

## MONOGRAPHIE

**PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> en gel vaginal**

**(gel vaginal de dinoprostone)**

**Gel – 1 mg/seringue de 3 g**

**Gel – 2 mg/seringue de 3 g**

### Prostaglandine

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

Date de révision :  
13 septembre 2012

N° de contrôle : 156848

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

Distribution : Laboratoires Paladin Inc.  
Montréal (Québec)

## MONOGRAPHIE

### **PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> en gel vaginal (gel vaginal de dinoprostone)**

**Gel – 1 mg/seringue de 3 g**

**Gel – 2 mg/seringue de 3 g**

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Prostaglandine**

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

La dinoprostone est un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). La principale application clinique de la PGE<sub>2</sub> est liée à son effet sur le tissu musculaire lisse de l'utérus. Du fait de cette propriété, on l'utilise en obstétrique pour le déclenchement du travail à terme et pour l'évacuation avant terme du contenu utérin (mort fœtale in utero, môle hydatiforme et avortement). De façon similaire, cet effet sur d'autres muscles lisses se traduit par des effets indésirables liés à la dose, tels que des nausées, des vomissements et des crampes abdominales. La dinoprostone a également un effet vasodilatateur, et son emploi peut s'accompagner d'une hypotension modeste. Les changements qui se produisent dans le col de l'utérus durant l'amollissement, l'effacement et la dilatation déclenchés artificiellement (un processus appelé *maturation cervicale*) semblent faire intervenir plus qu'une contraction du muscle lisse. Bien que l'on trouve une petite proportion de muscle lisse dans la structure du col de l'utérus, celui-ci est composé surtout d'un tissu conjonctif fibreux dans une matrice de collagène.

Les mécanismes exacts ne sont pas pleinement compris, mais on pense que l'activité médicamenteuse de la PGE<sub>2</sub> est liée à son aptitude à réguler le taux intracellulaire d'adénosine monophosphate-3',5'-cyclique (AMPc) et le transport des ions calcium à travers la membrane cellulaire. Dans beaucoup de tissus, la PGE<sub>2</sub> semble stimuler la synthèse de l'AMPc en activant une enzyme, l'adénylcyclase. On a suggéré que les prostaglandines sont libérées par stimulation hormonale et qu'elles-mêmes stimulent l'enzyme. Il convient de souligner cependant que certains effets des prostaglandines sont indépendants de l'AMPc et que leur médiation se fait par l'intermédiaire du GMPc.

Lors d'essais cliniques comparatifs portant sur 964 patientes (484 traitées par PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal; 480 traitées par l'ocytocine), 67 % des patientes traitées à l'aide de la PGE<sub>2</sub> et 67 % de celles traitées par l'ocytocine avaient atteint un degré de travail satisfaisant après 12 heures, alors que chez 69 % du groupe PGE<sub>2</sub> et 68 % du groupe ocytocine, le travail avait été déclenché avec

succès. Le nombre de césariennes tendait à être moins élevé dans le cas du groupe PGE<sub>2</sub>.

### **INDICATION ET USAGE CLINIQUE**

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) est indiqué pour déclencher le travail chez la femme enceinte dont la grossesse est à terme ou proche du terme et présentant des signes favorables au déclenchement, une grossesse monofœtale ainsi qu'une présentation du sommet.

### **CONTRE-INDICATIONS**

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) ne doit pas être administré à des femmes présentant une hypersensibilité connue à la dinoprostone ou à tout autre constituant du gel (silice colloïdale et triacétine).

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> en gel vaginal 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. Rupture des membranes amniotiques ou chorioamnionite soupçonnée
3. Tête non engagée
4. Saignement vaginal inexpliqué au cours de la grossesse
5. Présentation vicieuse du fœtus
6. Situation gynécologique, obstétricale ou médicale ne permettant pas un accouchement vaginal
7. Grossesse compliquée en raison de la position anormale du placenta ou du cordon ombilical
8. Présence ou antécédents d'infection génitale haute, sauf si un traitement approprié a été mis en route
9. Maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique évolutive

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

### **MISES EN GARDE**

On doit administrer PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone), comme tout autre agent ocytocique efficace, en respectant scrupuleusement la posologie recommandée. Le produit doit être utilisé par du personnel médical compétent, dans un hôpital équipé pour prodiguer des soins obstétricaux.

