

MONOGRAPHIE

HEMABATE^{MD} SOLUTION STÉRILE

(trométhamine de carboprost injectable, USP)

250 µg/mL

Prostaglandine

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

Date de révision :
21 février 2014

N° de contrôle : 170114

M.D. de Pfizer Enterprises SARL
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2014

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
STABILITÉ ET CONSERVATION	11
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	19

HEMABATE^{MD} SOLUTION STÉRILE
(trométhamine de carboprost injectable, USP)
250 µg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Injection intramusculaire	250 µg/mL	Alcool benzylique <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste des ingrédients.</i> <i>Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) est indiqué pour le traitement de :

- L'hémorragie du postpartum due à une atonie utérine qui ne réagit pas favorablement aux méthodes thérapeutiques habituelles.

Ces méthodes comprennent l'administration intraveineuse d'oxytocine, des manipulations telles que le massage de l'utérus et, en l'absence de contre-indication, l'injection intramusculaire de dérivés de l'ergot de seigle. Des études ont montré que, dans de tels cas, l'administration d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE aboutit à une maîtrise satisfaisante de l'hémorragie, bien qu'on ne sache pas avec certitude si ce résultat est dû en partie à l'effet de l'injection ou à celui d'agents ocytotiques administrés antérieurement. Dans une grande proportion de cas, HEMABATE SOLUTION STÉRILE, administré de cette façon, permet de réprimer l'hémorragie qui met en jeu la vie de la patiente et d'éviter une intervention chirurgicale d'urgence.

CONTRE-INDICATIONS

1. Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation (trométhamine de carboprost, chlorure de sodium, alcool benzylique)
2. Affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique évolutive avérée
3. Pelvipéritonite aiguë

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost), comme d'autres ocytociques puissants, ne doit être administré qu'aux doses recommandées et par du personnel médical dûment qualifié œuvrant dans un hôpital pourvu d'une unité de soins intensifs et d'installations permettant la réalisation de chirurgies d'urgence.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE ne doit pas être utilisé pour déclencher le travail.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*).

HEMABATE SOLUTION STÉRILE n'est pas indiqué chez les enfants. Ce produit contient de l'alcool benzylique, une substance dont l'administration a été associée à des cas de « syndrome de halètement » mortel chez des prématurés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, enfants*).

Système cardiovasculaire

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'hypotension ou d'hypertension artérielle, ou d'affections cardiovasculaires.

Dans de rares cas, on a signalé un collapsus cardiovasculaire lors de l'utilisation de certaines prostaglandines, ce dont il faut tenir compte pendant l'administration d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE.

Neuf patientes sur 248 (4 %) qui ont été traitées pour une hémorragie du postpartum ont présenté une augmentation de la tension artérielle, rapportée à titre d'effet indésirable. L'ampleur de l'hypertension artérielle était modérée, et on ignore si cet état était dû directement à HEMABATE SOLUTION STÉRILE ou à un retour à un état d'hypertension gestationnelle après correction du choc hypovolémique. Quoiqu'il en soit, les cas signalés n'ont pas exigé de traitement antihypertensif spécifique.

Dans un essai de pharmacovigilance ayant porté sur 333 cas d'hémorragie du postpartum, les investigateurs ont considéré que 17 cas (5 %) d'hypertension artérielle étaient liés au médicament.

Système endocrinien et métabolisme

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes ayant des antécédents de diabète.

Hématologie

En général, les prostaglandines affectent l'agrégation plaquettaire par effet d'inhibition. L'expérience clinique de l'effet d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE sur les facteurs de la coagulation chez l'être humain est limitée. Du fait du manque de données sur cette question, il est recommandé de surveiller les paramètres de la coagulation.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'anémie.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'affection hépatique ou d'ictère.

Système immunitaire

On a établi que la chorio-amnionite était un facteur de complication contribuant à l'atonie et à l'hémorragie utérines chez 8 patientes sur 115, dont 3 n'ont pas réagi favorablement à HEMABATE SOLUTION STÉRILE. Cette complication survenant au cours du travail peut avoir un effet inhibiteur sur la réaction de l'utérus à HEMABATE SOLUTION STÉRILE similaire à celui qui a été signalé pour d'autres ocytotiques.

Appareil locomoteur

Des études sur l'animal, ayant duré plusieurs semaines et ayant porté sur de fortes doses du produit, ont montré que les prostaglandines E et F peuvent engendrer une prolifération osseuse. On a observé également cet effet chez des nouveau-nés ayant été longuement traités par la prostaglandine E₁. On ne dispose pas de données permettant d'établir que l'administration de courte durée d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) peut entraîner cet effet.

