

## **MONOGRAPHIE**

### **PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> EN COMPRIMÉS**

**(dinoprostone)**

**0,5 mg**

**Prostaglandine**

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

N° de contrôle : 156068

M.D. de Pfizer Entreprises, SARL  
Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc. 2012

Distribution : Paladin Labs Inc  
Montréal (Québec)

Date de révision :  
Le 5 septembre 2012

## **MONOGRAPHIE**

### **PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> EN COMPRIMÉS**

**0,5 mg**

**(dinoprostone)**

**Prostaglandine**

#### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La dinoprostone administrée par voie orale stimule le myomètre de l'utérus gravide, provoquant des contractions semblables à celles que l'on observe lors du travail spontané à terme. On n'a pas encore déterminé avec certitude si cette action résultait d'un effet direct ou indirect de la dinoprostone sur le myomètre.

La dinoprostone peut aussi stimuler la musculature lisse de l'appareil digestif chez l'être humain. Cette action pourrait être à l'origine des nausées, des vomissements et de la diarrhée parfois associés à la dinoprostone.

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone) est indiqué, à titre de stimulant utérin, pour le déclenchement du travail chez la femme dont la grossesse est à terme ou proche du terme, dans les cas suivants :

- 1) déclenchement volontaire du travail;
- 2) déclenchement motivé par l'une des raisons que voici : post-maturité, hypertension, toxémie gravidique, rupture prématurée des membranes amniotiques, incompatibilité Rh, diabète, mort fœtale ou retard de la croissance fœtale.

## CONTRE-INDICATIONS

PROSTIN E2 (dinoprostone) ne doit pas être administré à des femmes présentant une hypersensibilité connue à la dinoprostone ou à tout autre constituant du comprimé (amidon de maïs, silice sublimée, lactose [anhydre], stéarate de magnésium [en poudre], cellulose microcristalline de qualité alimentaire).

Ne pas déclencher le travail dans les cas suivants :

1. Si les agents ocytotiques sont généralement contre-indiqués ou s'il faut éviter des contractions prolongées. L'emploi de PROSTIN E<sub>2</sub> ne convient pas dans les cas ci-après :
  - a) antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine majeure;
  - b) disproportion céphalo-pelvienne importante;
  - c) antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique;
  - d) grande multiparité : 6 grossesses à terme ou plus;
  - e) souffrance fœtale préexistante soupçonnée ou cliniquement évidente;
  - f) surdistension de l'utérus (grossesses multiples, polyhydramnios);
  - g) hypertonie utérine préalable;
  - h) impossibilité de compter sur la présence d'un médecin.
2. Tête non engagée
3. Saignement vaginal inexpliqué au cours de la grossesse
4. Présentation vicieuse du fœtus
5. Situation gynécologique, obstétricale ou médicale ne permettant pas un accouchement vaginal
6. Grossesse compliquée en raison de la position anormale du placenta ou du cordon ombilical
7. Présence ou antécédents d'infection génitale haute, sauf si un traitement approprié a été mis en route
8. Maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique évolutive

PROSTIN E<sub>2</sub> ne doit pas être utilisé simultanément avec un autre agent ocytotique (*voir la section MISES EN GARDE*).

## MISES EN GARDE

On doit administrer PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone), comme tout autre agent ocytotique efficace, en observant scrupuleusement les indications posologiques. Le produit doit être utilisé par du personnel

médical compétent, dans un hôpital équipé pour la prestation immédiate de soins intensifs et la réalisation d'interventions chirurgicales urgentes.

L'administration d'ocytocine immédiatement après PROSTIN E<sub>2</sub> a révélé que les prostaglandines pouvaient potentialiser l'effet de l'ocytocine. PAR CONSÉQUENT, ON DOIT ATTENDRE AU MOINS 1 HEURE APRÈS LA PRISE ORALE DE LA DERNIÈRE DOSE DE PROSTIN E<sub>2</sub> AVANT D'ENTREPRENDRE UNE PERFUSION D'OCYTOCINE.

Des cas de crises d'épilepsie associées à d'autres préparations de prostaglandine administrées par des voies autres que la voie orale sont décrits dans la littérature médicale. Toutefois, le lien entre la prostaglandine et les crises d'épilepsie n'a pas été démontré de façon concluante. Une patiente épileptique dont l'état n'était pas adéquatement stabilisé a subi une crise d'épilepsie tonico-clonique (grand mal) après avoir pris PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés. On recommande donc de n'administrer PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés à une patiente épileptique que si son épilepsie est maîtrisée et qu'elle peut demeurer sous l'étroite surveillance du médecin responsable. On ne doit pas procéder à un déclenchement volontaire du travail chez une patiente épileptique.

Il a été démontré que les femmes de 35 ans ou plus, celles dont la grossesse s'accompagne de complications, dont une prééclampsie grave, et celles parvenues à plus de 40 semaines de gestation sont davantage exposées à la coagulation intravasculaire disséminée après l'accouchement. En outre, ces facteurs peuvent accroître le risque associé au déclenchement du travail lors de l'accouchement (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*). En conséquence, la prudence s'impose lorsqu'on administre le dinoprostone à ces femmes. Des mesures doivent être prises dès que possible pour déceler une fibrinolyse évolutive immédiatement après l'accouchement.