Le recours à l'administration d'ocytocine moins de 12 heures après l'utilisation de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal n'a jamais été mis à l'essai. Par conséquent, on doit laisser s'écouler de 12 à 24 heures après l'administration de la dernière dose de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal avant d'entreprendre une perfusion d'ocytocine.

Des cas de crises d'épilepsie associées à d'autres formes 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 des comprimés PROSTIN E<sub>2</sub>. On recommande donc de n'administrer PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal 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 la 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.

### **PRÉCAUTIONS**

Avant et pendant l'administration d'agents de déclenchement du travail, dont PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (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 ocytotique efficace, on recommande durant le déclenchement du travail par PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal 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 gel vaginal, on doit évaluer soigneusement la relation céphalo-pelvienne.

On doit utiliser PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal 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.

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal est un produit intravaginal. Ne pas l'introduire dans le col. L'administration de ce produit dans l'espace extra-amniotique a été associée à une hyperstimulation utérine.

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 ocytotique, 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.

Chez environ 54 % des 484 patientes traitées dans le cadre d'essais cliniques comparatifs avec PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal pour le déclenchement du travail, les membranes ont été rompues artificiellement après l'administration du gel.

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 gel vaginal 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 ocytotique pour déclencher le travail,

une surveillance étroite de la patiente est conseillée (*voir la section MISES EN GARDE*).

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Lors d'essais cliniques portant sur 965 patientes traitées par PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) comparativement à un placebo (26 patientes) et à l'ocytocine (739 patientes), voici quels sont les types de manifestations indésirables qui ont été observés :

<b>Manifestations regroupées N (%)</b>	<b>Placebo N = 26</b>	<b>PGE<sub>2</sub> N = 965</b>	<b>Ocytocine N = 739</b>
souffrance fœtale	1 (3,9)	42 (4,4)	37 (5,0)
absence de progression du travail	2 (7,7)	12 (1,2)	14 (1,9)
échec du déclenchement		15 (1,6)	14 (1,9)
hypercontractilité		30 (3,1)	29 (3,9)
anomalies du rythme cardiaque fœtal		82 (8,5)	77 (10,4)

**Effets indésirables chez la mère.** L'emploi du gel vaginal a été associé aux effets indésirables suivants chez la mère :

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

*Troubles généraux et affections au point d'application* : 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 prénatals, périnatals et puerpéraux* : anomalies de la contractilité utérine (hausse de la fréquence, de la tonalité ou de la durée), rupture utérine

*Système reproducteur et troubles mammaires* : sensation de chaleur au vagin

*Troubles cardiaques* : arrêt cardiaque

**Effets indésirables chez le fœtus :** L'emploi du gel vaginal a été associé aux effets indésirables suivants chez le fœtus :

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

*Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux* : 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 gel vaginal 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.

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

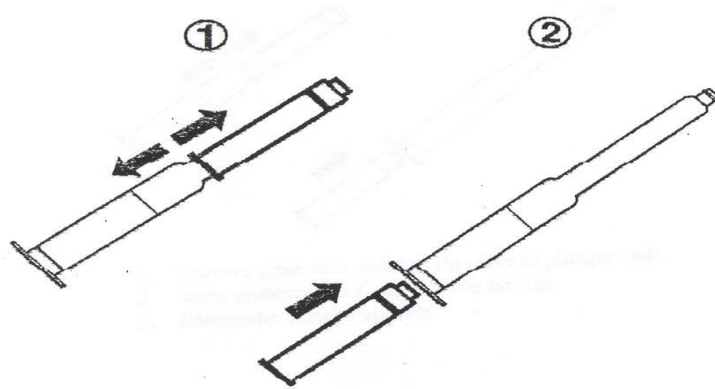
Ce produit est réservé à l'usage intravaginal. Ne pas l'introduire dans le col de l'utérus.

Pour le déclenchement du travail chez la femme enceinte dont la grossesse est à terme ou proche du terme et présentant des signes favorables au déclenchement, une grossesse monofoetale ainsi qu'une présentation du sommet : dose initiale de 1 mg de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) appliquée dans le cul-de-sac postérieur du vagin. On peut administrer une seconde dose de 1 ou de 2 mg de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal, 6 heures plus tard, selon la réponse de la patiente à la dose initiale.

Demander à la patiente de rester en position couchée sur le côté ou sur le dos pendant 30 minutes après l'administration, pour réduire au minimum l'écoulement du gel.