Système nerveux

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'épilepsie.

Fonction visuelle

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents de glaucome ou de pression intraoculaire élevée.

Fonction rénale

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents de néphropathie.

Appareil respiratoire

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'asthme.

Des cas de bronchoconstriction ont été rapportés après l'exposition à HEMABATE SOLUTION STÉRILE, mais cet effet n'est que rarement important sur le plan clinique, sauf chez les patientes asthmatiques.

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes et œdème angioneurotique) ont été signalées chez des patientes traitées par HEMABATE SOLUTION STÉRILE depuis la commercialisation du médicament (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament*).

Fonction sexuelle et reproduction

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être utilisé avec prudence chez les patientes ayant déjà subi une intervention chirurgicale à l'utérus.

Autre

L'administration d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE est associée à une pyrexie transitoire qui peut être due à un effet sur la thermorégulation hypothalamique. De la fièvre a été signalée chez 8 patientes sur 115 (7 %) qui ont été traitées par ce médicament lors d'un essai sans insu portant sur l'hémorragie du postpartum due à une atonie utérine qui n'avait pas réagi favorablement au traitement non chirurgical traditionnel (massage du fond utérin, administration intraveineuse d'oxytocine et/ou administration intramusculaire de méthylergonovine).

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction; toute dose de carboprost qui entraîne une augmentation de la tonicité utérine peut entraîner un risque pour l'embryon ou le fœtus. HEMABATE SOLUTION STÉRILE est indiqué dans la période qui suit l'accouchement, mais non durant la grossesse.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE contient de l'alcool benzylique, une substance qui peut pénétrer le placenta.

Femmes qui allaitent : On n'a pas effectué d'étude de pharmacocinétique humaine en ce qui concerne l'excrétion d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE dans le lait maternel. Toutefois, si l'on se fie aux taux d'élimination plasmatique du produit, il est recommandé de ne pas allaiter pendant au moins 6 heures après l'administration du médicament.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE n'ont pas été établies chez les enfants. HEMABATE SOLUTION STÉRILE n'est pas indiqué chez les enfants.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » chez des enfants. Les manifestations de ce syndrome comprennent l'acidose métabolique, la détresse respiratoire, la respiration haletante, le dysfonctionnement du système nerveux central, les convulsions, les hémorragies intracrâniennes, l'hypotonie, le collapsus cardiovasculaire et la mort.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) sont généralement transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont liées à son effet sur la contractilité du muscle lisse.

Parmi les sujets qui ont participé aux études cliniques, les deux tiers (66 %) ont présenté des vomissements et de la diarrhée, le tiers (33 %) a eu des nausées, le huitième (12 %) a présenté une hausse de plus de 1,1 °C de la température, et une personne sur 14 (7 %) a eu des rougeurs.

Un traitement préalable ou concomitant par des antiémétiques et des antidiarrhéiques permet de réduire considérablement l'incidence sinon très élevée d'effets indésirables de nature digestive communs à l'ensemble des prostaglandines. Leur utilisation doit être considérée comme une partie intégrante de la prise en charge des patientes.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Le tableau ci-après comporte la liste des effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, classés en fonction du système, de l'appareil ou de l'organe touché, ainsi que de la fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Système, appareil ou organe	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100)	Fréquence inconnue
Cœur			Tachycardie	
Oreille et labyrinthe			Acouphène Vertige	
Œil			Douleur oculaire Vision floue	
Appareil digestif	Diarrhée [†] Vomissements [†] Nausées [†]		Hématémèse Douleur épigastrique Sécheresse buccale	Gastralgie
Organisme dans son ensemble et point d'administration	Gêne rétrosternale	Frissons Tremblements	Oppression thoracique Douleur au point d'injection	
Infections et infestations		Endométrite [†]	Choc septique Infection urinaire	
Examens	Augmentation de la température corporelle			
Appareil locomoteur et tissu conjonctif			Dorsalgie Myalgie Torticolis	
Système nerveux		Céphalée [†]	Syncope vasovagale Présyncope	

			Léthargie Dystonie Paresthésie Dysgueusie Étourdissements [†] Somnolence	
Santé mentale			Trouble du sommeil	
Appareil reproducteur et seins		Rétention d'annexes embryonnaires Hémorragie utérine	Rupture utérine Perforation de l'utérus Douleur pelvienne [†] Sensibilité des seins	
Appareil respiratoire, thorax et médiastin		Toux	Détresse respiratoire Hyperventilation [†] Dyspnée Asthme Respiration sifflante Hoquet	
Peau et tissus sous-cutanés			Diaphorèse Transpiration	
Vaisseaux sanguins		Rougeur Bouffées de chaleur	Hypertension	

[†] Manifestations survenues chez des patientes ayant reçu HEMABATE SOLUTION STÉRILE par voie intramusculaire ou intra-amniotique. Les autres manifestations touchaient des patientes ayant reçu le médicament par voie intramusculaire. L'innocuité de l'administration du produit par les voies intramyométriale et intraveineuse n'a pas encore été complètement établie.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patientes qui ont reçu HEMABATE SOLUTION STÉRILE après son homologation.