Le professionnel de la santé doit savoir que l'application intracervicale du gel de dinoprostone peut entraîner une rupture accidentelle du tissu antigénique et son embolisation et, dans de rares cas, une embolie amniotique (« syndrome anaphylactoïde de la grossesse »).

## PRÉCAUTIONS

Avant et pendant l'administration d'agents de déclenchement du travail, dont PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés (dinoprostone), il importe de surveiller de près l'activité utérine, l'état du fœtus et l'évolution du col (dilatation et effacement) pour pouvoir déceler les signes d'effet indésirable : hypertonie, contractilité utérine soutenue et souffrance fœtale. Comme avec tout agent ocytocique efficace, on recommande durant le déclenchement du travail par PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés d'exercer une surveillance électronique continue de l'activité utérine et du rythme cardiaque fœtal, en particulier en présence d'antécédents connus de contractilité utérine hypertonique ou de contractions utérines tétaniques.

Avant d'utiliser un agent de déclenchement du travail, dont PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés, on doit évaluer soigneusement la relation céphalo-pelvienne.

On doit utiliser PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés avec précaution pour déclencher le travail chez les patientes dont la fonction cardiovasculaire, hépatique ou rénale est altérée et chez celles qui souffrent d'asthme ou de glaucome.

Les prostaglandines passent dans le lait maternel. L'effet du médicament chez le nourrisson reste à démontrer.

Comme dans le cas du traitement avec n'importe quel agent de déclenchement du travail, les patientes qui présentent une hypertonie ou une hypercontractilité utérine, ou chez qui le rythme cardiaque du fœtus devient inquiétant, doivent être traitées d'une manière qui tienne compte du bien-être du fœtus et de la mère.

Comme avec tout agent ocytocique, il faut envisager la possibilité d'une rupture utérine et/ou d'une lacération cervicale en cas d'activité utérine excessive ou de douleur utérine inhabituelle, ou en cas de fortes contractions myométriales soutenues.

Il a été démontré que de fortes doses de prostaglandines des classes E et F, administrées pendant plusieurs semaines à des animaux, pouvaient déclencher une prolifération osseuse. Cet effet a également été observé chez des nouveau-nés ayant reçu de la prostaglandine E<sub>1</sub> dans le cadre d'un traitement de longue

durée. Toutefois, aucune observation ne permet de croire qu'un traitement de courte durée par PROSTIN E<sub>2</sub> peut entraîner pareils effets sur les os.

### **Interactions médicamenteuses**

Comme toutes les prostaglandines, PROSTIN E<sub>2</sub> en comprimés peut potentialiser la réponse utérine à l'ocytocine. Dans le cas où l'on doit, après avoir utilisé PROSTIN E<sub>2</sub> pour obtenir la maturation du col, recourir à l'administration d'un agent ocytocique pour déclencher le travail, une surveillance étroite de la patiente est conseillée (*voir la section MISES EN GARDE*).

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables observés le plus souvent lors de l'emploi de PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone) pour le déclenchement du travail sont les vomissements, avec ou sans nausées, et la diarrhée. Ces manifestations surviennent chez environ 21 % des patientes traitées par une dose totale de 0,5 à 3 mg (de 1 à 6 comprimés) de PROSTIN E<sub>2</sub>, environ 39 % des femmes traitées par une dose totale de 3,5 à 6 mg (de 7 à 12 comprimés) de PROSTIN E<sub>2</sub> et environ 50 % des patientes traitées par une dose totale de PROSTIN E<sub>2</sub> supérieure à 6 mg (plus de 12 comprimés).

Des variations de la fréquence cardiaque du fœtus ont été observées chez 6,5 % des patientes chez lesquelles on avait provoqué le travail à l'aide de PROSTIN E<sub>2</sub>.

Une hypertonie utérine s'est manifestée chez 3,1 % des patientes. Celle-ci disparaît généralement à l'interruption temporaire du traitement, à la réduction de la dose de PROSTIN E<sub>2</sub> et à l'administration d'oxygène. Dans les rares cas où ces mesures ne donnent pas les résultats escomptés, on doit procéder sans délai à l'accouchement.

Les effets indésirables ci-après ont été signalés chez moins de 1 % des patientes : céphalées, hypertension, hypotension, hémorragie postpartum, fièvre, étourdissements, frissons, hoquet, bouffées de chaleur, tachycardie, dyspnée, bronchospasme et éruptions cutanées. Le lien entre ces manifestations indésirables et le traitement par PROSTIN E<sub>2</sub> reste à établir.