Les seringues préremplies de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal contiennent une quantité supérieure à la dose et sont conçues pour libérer une dose de 1 ou de 2 mg de dinoprostone.

Assembler la seringue selon la méthode indiquée dans le schéma ci-après.



1. Enlever le capuchon protecteur (qui servira de rallonge de piston).
2. Insérer le capuchon protecteur dans la seringue.
3. Administrer le contenu de la seringue.



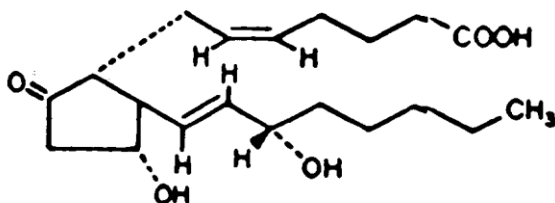
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** Dinoprostone

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

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

**Masse moléculaire :** 352,5

**Description :** La dinoprostone est une poudre cristalline blanche. Elle fond entre 64 et 71 °C. La dinoprostone est facilement soluble dans la triacétine, un composant du gel. Elle est aussi soluble dans l'éthanol et dans l'eau à 25 % d'éthanol. Sa solubilité dans l'eau se limite à 130 mg/100 mL.

### Stabilité et conservation

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal se conserve 24 mois au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C.

## PRÉSENTATION

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) est un gel visqueux semi-transparent présenté en système d'emballage monodose. Une seringue contient :

Ingrédient médicinal : 1 ou 2 mg de dinoprostone (PGE<sub>2</sub>) par 3 g (2,5 mL) de gel.

Ingrédients non médicinaux : silice sublimée et triacétine

Le contenu d'une seringue doit être utilisé chez une seule patiente. Jeter la seringue après l'emploi.

## PHARMACOLOGIE

La dinoprostone a interrompu la grossesse chez le hamster, la souris, la rate et le singe rhésus. On a également observé des anomalies squelettiques chez les rats dont la mère avait reçu de la dinoprostone aux 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de gestation. Cet effet n'a pas été observé dans une étude similaire effectuée avec des lapines.

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, 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, par voie intraveineuse, une dose de 30 mg/kg de dinoprostone à 2 groupes de souris, gravides et non gravides. Cette dose n'a pas été toxique pour les souris non gravides. Elle a causé la mort du fœtus chez les souris gravides.

On a injecté de la dinoprostone par voie sous-cutanée à 6 rates (2 mg/rate/j) 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 gravide. 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/j ont été jugées toxiques ou létales. Une perfusion sous-cutanée (par sonde à demeure) de 10 mg/kg/j 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.

On a injecté de la dinoprostone par voie sous-cutanée (0,25 mg/j et 0,5 mg/j) à 2 groupes de rates aux 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de gestation. Dans le groupe de 0,5 mg, le poids maternel a diminué tout comme le poids des petits et le nombre de la portée, et on a observé une augmentation du nombre de sites de résorption. Dans certains cas, les anomalies squelettiques étaient dues à un effet tératogène.

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 application vaginale de 5 mg de dinoprostone a stimulé la contractilité utérine pendant 5 heures. Une application intracervicale de 0,5 mg de dinoprostone a stimulé la contractilité utérine pendant 5 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  $1 \times 10^{-3} \text{M}$  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 pentolonium. 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 les 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/j pendant 14 jours) à des rats présentant une hypertension rénale stable, la dinoprostone est inactive. Cependant, une dose intraveineuse unique de 20 ou 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 pression 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 duodéal 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 basse que 0,8 µg/kg peut être décelée. L'administration répétée de dinoprostone dans ces conditions expérimentales entraîne une diarrhée franche.

## **Squelette**

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.

## **Diverses activités pharmacologiques 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 une certaine propriété proinflammatoire. 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 voie 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 fut 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 dinoprostone, de 0,03 – 0,1 % de la dose, après un délai de 30 à 60 minutes (comparé à 3 % et 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 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 nudes, la dinoprostone appliquée par voie topique dans un excipient d'éthanol absolu ou de diméthylacétamide a été promptement absorbé. 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.

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal (dinoprostone) à 0,5 mg, pour administration endocervicale, entraîne la maturation cervicale nécessaire au déclenchement du travail chez les patientes dont les caractéristiques du col ne sont pas favorables au déclenchement du travail. Le mode d'action n'a pas été élucidé. Toutefois, les données expérimentales chez l'humain indiquent que la PGE<sub>2</sub> stimule l'hémodynamique cervicale et entraîne la maturation du col.

