour réduire le risque d'autres complications.

Des réactions d'hypersensibilité observées après la commercialisation dont des réactions allergiques localisées comme une dyspnée, un érythème, un œdème généralisé ou localisé (périphérique ou au visage), du prurit, une éruption cutanée, une éruption maculaire, une éruption maculopapuleuse, une éruption érythémateuse, des taches sur la peau et de l'urticaire ont été associées à DDAVP pour injection. D'autres réactions d'hypersensibilité plus graves dont un choc anaphylactique et une réaction, et un choc anaphylactoïde et une réaction ont aussi été associées à DDAVP pour injection. Habituellement, les réactions allergiques surviennent rapidement après l'administration du médicament; elles peuvent aussi survenir pendant la première utilisation ou après des expositions répétées à DDAVP pour injection.

Le DDAVP a produit de la céphalée, de la nausée, de légères crampes abdominales et de la douleur vulvaire; ces réactions étaient transitoires. On a également rapporté des bouffées vasomotrices, de la tachycardie, une légère hypotension et de l'oligurie.

De rares cas de thrombose veineuse profonde, d'accident ou de trouble vasculaire cérébral, de thrombose cérébrale, d'hypertension, l'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine et de douleurs thoraciques, observés après la commercialisation, ont été signalés chez des patients traités par la desmopressine. En raison de facteurs confondants et/ou d'un manque d'information, aucun lien de causalité n'a été établi ni confirmé avec DDAVP pour injection.

Parmi les réactions indésirables rapportées après l'administration intraveineuse à 297 patients, on a retrouvé des symptômes transitoires comme des bouffées vasomotrices (environ 18 %), de la fatigue (3 %), des céphalées (2 %) et de l'oligurie (1 %). Parmi les autres réactions signalées par moins de 1 % des sujets, on a retrouvé de la nausée, des étourdissements, des syncopes et des crampes abdominales.

Parmi les réactions indésirables rapportées après l'administration sous-cutanée à 190 sujets, on a retrouvé des bouffées vasomotrices transitoires (7 %). Parmi les autres réactions signalées par moins de 1 % des sujets, on a retrouvé de l'hypotension, des céphalées transitoires, de la tension abdominale, de la nausée, de la tachycardie et de l'inconfort au site d'injection.

Voir les Mises en garde pour la possibilité d'hyponatrémie et d'intoxication hydrique.

Très rarement, l'injection intraveineuse de DDAVP a produit un érythème local, de l'enflure ou une sensation de brûlure le long du trajet de la veine.

D'autres événements indésirables qui ont été signalés après l'utilisation de DDAVP pour injection après la commercialisation comprennent les suivants :

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux – nausée, vomissements

Troubles du système nerveux – céphalées, étourdissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration – réactions au point d'injection ou de perfusion : œdème, douleur, épanchement, érythème, ecchymoses et nodules, frissons

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage de DDAVP pour injection entraîne une durée d'action prolongée accompagnée d'un risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie.

L'utilisation de doses excessives peut provoquer des maux de tête, des crampes abdominales, de la nausée et des bouffées vasomotrices. Dans ces cas, on doit réduire le dosage et la fréquence d'administration ou arrêter le médicament selon la gravité de la réaction indésirable.

Il n'existe pas d'antidote au DDAVP. L'intoxication hydrique répond rapidement au traitement diurétique (par ex. le furosémide) et au soutien avec un liquide de remplacement approprié sans que les effets hémostatiques ne soient modifiés. Le traitement de l'hyponatrémie doit être personnalisé et pourrait comprendre l'interruption du traitement par DDAVP pour injection, une restriction hydrique et le traitement des symptômes.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Hémophilie A et maladie de von Willebrand de Type I et autres désordres de l'hémostase

Perfusion intraveineuse

Enfants : 0,3 µg/kg

Adultes: 0,3 µg/kg

(dose maximale 20 µg)

Si on utilise la perfusion de DDAVP avant une intervention chirurgicale, on doit l'administrer 30 minutes avant l'intervention prévue. L'effet maximal est obtenu une (1) heure après l'administration. L'effet sur la réduction du temps de saignement est immédiat.

Nota : on doit déterminer par la réponse aux tests de laboratoire et par l'état clinique du patient s'il sera nécessaire de répéter l'administration de DDAVP ou d'utiliser des produits sanguins pour l'hémostase. On doit prendre en considération lors du traitement de chaque patient la tendance vers une tachyphylaxie (réduction de la réponse) avec la répétition de l'administration plus fréquente qu'à toutes les 48 heures.