**Effets indésirables chez la mère :** L'emploi des comprimés oraux a été associé aux effets indésirables suivants chez la mère :

*Troubles cardiaques :* arrêt cardiaque

*Troubles gastro-intestinaux :* diarrhée, nausées, vomissements

*Troubles généraux et affections au point d'injection :* fièvre

*Réactions immunitaires :* réactions d'hypersensibilité (p. ex., réaction anaphylactique, choc anaphylactique ou réaction anaphylactoïde)

*Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :* dorsalgies

*Troubles du système nerveux :* symptômes vasovagaux transitoires (bouffées vasomotrices, frissons, céphalées, étourdissements)

*Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux :* anomalies de la contractilité utérine (hausse de la fréquence, de la tonalité ou de la durée), abruptio placentæ, embolie pulmonaire amniotique, dilatation rapide du col, rupture utérine

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :* asthme, bronchospasme

*Troubles cutanés et sous-cutanés :* éruptions cutanées

*Troubles vasculaires :* hypertension

**Effets indésirables chez le fœtus :** L'emploi des comprimés oraux a été associé aux effets indésirables suivants chez le fœtus :

*Résultats d'examens :* souffrance fœtale / altération du rythme cardiaque fœtal, y compris la bradycardie, souffrance néonatale / faible indice d'Apgar

*Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux :* mortalité néonatale, mortinatalité

**Effets indésirables observés après la commercialisation du produit :**

*Troubles sanguins et lymphatiques :* coagulation intravasculaire disséminée

### **SURDOSAGE**

Le surdosage par PROSTIN E<sub>2</sub> EN COMPRIMÉS peut se manifester par une hypercontractilité ou une hypertonie utérine. Compte tenu du caractère passager de l'hyperstimulation du myomètre causée par la PGE<sub>2</sub>, une prise en charge conservatrice non spécifique (changement de position maternelle et administration d'oxygène à la mère) s'est révélée efficace dans la plupart des cas. On peut recourir à des médicaments qui exercent une activité bêta-adrénergique pour prendre en charge l'hyperstimulation résultant de l'administration de PGE<sub>2</sub> pour obtenir la maturation du col.

Une hyperpyrexie peut se produire. Il importe de surveiller les femmes enceintes afin de déceler tout signe d'hypercontractilité ou d'hypertonie utérine grave. L'activité de PROSTIN E<sub>2</sub> étant très brève, il n'y a pas lieu de recourir à quelque traitement que ce soit pour neutraliser l'effet du médicament absorbé. Il

est toutefois recommandé de provoquer les vomissements (si ceux-ci ne surviennent pas spontanément) afin d'évacuer de l'estomac toute portion non absorbée du médicament.

Dans un compte rendu, on peut lire que l'activité utérine déclenchée et maintenue au moyen d'une perfusion de prostaglandine F<sub>2α</sub> ou E<sub>2</sub> a été inhibée par la perfusion intraveineuse simultanée, pendant 1 heure, de 500 mL d'alcool éthylique à 10 % par heure.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

On doit administrer une dose initiale de 0,5 mg (1 comprimé) et la faire suivre, 1 heure plus tard, d'une autre dose de 0,5 mg (1 comprimé). Toutes les doses subséquentes seront administrées à intervalles de 1 heure. On doit utiliser la dose la plus faible permettant l'obtention d'une réponse utérine satisfaisante. Les comprimés doivent être pris avec un peu d'eau.

Chez les femmes ayant eu au moins 2 accouchements et les parturientes dont le score de Bishop est d'au moins 6 (*voir le tableau ci-après*), on recommande d'administrer une dose de 0,5 mg de PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone) toutes les heures et de maintenir cette posologie pendant les démarches de déclenchement du travail (à moins qu'une trop forte activité utérine ne commande d'omettre la dose prévue). Chez la nullipare ou la multipare ayant des antécédents de résistance au déclenchement du travail (score de Bishop de 0 à 5), il peut être nécessaire d'augmenter les doses. Si un travail efficace n'est pas déclenché chez ces patientes au terme de 2 heures de traitement à l'aide de PROSTIN E<sub>2</sub>, on peut augmenter les doses subséquentes à raison de 0,5 mg (1 comprimé) par heure. **ON NE DOIT CEPENDANT JAMAIS ADMINISTRER UNE DOSE UNIQUE SUPÉRIEURE À 1,5 mg (3 comprimés).**

Une fois le travail déclenché (quelle que soit la dose), on recommande d'administrer une dose d'entretien de 0,5 mg (1 comprimé) de PROSTIN E<sub>2</sub> toutes les heures en vue de maintenir la progression du travail. Toutefois, il serait indiqué d'omettre à l'occasion cette dose d'entretien pour vérifier si le travail peut progresser sans l'aide du médicament.

Si la patiente est prise de vomissements à quelque moment que ce soit pendant le traitement, on doit rechercher dans les vomissures un comprimé PROSTIN E<sub>2</sub> intact. Si un comprimé intact est visible, on doit administrer de nouveau la dose immédiatement. Par contre, si on ne trouve qu'un ou des fragment(s) du comprimé (signe qu'il s'est désagrégé) ou qu'on ne trouve aucune trace du comprimé, on ne doit pas



administrer de nouveau la dose : on ne donnera à la patiente la dose suivante qu'à l'heure prévue. Si 2 comprimés intacts sont retrouvés successivement dans les vomissures, on recommande de laisser la patiente se reposer jusqu'à la prise de la dose subséquente. L'efficacité des médicaments pour le traitement des nausées et des vomissements liés à PROSTIN E<sub>2</sub> n'a pas été déterminée.

L'activité utérine est considérée comme excessive si la patiente subit plus de 5 contractions par tranche de 10 minutes ou si le tonus interne dépasse de façon constante 15 mmHg. Le cas échéant, on doit mettre fin à l'administration de PROSTIN E<sub>2</sub> pour permettre à l'activité de se stabiliser et pour évaluer la situation.