La dinoprostone exerce une stimulation du myomètre de l'utérus gravide et provoque des contractions semblables aux contractions utérines au cours du travail spontané à terme.

En clinique, le traitement par le gel de PGE<sub>2</sub> à 0,5 mg avant le déclenchement du travail a été

associé à un taux de réussite de 83 %, comparativement à 58 % chez les témoins non traités. En outre, l'intervalle moyen entre le déclenchement et l'accouchement a été de 10,2 heures, par rapport à 11,6 heures chez les témoins. Il a également été associé à une réduction du taux de césarienne (28 % comparé à 34 % pour les témoins).

Lors d'une étude clinique multicentrique comparative avec placebo menée auprès de 397 patientes, la fréquence des effets secondaires notables suivants a été observée :

- 1) anomalies de la contractilité utérine (2,5 % avec le gel de PGE<sub>2</sub> vs 3,1 % avec le placebo);
- 2) variation du rythme cardiaque fœtal, intrapartum (8,4 %, pendant ou après l'administration de gel de PGE<sub>2</sub>, vs 3,6 % avec le placebo); et
- 3) vomissements et/ou diarrhée (1,5 % avec le gel PGE<sub>2</sub> vs 1 % avec le placebo). Aucun des effets secondaires signalés n'a été considéré comme un obstacle à l'application endocervicale du gel de PGE<sub>2</sub> pour obtenir la maturation cervicale au déclenchement du travail.

Tant chez l'animal de laboratoire que chez l'humain, de fortes doses de PGE<sub>2</sub> peuvent provoquer une baisse de la tension artérielle que l'on croit attribuable à l'action des prostaglandines sur la musculature lisse du système vasculaire. Des élévations temporaires de la température corporelle ont été observées. La PGE<sub>2</sub> peut aussi stimuler la musculature lisse de l'appareil digestif et causer des vomissements et/ou de la diarrhée.

Chez l'humain, la dinoprostone administrée par voie intraveineuse est distribuée et métabolisée très rapidement. Après 90 secondes, il ne reste dans le sang qu'environ 3,2 % de la dose administrée sous forme inchangée. Toutefois, des métabolites de la dinoprostone ont été retrouvés dans le sang et l'urine. L'activité pharmacologique des métabolites est plus faible que celle de la molécule mère. Cependant, la concentration plasmatique est utile pour déterminer le taux d'absorption du médicament. Le métabolite 11-désoxy-13,14-dihydro-15-céto-13-11β-16-cyclo de la PGE<sub>2</sub>, ou bicyclo PGEM, a été étudié chez les patientes nécessitant une maturation cervicale par la dinoprostone avant le déclenchement du travail, de même que chez les témoins. On a noté une augmentation de 18 % des concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM chez les patientes qui n'avaient pas répondu à la dinoprostone par rapport aux témoins. Chez les patientes qui avaient répondu à la dinoprostone, les concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM étaient supérieures de 80 % à celles des témoins. Chez les patientes ayant répondu à la dinoprostone, les concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM étaient supérieures de 140 % à celles des patientes n'ayant pas répondu au traitement. La PGE<sub>2</sub> se lie à l'albumine plasmatique dans une proportion de 73 %, d'après la dialyse à l'équilibre.

La PGE<sub>2</sub> est rapidement métabolisée dans les poumons, les reins, la rate et le foie. Un seul passage d'une injection de PGE<sub>2</sub> administrée dans le système circulatoire convertit 90 % de la PGE<sub>2</sub> en métabolites.

L'élimination de la dinoprostone à partir de la circulation périphérique est rapide - demi-vie de moins de 1 minute. Chez l'être humain, 3 métabolites ont été décelés dans le plasma et 8 dans l'urine.