Dilution pour la perfusion

Diluez dans du salin physiologique stérile et perfusez lentement pendant une période de 20 à 30 minutes. Chez les adultes et les enfants de plus de 10 kg, on utilise 50 mL de diluant; chez les enfants de 10 kg ou moins, on utilise 10 mL de diluant. Il serait possible de réduire les réactions indésirables en administrant le produit par perfusion lente. On doit suivre la tension artérielle et le pouls pendant la perfusion.

Diabète insipide

La dose doit être retirée de l'ampoule, en utilisant une seringue à insuline; elle ne doit pas être préparée par dilution.

La dose de l'injection de DDAVP doit être établie pour chaque patient et ajustée selon son mode de réponse. La réponse doit être estimée par deux paramètres : une durée de sommeil adéquate et un métabolisme de l'eau adéquat et non excessif.

Administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée

Enfants : 0,1mL (0,4µg) une fois par jour.

Adultes : 0,25 à 1,0mL (1 à 4µg) une fois par jour.

Méthode d'initiation du traitement avec DDAVP :

Pour instaurer le traitement avec DDAVP, les patients doivent arrêter de prendre leurs médicaments précédents pour qu'on puisse mesurer leur polyurie et leur polydipsie de base. On utilise la polyurie stable comme mesure de base pour déterminer l'ampleur et la durée de la réponse au médicament. Dans les cas moins graves, il peut s'avérer désirable de créer une surcharge hydrique pour obtenir un écoulement d'urine important. Lorsque l'osmolalité urinaire atteint un plateau au niveau inférieur (dans la plupart des cas, moins de 100 mOsm par kilo), on administre la première dose de DDAVP par voie intranasale ou parentérale. On obtient un échantillon d'urine deux heures après l'administration de DDAVP et toutes les heures par la suite. On mesure le volume et l'osmolalité des échantillons. Lorsque le patient a atteint l'osmolalité et le débit urinaire originaux (de base), le médicament ne fait plus effet et on administre la dose suivante de DDAVP. On répète alors le cycle jusqu'à ce que le patient ait obtenu un état stable.

Un (1) mL (4µg) de solution de DDAVP (acétate de desmopressine) possède une activité antidiurétique d'environ 16 UI; 1µg de DDAVP est équivalent à 4 UI.

Pour les patients dont le diabète insipide central était maîtrisé avec du DDAVP intranasal et qui doivent maintenant utiliser la préparation injectable, à cause d'une mauvaise absorption intranasale ou parce qu'ils doivent subir une intervention chirurgicale, nous expliquons ci-dessous la conversion de la dose intranasale à la dose injectable d'antidiurétique.

L'administration intranasale nécessite un plus fort dosage que l'administration intraveineuse, car seulement 10 % du médicament administré par voie intranasale est absorbé. Le dosage intranasal nécessaire est donc 10 fois plus grand que la dose intraveineuse et un dosage parentéral approximativement dix fois inférieur à la dose intranasale est nécessaire et doit être ajusté individuellement pour chaque patient pour obtenir un rythme diurne adéquat pour le métabolisme de l'eau.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre :	Acétate de desmopressine
Nom de commerce :	DDAVP pour injection
Nom chimique :	1-Désamino-8-arginine-vasopressine acétate trihydrate 1-(acide 3-mercaptopropionique)-8-D-arginine-vasopressine monoacétate (sel) trihydrate
Formule moléculaire :	Acétate : $C_{48}H_{74}N_{14}O_{17}S_2$ Base libre : $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$
Poids moléculaire :	Acétate: 1183,2 Base libre : 1069,2

Description

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

FORME POSOLOGIQUE

Composition

Chaque ampoule contient 4 µg d'acétate de desmopressine (équivalent à 3,6 µg de base libre) dans 1,0 mL d'une solution aqueuse isotonique stérile et apyrogène.

Disponibilité

Le DDAVP pour injection est disponible dans une boîte de 10 ampoules de 1 mL. Les ampoules de verre transparent portent un anneau d'identification brun et un point bleu qui indique où les couper.

Entreposage

Gardez au réfrigérateur entre les températures de 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Instructions pour ouvrir les ampoules

Tenez l'ampoule, le point bleu est dirigé vers le haut. Agitez l'ampoule ou tapotez-la pour vider la pointe.

Alors que le point bleu est dirigé vers le haut, cassez la partie supérieure de l'ampoule appuyant vers le bas avec force.

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