Remarque : L'administration intraveineuse d'alcool éthylique à 10 % peut neutraliser l'effet de PROSTIN E<sub>2</sub>.

Si l'administration de PROSTIN E<sub>2</sub> n'a pas déclenché de contractions régulières après 8 heures, on considérera que la tentative de déclenchement du travail a échoué. La prise en charge relèvera dès lors du médecin responsable.

**LE TRAITEMENT À L'AIDE DE PROSTIN E<sub>2</sub> NE DOIT SOUS AUCUN PRÉTEXTE DURER PLUS DE 18 HEURES.**

SCORE PELVIEN				
cm	0	1 - 2	3 - 4	5 - 6
Dilatation	0	1	2	3
%	0 - 30	40 - 50	60 - 70	80
Effacement	0	1	2	3
	-3	-2	-1 0	+1 +2
Positionnement	0	1	2	3
	Ferme	Moyen	Mou	
Consistance	0	1	2	
	Postérieure	Centrale	Antérieure	
Position	0	1	2	

Score pelvien selon la méthode de Bishop

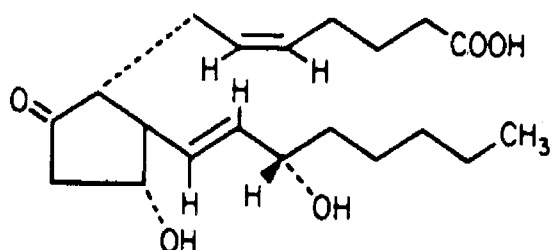
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : dinoprostone

Dénomination chimique : acide (5Z,11 $\alpha$ ,13E,15S)-11,15-dihydroxy-9-oxoprostano-5,13-diène-1-oïque

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{32}O_5$

Poids moléculaire : 352,46

### Description

PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone) est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Son point de fusion se situe entre 64 et 71 °C. Il est aussi soluble dans l'éthanol et dans l'eau à 25 % d'éthanol. Il est également soluble dans l'eau à une concentration de 1 à 1,05 mg/mL, à une température de 25 °C.

### Stabilité et conservation

Les comprimés PROSTIN E<sub>2</sub> doivent être conservés au réfrigérateur à température normale, soit de 2 à 8 °C. Dans ces conditions, ils demeurent stables pendant au moins 2 ans. Une fois le flacon ouvert, les comprimés doivent être utilisés dans un délai de 90 jours.

## **PRÉSENTATION**

PROSTIN E<sub>2</sub> (dinoprostone) est offert en flacons de verre contenant 10 comprimés. Un comprimé blanc, de forme rectangulaire, porte une inscription en relief analogue à la lettre « U » d'un côté et une autre – le chiffre « 76 » – de l'autre côté. Un comprimé renferme :

Ingrédient actif : 0,5 mg de dinoprostone (PGE<sub>2</sub>)

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, silice sublimée, lactose (anhydre), stéarate de magnésium (en poudre), cellulose microcristalline de qualité alimentaire

## PHARMACOLOGIE

### Études relatives à l'activité thérapeutique primaire

La dinoprostone (PROSTIN E<sub>2</sub>) a interrompu la grossesse chez le hamster, le rat et le singe rhésus. En outre, la période de pseudogavidisme a été plus brève chez la rate, et la motilité utérine a été stimulée chez le singe rhésus. Le diamètre cervical, le poids et le glycogène n'ont pas été altérés chez les rates traitées par la dinoprostone.

On a administré, par voie sous-cutanée, une seule injection de dinoprostone à 2 groupes de 5 hamsters (*Mesocricetus auratus*) et à un groupe témoin de 8 hamsters, au 4<sup>e</sup> jour de gestation. Au 7<sup>e</sup> jour, aucun (0) hamster sur 5 du groupe de 0,5 mg de dinoprostone, 2 hamsters sur 5 du groupe de 0,25 mg de dinoprostone et 8 hamsters sur 8 du groupe de la solution physiologique salée étaient gravides. L'injection de prostaglandine a légèrement réduit l'activité normale.

On a injecté de la dinoprostone par voie sous-cutanée à 6 rates (2 mg/rate/jour) aux 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours de gestation. Au 10<sup>e</sup> jour, un seul des animaux était grévide. L'injection sous-cutanée de 1 mg/rate de dinoprostone 2 f.p.j., du 4<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour de la période de pseudogavidisme, a fait passer cet état de 17 jours (pour les témoins) à 10 jours (pour les animaux traités). Des doses supérieures à 2 mg/jour ont été jugées toxiques ou létales. Une perfusion sous-cutanée (par sonde à demeure) de 10 mg/kg/jour pendant 48 heures (à partir du 5<sup>e</sup> jour de gestation) a donné, au 10<sup>e</sup> ou au 11<sup>e</sup> jour, un taux de grossesse de 17 %, comparativement à 87 % pour les témoins.

Des perfusions intraveineuses de 0,8 µg/min de dinoprostone ont déclenché des contractions utérines maximales chez les singes rhésus gravides (*Macaca mulatta*). Des injections sous-cutanées de 15 mg 2 f.p.j., à partir du 34<sup>e</sup> jour (3 injections), ont mis fin à la gestation, mais les injections commencées au 42<sup>e</sup> jour n'ont pas eu cet effet. L'application vaginale ou l'injection sous-cutanée de 2 mg de dinoprostone au singe rhésus du 120<sup>e</sup> au 125<sup>e</sup> jour de gestation a stimulé la contractilité utérine pendant 3 à 4 heures.