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de PGE<sub>2</sub> marquée, 50 % de la radioactivité injectée a été récupérée dans l'urine en 2 heures et 67 %, après 12 heures.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Voici un sommaire des DL<sub>50</sub> mesurées après l'administration d'une seule dose de dinoprostone :

<b><u>ANIMAL</u></b>	<b><u>VOIE</u></b>	<b><u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u></b>	<b>AUTRE</b>
Souris	i.v	158	-
Souris	orale	500	-
Rat	i.v.	45	-
Rat	orale	513	-
Souris	i.v.		Pas toxique à 30 mg/kg; a causé la mort fœtale
Singe	Dans le myomètre		1,25 mg; nécrose de coagulation légère à sévère

### **Toxicité subaiguë**

On a administré de la dinoprostone à des rats, à des lapins et à des chiens, en ayant recours à différentes posologies et voies d'administration. Les rats ont toléré : 7,5 µg/kg/min, administrés par voie intraveineuse sur 2 heures, chaque jour, pendant 5 jours; 5 mg/kg/j administrés par voie orale pendant 5 jours et jusqu'à 18 mg/kg/j administrés par voie sous-cutanée pendant 5 jours. Ils ont toléré 1,4 mg de dinoprostone sous forme de suppositoires intravaginal pendant 6 jours. Cette forme posologique n'était pas irritante. Toutefois, une dose de 5,7 mg s'est révélée létale pour 2 des 10 rats. L'administration de 1 mg/j de dinoprostone pendant 5 jours n'a pas été irritante.

Les lapins ont toléré la dinoprostone dans un gel de triacétine administré par voie intravaginale pendant 7 jours sans irritation. Une toxicité clinique, incluant diarrhée et mortalité, a été observée aux fortes doses de 8,10 et de 10,80 mg/kg.

Les chiens ont toléré la dinoprostone pendant 5 jours : 5 mg/kg/j, par voie orale ou 7,5 µg/kg pendant 2 heures par jour, par voie intraveineuse.



## **Toxicité chronique**

Administration continue de dinoprostone chez le rat, le chien et le singe.

Voie intraveineuse, chez le rat : dose de 0,3 mg/kg/j pendant 10 jours. Deux des 12 rats ont succombé les 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les 10 autres rats.

Dans une autre étude menée chez le rat, 1,5 mg/kg de dinoprostone a été administré par voie intraveineuse pendant 2 semaines; la dinoprostone a été jugée non toxique. La dinoprostone a été administrée à des rats par voie orale pendant 14 jours. La dose maximum tolérée était de 100 mg/kg/j.

La dose de 320 mg/kg/j s'est révélée toxique et létale. On a observé de la diarrhée, une perte de poids et une augmentation du poids de l'estomac. On a noté des augmentations, reliées à la dose, de la surface totale et de la surface des muqueuses non glandulaire, fundique et pylorique. La hauteur et le volume des muqueuses fundique et pylorique étaient considérablement augmentées à toutes les doses (10-320 mg/kg/j). Les variations de l'estomac non glandulaire étaient inconstantes et moins graves; leur fréquence étant plus élevée chez les rates.

La dinoprostone a été administrée par voie topique sur la peau abrasée et non abrasée de rats, pendant 21 jours. Elle n'a pas irrité la peau normale. Elle n'a pas ralenti la cicatrisation de la peau abrasée. Aucun signe de toxicité générale n'a été observé.

L'administration sous-cutanée de 2 à 12,5 mg/kg/j de dinoprostone à des rats, pendant 1 mois, n'a entraîné aucun changement grave pouvant être associé au médicament.

Des doses de 10 à 100 mg/kg/j de dinoprostone ont été administrées à des rats, par voie orale, pendant 3 mois. On a observé des selles molles chez les rats ayant reçu la dose de 10 mg/kg/j et de la diarrhée chez ceux ayant reçu 100 mg/kg/j. Une augmentation du poids de l'estomac a été signalée à toutes les doses, mais l'effet était réversible dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Quatre des 30 rats mâles ayant reçu 100 mg/kg sont morts d'urémie, que l'on croit avoir été causée par une obstruction de l'appareil urinaire. Ces rats avaient une cystite nécro-hémorragique sévère, une prostatite aiguë et une hydronéphrose. On a noté également une jonction glandulaire squameuse acanthosique et un épaissement de l'épithélium glandulaire muqueux de l'estomac reliés à la dose. Dans cette étude, la dose maximale de dinoprostone tolérée par les rats Fisher 344 était de 30 mg/kg.

L'administration intraveineuse de 0,03 mg/kg/j de dinoprostone ne s'est pas révélée toxique chez le chien.