Une dose de 1 mg/animal de dinoprostone a été administrée en injection sous-cutanée à des rates adultes vierges sensibilisées aux estrogènes. La relaxine a augmenté le poids de l'utérus intact (« wet weight »), le volume et la réserve de glycogène de l'utérus et du col utérin. La dinoprostone n'a exercé aucun de ces effets et n'a pas non plus modifié l'action de la relaxine sur ces paramètres. En outre, à l'encontre de la relaxine, la dinoprostone n'a pas altéré la circonférence intérieure du col utérin.

### **Système nerveux central**

Les prostaglandines, constituants naturels du tissu nerveux, sont libérées à partir du cerveau, par stimulation des nerfs afférents. La littérature sur ce sujet n'est pas volumineuse, mais elle suggère que les prostaglandines joueraient le rôle de modulateur. Des études ont démontré que 58 % de l'activité phosphodiesterase des vésicules cérébrales synaptiques isolées du cerveau de la souris est inhibée par des concentrations de  $1 \times 10^{-3}$  M de dinoprostone, mais nous ignorons la portée clinique de ces résultats. Chez le rat, la dinoprostone n'a altéré ni l'utilisation ni le taux de renouvellement des catécholamines dans le cerveau. Le rôle des prostaglandines dans le système nerveux central et leur interaction avec le système nerveux sympathique n'ont pas été élucidés.

### **Système cardiovasculaire**

Administrée par voie intraveineuse à des chiens dressés, non anesthésiés, la dinoprostone réduit la tension artérielle moyenne, augmente le débit cardiaque et diminue la résistance périphérique. L'effet serait principalement attribuable à une vasodilatation périphérique.

Ce composé exerce un effet hypertensif chez le rat et le chien anesthésiés au pentobarbital, ayant subi une vagotomie ou ayant reçu du tartrate de pentolinium. La sensibilité est 20 fois plus grande chez les chiens traités que chez ceux non anesthésiés, tandis que chez les rats, elle est environ 2 fois plus grande. Les chiens anesthésiés ayant reçu un bloc régional sont plus sensibles aux prostaglandines que les rats soumis au même traitement. D'après des études menées avec la dinoprostone libre et la dinoprostone liée aux albumines, l'effet hypotensif chez le rat est le même, que ces préparations soient administrées par voie intraveineuse ou par voie intra-artérielle.

Administrée par voie sous-cutanée (0,1 et 0,2 mg/kg/jour pendant 14 jours) à des rats présentant une hypertension rénale stable, la dinoprostone est inactive. Cependant, une dose intraveineuse unique de 20 ou de 40 µg ou une perfusion intraveineuse continue de 8 µg/min a produit un effet hypotensif chez le singe rhésus. Pour obtenir un effet sur la tension artérielle chez cette espèce animale, il a fallu utiliser un taux de perfusion 10 fois plus élevé que le taux minimum nécessaire pour déclencher des contractions utérines chez des animaux gravides.

La dinoprostone testée in vitro à la concentration de 0,125 mg/mL n'a exercé aucun effet hémolytique et n'a pas influé sur la résistance globulaire dans le sang total humain.

### **Système respiratoire**

La dinoprostone exerce un effet vasoconstricteur sur les muqueuses nasales, contrairement à l'effet vasodilatateur exercé sur la tension artérielle. Des injections dans l'artère carotide homolatérale de chiens anesthésiés porteurs de canule trachéale ont augmenté la béance des muqueuses nasales.

Les études in vitro sur le muscle trachéal du cobaye ont démontré que la dinoprostone peut inverser les contractions musculaires produites par la substance à réaction différée de l'anaphylaxie (SRS-A).

### **Appareil digestif**

L'administration par perfusion intraveineuse de dinoprostone inhibe la sécrétion gastrique chez le chien stimulé par du chlorhydrate d'histamine ou de la nourriture. Une dose de 0,75 µg/kg/min a permis d'inhiber de 50 % la sécrétion gastrique. Chez le rat, une perfusion continue de dinoprostone, par voie sous-cutanée, inhibe la formation d'un ulcère duodénal par les sécrétagogues. Les sécrétagogues utilisés ont été l'histamine avec carbachol; la pentagastrine avec carbachol; et l'histamine avec pentagastrine.

Dans des conditions in vitro bien définies, la dinoprostone stimule le duodénum du lapin, l'iléon du cobaye ainsi que le côlon de la gerbille. L'albumine ajoutée à des solutions de dinoprostone, à la concentration de 20 mg/mL, inhibe l'activité de la dinoprostone sur le côlon de la gerbille.

Des injections intra-péritonéales stimulent la musculature lisse chez la souris; la défécation a eu lieu dans un délai de 15 minutes après l'injection. Prenant le poids fécal comme mesure, une concentration aussi faible que 0,8 µg/kg peut être décelée.

L'administration répétée de dinoprostone dans ces conditions expérimentales entraîne une diarrhée franche.