Des doses orales de 0,2 à 60 mg/kg/j de dinoprostone ont été administrées à des chiens pendant 1 à 3 jours. Après une période de 12 jours sans médicament, des doses de 6 et de 20 mg/kg/j ont été administrées à 2 groupes. La dose maximale tolérée se situait entre 6 et 20 mg/kg/j. À l'occasion, la dose de 6 mg/kg/j a causé des vomissements et des selles molles, mais elle a été généralement

bien tolérée, tant en administration ponctuelle que continue. La dose de 20 mg/kg/j était mal tolérée, sans être létale. La dose de 60 mg/kg/j se situait au-delà du maximum toléré. On a observé les effets suivants avec la dose de 20 mg/kg/j et plus : épisodes répétés de vomissements, diarrhée, perte de poids, perte d'électrolytes sériques et urinaires, déshydratation, pouls diminué, activité diminuée, dépression de la fonction du SNC, sclérotique injectée, larmes et pyalisme. Pour toutes les posologies, on a observé un épaissement des muqueuses fundique et pylorique d'apparence pavimenteuse et une augmentation de la mucosité gastrique.

La dinoprostone a été administrée à des singes pendant 2 semaines, par perfusion intraveineuse continue au taux de 1,5 mg/kg/j et ne s'est pas révélée toxique.

Des doses de 0,25 à 1 mg/kg/j de dinoprostone ont été administrées par voie intramusculaire à des singes pendant 32-33 jours. Aucun signe de toxicité n'a été observé.

### **Pouvoir carcinogène**

Des études sur le pouvoir carcinogène ou l'absence de pouvoir carcinogène n'ont pas été effectuées pour la dinoprostone. Étant donné que la dinoprostone est proposée pour l'administration à court terme, ce genre d'études d'innocuité chez l'animal n'a pas été jugé pertinent.

### **Pouvoir mutagène**

#### **Test Salmonella/microsome (Épreuve de Ames)**

Des doses de dinoprostone de 250 à 2 000 µg/boîte ont permis d'évaluer la mutagénicité bactérienne par le test Salmonella/microsome à l'aide des souches expérimentales les plus sensibles (TA98, TA100, TA1537, TA1538 et TA1535). Les résultats n'ont révélé aucun signe de mutagénicité bactérienne à n'importe quelle dose, avec ou sans un système in vitro d'activation métabolique.

### **Atteinte de l'ADN/Technique d'élution alcaline**

Des cellules fibroblastiques de poumon de hamster chinois (V-79) ont été exposées à plusieurs concentrations (0,3-3,0 millimoles) de dinoprostone directement et en présence d'un système métabolique de foie de rat. On n'a observé aucune atteinte de l'ADN aux concentrations utilisées. Des analyses similaires de plusieurs agents procarcinogènes et carcinogènes ont considérablement endommagé l'ADN. Ces résultats suggèrent qu'il est fort probable que la dinoprostone ne serait pas carcinogène dans les dosages biologiques courants.

### **Test du pouvoir mutagène**

Des groupes de 5 rats mâles ont reçu, par voie intrapéritonéale, des doses de 20, de 200, de 500 ou de 2000 µg/kg (la moitié de la dose a été administrée à 0 et 24 heures). Des groupes similaires ont reçu, à titre de contrôle, le véhicule ou 40 mg/kg de cyclophosphamide. Trente heures après la première dose, les rats ont été sacrifiés, la moelle a été prélevée et préparée pour l'examen, et les érythrocytes polychromatophiles ont été examinés à la recherche de micronoyaux. La dinoprostone n'a pas significativement augmenté la fréquence d'érythrocytes polychromatophiles micronucléés au-dessus de celle du groupe témoin : les résultats du groupe du cyclophosphamide ont été positifs. Ainsi, en vertu des conditions de cette étude, la dinoprostone n'a pas agi comme agent clastogène ou mutagène chromosomique.

### **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.

### **Reproduction et tératologie**

#### **Étude périnatale chez le rat**

L'injection sous-cutanée de 0,1 mg/kg de poids corporel de dinoprostone à des rats âgés de 1 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 leur 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 0,5 mg de dinoprostone par animal (environ 1,7 et 3,3 mg/kg/j) 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 la gestation.

L'administration de dinoprostone n'a provoqué aucune anomalie reproductrice, viscérale ou squelettique.