### **Activités pharmacologiques diverses se rapportant à l'efficacité et à l'innocuité**

La dinoprostone inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP et le calcium dans du plasma citraté riche en plaquettes de rat, de lapin et d'humain. Ce composé est particulièrement efficace contre l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP dans le plasma de lapin; cette inhibition a été obtenue avec des concentrations d'au moins 10 µg/mL. De plus faibles concentrations, de 3,0 à 0,1 µg/mL, ont entraîné une légère potentialisation de l'agrégation plaquettaire. Toutefois, cette faible potentialisation n'a été

apparente qu'à la concentration spécifique de 0,5 à 1,0 µg/mL d'ADP, et n'a pas été observée sur les plaquettes de rat et les plaquettes humaines. Ce phénomène, dont la portée clinique n'a pas été établie, doit donc être considéré comme étant propre à cette espèce animale.

De fortes doses pharmacologiques (de 0,5 à 2,0 mg/kg) de dinoprostone, administrées 2 f.p.j. par voie sous-cutanée, durant la période d'induction de la maladie, inhibent l'arthrite induite par adjuvant chez le rat. La dinoprostone n'est pas efficace lorsque l'arthrite est bien établie. Les fortes doses ont produit les effets suivants : hyperplasie surrénale, diminution du poids de la rate, thymolyse et perte de poids, ainsi que diarrhée. L'effet anti-inflammatoire a été considéré comme étant non spécifique vu qu'il n'a été observé qu'aux doses élevées.

Contrairement aux études ci-dessus, la dinoprostone injectée dans les membres postérieurs du rat possède certaines propriétés proinflammatoires. Il reste à établir le rôle de la dinoprostone et des prostaglandines en général dans l'inflammation.

## **Biotransformation**

### **Chez l'animal**

Chez le rat et le singe rhésus, la dinoprostone et ses métabolites disparaissent rapidement de la circulation, après l'administration intraveineuse. Chez le rat, 45 secondes après l'administration de dinoprostone tritiée, il restait seulement 20 % de radioactivité dans la circulation, et moins de 3 % de ce chiffre était sous forme de dinoprostone. Chez le singe rhésus femelle, 20 minutes après l'administration de dinoprostone  $17,18\text{-}^3\text{H}_2$ , il restait 5 % de radioactivité, et cette dernière est tombée à 1,5 % après 70 minutes.

Des études quantitatives de l'absorption et de l'excrétion de dinoprostone radioactive ont été effectuées sur le rat femelle après l'administration du composé par voies intraveineuse, orale, intra-utérine et intravaginale. Les résultats indiquent que l'excrétion urinaire et fécale ne dépend pas de la voie d'administration, ce qui dénote une absorption rapide et complète.

Des études in vitro ont été effectuées sur l'absorption de la dinoprostone tritiée à partir de segments ligaturés d'intestin de rat et d'une technique de perfusion. En voici les résultats :

1. Absorption rapide. La demi-vie pour la disparition de la radioactivité a été de 30 minutes pour la portion proximale, de 80 minutes pour la portion distale et de 30 à 40 minutes pour l'intestin perfusé.
2. Distribution et biotransformation rapides et importantes. Les taux sanguins maximums de radioactivité étaient de 2 à 3 % et ceux de la dinoprostone, de 0,03 – 0,1 % de la dose, après un délai de 30 à 60 minutes (comparé à 3 % et à 0,6 % respectivement pour l'administration sous-cutanée).
3. Biotransformation importante dans l'intestin avant l'absorption (exemple : 50 % de la radioactivité dans l'intestin après une perfusion de 30 minutes étaient de la dinoprostone intacte). La déshydrogénase de prostaglandine 15-hydroxyle a été élue dans l'intestin au cours de la perfusion.
4. Absorption non inhibée par la présence de protéine (albumine sérique de bovin) ou de lipides dans la perfusion intestinale.

L'absorption et l'excrétion de la radioactivité de la dinoprostone ont été étudiées chez le singe rhésus femelle, après une administration intraveineuse, orale ou intravaginale. Pour la voie orale, 63 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine, comparativement à 84 % pour la voie intraveineuse. Pour la voie intravaginale, 24,5 % seulement a été décelée dans l'urine, et le taux sanguin maximum n'a été que de 0,9 % de la dose. Ce dernier taux d'excrétion urinaire ne peut être strictement comparé à ceux obtenus après l'administration orale et intraveineuse, car la différence entre le volume administré et le volume récupéré n'a pas été établie.

Chez des souris nues, la dinoprostone appliquée par voie topique dans un excipient d'éthanol absolu ou de diméthylacétamide a été promptement absorbée. L'excrétion de la radioactivité a été comparable à celle obtenue chez les rats après l'administration du médicament par voie systémique.

L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination des substances médicamenteuses. Chez le rat et le singe, après une administration orale ou intraveineuse, l'excrétion est rapide et quasi complète en 24 heures. Après une administration intraveineuse, le taux d'excrétion biliaire et d'élimination subséquente dans les selles varie entre 34 % de la dose chez le rat et 7 % chez le singe. Après une administration orale, l'excrétion fécale n'a pas été très différente chez le rat, mais elle est passée à 24 % de la dose chez le singe femelle.

Chez le rat, les taux tissulaires maximums de dinoprostone marquée s'observent principalement dans le foie, les reins et les poumons, de 30 à 60 minutes après l'administration. Après 24 heures, on retrouve



moins de 0,1 % de la dose dans les tissus analysés, sauf pour la portion inférieure de l'intestin grêle et pour le gros intestin.

### **Chez l'humain**

Chez l'humain, la distribution et la biotransformation de la dinoprostone administrée par voie intraveineuse sont très rapides. Quatre-vingt-dix secondes seulement après l'administration, il ne reste dans le sang qu'environ 3 % de la dose sous forme inchangée, tandis que plus de 40 % de cette dose est présente sous la forme d'un métabolite, à savoir l'acide 11 $\alpha$ -hydroxy-9,15-dioxoprost-5-énoïque. Au moins 9 métabolites de la dinoprostone ont été repérés dans le sang et l'urine chez l'humain. L'analyse de ces métabolites réalisée lors des études sur la tension artérielle et la musculature lisse menées chez le rat indique qu'ils sont beaucoup moins actifs que la substance mère. Ainsi, les métabolites présents après l'administration d'une dose thérapeutique de dinoprostone chez l'humain seraient essentiellement inactifs. La demi-vie de la dinoprostone est inférieure à 1 minute et celle des métabolites, inférieure à 10 minutes.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

<u>Animal</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Souris	Intraveineuse	158
Rat	Intraveineuse	45
Rat	Orale	513

### **Toxicité subaiguë**

#### Toxicité orale chez le rat (étude de 5 jours)

La dinoprostone a été administrée par voie orale à des groupes de 10 rates, en doses uniques de 1 et de 5 mg/kg/jour pendant 5 jours. Un groupe témoin constitué d'animaux semblables a reçu uniquement l'excipient. La dinoprostone a été considérée comme non toxique lors de cette étude.

#### Toxicité orale chez le chien (étude de 5 jours)

La dinoprostone a été administrée par voie orale à des groupes de 4 chiennes, à raison de 1 et de 5 mg/kg/jour pendant 5 jours. Un groupe témoin constitué d'animaux semblables a reçu des capsules de gélatine vides. Le composé a été considéré comme actif du point de vue pharmacologique et non toxique.

### Toxicité à long terme

Administré par voie intraveineuse au chien pendant 10 jours (0,03 mg/kg/jour), par voie intraveineuse également au singe et au rat pendant 14 jours (1,5 mg/kg/jour) ainsi qu'en application topique au rat pendant 21 jours (10 mg/mL), la dinoprostone a été considérée comme non toxique.

### Étude périnatale chez le rat

L'injection sous-cutanée de 0,1 mg/kg de poids corporel de dinoprostone à des rats âgés d'un jour n'a produit aucun effet sur la mortalité ni sur le gain de poids. Une même dose de dinoprostone administrée par voie sous-cutanée à des rates gravides, au 20<sup>e</sup> jour de gestation, n'a causé aucun effet défavorable sur la progéniture, et aucune lésion pathologique macroscopique n'a été observée à la nécropsie des ratons à peine sevrés.

### Étude tératologique modifiée chez le rat

On a administré à des rates gravides 2 injections sous-cutanées quotidiennes de 0,25 ou de 0,5 mg de dinoprostone par animal (environ 1,7 et 3,3 mg/kg/jour) aux 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de gestation. La dose biquotidienne de 0,25 mg a eu peu d'effet sur le gain pondéral de la mère pour le reste de sa période de gestation, ni sur le poids et le nombre de sa portée. La dose de 0,5 mg a produit les effets suivants : diminution du gain de poids maternel, du poids et du nombre de la portée ainsi qu'augmentation du nombre de points de résorption. Il n'y a eu aucune anomalie viscérale chez les petits de mères traitées par la dinoprostone. Les anomalies squelettiques n'ont été observées que dans le groupe de 0,5 mg; elles étaient dues, dans certains cas, à l'effet tératogène.

### Étude de la reproduction chez la rate à fécondité éprouvée

Les effets suivants ont été signalés à la suite de l'administration de doses quotidiennes par voie sous-cutanée de 1,0 ou de 3,0 mg/kg de dinoprostone, pendant 14 jours avant l'accouplement, chez des rates reproductrices : diminution du gain de poids maternel, diminution du nombre de gestations, et portées un peu moins nombreuses.

Le nombre de ratons mort-nés n'était pas attribuable au médicament ni à la dose, et le poids moyen des petits était comparable à celui des ratons provenant des animaux témoins. À l'examen macroscopique, les petits de mères traitées par la dinoprostone semblaient normaux.

### Étude tératologique chez le lapin

On a administré des injections sous-cutanées (doses de 0,25 mg/kg 2 f.p.j. et de 0,50 mg/kg 2 f.p.j.) à des groupes de lapines gravides (espèce Belted Dutch) aux 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de gestation; un troisième groupe a reçu le véhicule seul, par intubation gastrique, du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. L'administration de dinoprostone n'a provoqué aucune anomalie reproductrice, viscérale ou squelettique.