### **Étude tératologique chez le lapin (Segment II)**

Des lapines ont reçu par voie sous-cutanée, du 9<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, de la dinoprostone préalablement mélangée à de l'éthanol absolu et à une solution saline à 0,9 % à raison de zéro (0), de 0,75 et de 1,5 mg/kg/j. On n'a observé aucun signe d'effet tératogène avec cette voie d'administration et la posologie de 1,5 mg/kg ou moins.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Silva-Cruz A, Godinho F, Pinto JM *et al.* Prostaglandin E<sub>2</sub> gel compared to oxytocin for medically indicated labour induction at term: a controlled clinical trial. *Pharmacotherapeutica* 1988;5(4):228-32.
2. Gihwala N, Moodley J, Hansen J *et al.* Prostaglandin E<sub>2</sub> vaginal gel - a new formulation for the induction of labour. *S Afr Med J* 1987;72:615-17.
3. Graves GR, Baskett TF, Tray JH, Luther ER. The effect of vaginal administration of various doses of PGE<sub>2</sub> gel on cervical ripening and induction of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:178-81.
4. Dommissie J, Wild JM. Assessment of a new prostaglandin E<sub>2</sub> gel in labour induction. *S Afr Med J* 1987;71;506-7.
5. 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.
6. Cusick W. *et al.* Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy After Intracervical Dinoprostone for Cervical Ripening. *Journal of Reproductive Medicine* 2005; 50(3): 225-228.
7. Polvani MF, Diani AR. Adverse Events on Dinoprostones. Memo to Core Data Sheet Committee. July 30, 2001.
8. 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.
9. 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 gel vaginal Gel vaginal de 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> en gel vaginal pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> en gel vaginal. 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 E<sub>2</sub> en gel vaginal 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 E<sub>2</sub> en gel vaginal 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 E<sub>2</sub> en gel vaginal ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si les agents ocytotiques sont généralement contre-indiqués ou s'il faut éviter des contractions utérines prolongées;
- si les membranes amniotiques sont rompues ou en présence de chorioamnionite (inflammation des membranes fœtales);
- si vous avez eu des saignements vaginaux inexplicables pendant la grossesse;
- si vous ne pouvez donner naissance par voie vaginale;
- si vous êtes allergique aux prostaglandines ou à tout autre ingrédient de PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal;
- 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 E<sub>2</sub> en gel vaginal ne doit pas être administré avec d'autres agents ocytotiques.

##### L'ingrédient médicamenteux :

Dinoprostone

##### Les ingrédients non médicamenteux importants :

Silice colloïdale et triacétine

##### La présentation :

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal est un gel visqueux semi-transparent présenté en seringue préremplie. Une seringue contient 1 ou 2 mg de dinoprostone par 2,5 mL de gel.

##### Une seringue contient :

1,0 mg de dinoprostone (PGE<sub>2</sub>) par 3 g (2,5 mL) de gel  
2,0 mg de dinoprostone (PGE<sub>2</sub>) par 3 g (2,5 mL) de gel

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal peut causer une rupture utérine et/ou une lacération cervicale (déchirement) et une embolie amniotique.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal 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 E<sub>2</sub> en gel vaginal, informez votre médecin 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 :

Une dose initiale de 1 mg vous sera administrée par voie vaginale. Vous pourriez recevoir une seconde dose de 1 ou de 2 mg de PROSTIN<sup>MD</sup> E<sub>2</sub> en gel vaginal selon la réponse à la dose initiale.

Vous devez rester en position couchée sur le côté ou sur le dos pendant 30 minutes après l'administration, pour réduire au minimum l'écoulement du gel.

**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**

- Effets secondaires possibles pour la mère : fortes contractions utérines, échec du déclenchement du travail, absence de progression du travail, diarrhée, nausée, vomissements, fièvre, réactions allergiques graves (réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde), douleur au dos, rupture utérine, contractions utérines anormales, sensation de chaleur au vagin, arrêt cardiaque.
- Effets secondaires possibles pour le bébé : fréquence cardiaque anormale, souffrance, bébé mort-né.
- Effets secondaires graves signalés lors de l'emploi de **PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal** : présence de caillots dans les vaisseaux sanguins partout dans le corps (coagulation intravasculaire disséminée).

**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		T
	Syndrome de souffrance fœtale		T
	Augmentation des contractions utérines		T

En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de **PROSTIN E<sub>2</sub> en gel vaginal**, veuillez communiquer avec

votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °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](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 MedEffect<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>.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 13 septembre 2012