### Étude de la sensibilisation anaphylactique

On a administré 2 lots de dinoprostone par voie intradermique à 6 cobayes. Chaque animal a reçu 10 injections au cours d'une période de 22 jours, ainsi qu'une injection de provocation du même produit le 38<sup>e</sup> jour. On a jugé que ces lots n'avaient aucun potentiel de sensibilisation anaphylactique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Barr W. Oral prostaglandins in the induction of labour. *Br Med J* 1972;2:188.
2. Basu HD. Induction of labour with prostaglandin E<sub>2</sub> tablets. *J Int Med Res* 1975;3:73.
3. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266.
4. Elder MG. Induction of labour using oral prostaglandin E<sub>2</sub> tablets. *J Int Med Res* 1975;3:300.
5. Karim SMM. The effect of ethyl alcohol on prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α induced uterine activity in pregnant women. *J Obstet Gynecol of the British Commonwealth* 1971;78:251.
6. Read MD, Martin RH. A comparison between intravenous oxytocin and oral prostaglandin E<sub>2</sub> for the induction of labour in parous patients. *Curr Med Res Opin* 1974;4(2).
7. Wilkin D. Selective induction of labour following administration of an oral prostaglandin E<sub>2</sub> 0.5 mg tablet hourly. *Prostaglandin* 1974;5(6).
8. De Abajo FJ *et al.* Labor Induction with Dinoprostone or Oxytocine and Postpartum Disseminated Intravascular Coagulation: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1637-43.
9. Cusick W *et al.* Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy After Intracervical Dinoprostone for Cervical Ripening. *Journal of Reproductive Medicine* 2005; 50(3): 225-228.
10. Polvani MF, Diani AR. Adverse Events on Dinoprostones. Memo to Core Data Sheet Committee. July 30, 2001.
11. Anonymous. Disseminated Intravascular Coagulation and Dinoprostone: A Hospital-Based Retrospective Case-Control Study (Final Report). *Scientific Committee of the DIC-Dinoprostone Study Group*, March 9, 2003; 1-28.
12. CPMP Pharmacovigilance Working Party recommended text in the SPC of all medicinal products containing dinoprostone (prostaglandin E<sub>2</sub>) or oxytocin for labor induction, August, 2003.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> en comprimés Dinoprostone Prostaglandine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub>. 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 :

PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> est indiqué pour déclencher le travail chez la femme enceinte dont la grossesse est à terme ou proche du terme.

##### Les effets de ce médicament :

PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> est un agent ocytotique dont l'effet sur le muscle lisse de l'utérus entraîne la maturation cervicale (ouverture du col de l'utérus) et provoque le déclenchement du travail.

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

PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si les agents médicamenteux ocytotiques sont généralement contre-indiqués ou s'il faut éviter des contractions utérines prolongées;
- si vous avez eu des saignements vaginaux inexpliqués pendant la grossesse;
- si vous ne pouvez donner naissance par voie vaginale;
- si les médicaments visant à déclencher le travail ne sont pas nécessaires ou que la prolongation des contractions utérines met la sécurité du bébé en danger ou nuit à la stabilité de l'utérus;
- si vous êtes allergique aux prostaglandines ou à tout autre ingrédient de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub>;
- si la tête du bébé n'est pas engagée (dans la zone pelvienne), ou en présence d'une position anormale du placenta ou du cordon ombilical, ou d'une mauvaise présentation fœtale (le bébé se présente mal pour la naissance);
- si vous avez ou avez déjà eu une inflammation pelvienne qui n'a pas été traitée;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, des poumons, du foie ou des reins;
- PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> ne doit pas être administré avec d'autres agents ocytotiques.

##### L'ingrédient médicinal :

Dinoprostone

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Amidon de maïs, silice sublimée, lactose anhydre, stéarate de magnésium en poudre, cellulose microcristalline de qualité alimentaire.

##### La présentation :

PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> est offert en flacons de verre contenant 10 comprimés.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> doit être administré uniquement par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de ce genre de médicament.**

Consultez votre médecin **AVANT** d'utiliser PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> si :

- vous avez 35 ans ou plus et que vous avez eu des complications pendant la grossesse;
- vous avez eu des problèmes de coagulation sanguine après avoir donné naissance (post-partum);
- vous avez ou vous avez déjà eu des crises convulsives;
- vous souffrez d'asthme ou de glaucome;
- vous avez des problèmes au cœur, au foie ou aux reins.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub>, informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits naturels.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Posologie habituelle :

La dose recommandée de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> est de 0,5 mg (1 comprimé) suivie, 1 heure plus tard, d'une autre dose de 0,5 mg (1 comprimé). Toutes les doses suivantes seront administrées à intervalles de 1 heure. La plus petite dose efficace doit être utilisée. Les comprimés doivent être pris avec un peu d'eau.

##### Surdosage :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

##### Dose oubliée :

Sans objet

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires observés le plus souvent lors de l'emploi de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> dans les études cliniques sont les vomissements, avec ou sans nausées, et la diarrhée (21 % aux doses de 0,5 mg à 3,0 mg).

Au nombre des autres réactions indésirables : variations de la fréquence cardiaque du fœtus (6,5 %), hypertonie utérine (3,1 %) et syndrome de souffrance fœtale.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Travail anormal affectant le fœtus		√	
	Syndrome de souffrance fœtale		√	
	Hypertonie utérine		√	
Peu fréquents	Nausées, vomissements et diarrhée		√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver au réfrigérateur à 4 °C ou moins.

**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](http://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 de l'adresse 0701D  
 Ottawa (Ontario)  
 K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.  
 Dernière révision : 5 septembre 2012