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité (p. ex., réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, œdème angioneurotique; *voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles endocriniens : crise thyrotoxisque.

Troubles psychiatriques : anxiété, nervosité.

Troubles du système nerveux : syncope.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : serrement de la gorge, sensation de suffocation, épistaxis, sécheresse de la gorge, bronchospasme, œdème pharyngien, œdème pulmonaire.

Troubles digestifs : haut-le-cœur.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : crampes aux jambes, blépharospasme.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : sacculaton utérine.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, soif excessive, asthénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'est pas conseillé d'administrer d'autres ocytociques en même temps qu'HEMABATE SOLUTION STÉRILE. Toutefois, 578 (92 %) patientes sur 628 qui ont été traitées par HEMABATE SOLUTION STÉRILE avaient reçu auparavant des ocytociques tels que l'oxytocine et le maléate d'ergométrine (ergonovine). Il faut tenir compte du fait qu'HEMABATE SOLUTION STÉRILE peut accentuer l'activité de ces agents ocytociques.

Effets du médicament sur le style de vie

L'effet d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

HEMABATE SOLUTION STÉRILE ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Avant de procéder à l'administration d'un produit par voie parentérale, il faut, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, inspecter le produit pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur.

Posologie recommandée et réglage posologique

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) doit être administré par injection intramusculaire profonde. Au départ, on administre une dose de 250 µg (1 mL, soit tout le contenu d'une ampoule) d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE.

Dans les essais cliniques, on a obtenu un résultat satisfaisant dans 80 % des cas avec une dose ≤ 250 µg et dans 95 %, avec une dose ≤ 500 µg. Dans certains cas, plusieurs administrations d'une dose de 250 µg à intervalles de 15 à 90 minutes ont permis d'obtenir un bon résultat. La nécessité d'injections supplémentaires et l'intervalle entre leur administration ne peuvent être déterminés que par le médecin en fonction de l'état de la patiente. La dose totale d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE ne doit pas dépasser 2 mg (8 doses).

SURDOSAGE

Le surdosage d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) devrait entraîner l'accentuation des effets indésirables connus, tels que les nausées, les vomissements et la diarrhée. On peut assister également à une hausse de la tension artérielle et de la température corporelle. En cas de vomissements et de diarrhée importante, il faut instaurer un traitement symptomatique, en particulier une réhydratation.

Bien qu'il existe des antagonistes des prostaglandines, on ne possède pas d'expérience jusqu'à présent pour ce qui est de leur emploi dans les cas de surdosage. Par conséquent, il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost), administré par voie intramusculaire pendant la période qui suit immédiatement l'accouchement, stimule les contractions du myomètre. L'action des contractions pendant le postpartum consiste à assurer une hémostase efficace à la hauteur du site d'implantation du placenta. Le mode d'action de ces contractions n'est pas connu.

Pharmacodynamie

L'atonie utérine est la principale cause d'hémorragie du postpartum. Une expérience clinique poussée des prostaglandines, obtenue au cours d'essais d'induction du travail et d'interruption de la grossesse, a permis d'établir que ces molécules sont des agents utérotoniques efficaces. Il semble que les prostaglandines jouent un rôle dans les mécanismes de l'hémostase du postpartum du fait de leurs propriétés pharmacodynamiques sur la stimulation du myomètre, sur la vasomotricité et sur la fonction plaquettaire. Il a été démontré que le trométhamine de carboprost, un analogue méthylé de la PGF_{2α}, est un agent utérotonique plus puissant et d'une durée d'action plus longue que la molécule mère.

Le trométhamine de carboprost stimule également le muscle lisse du tube digestif chez l'être humain. Cette action pourrait être à l'origine des vomissements et/ou de la diarrhée fréquemment associés à l'administration de trométhamine de carboprost. Chez les animaux de laboratoire comme chez l'être humain, le trométhamine de carboprost peut augmenter la température corporelle. Aux doses thérapeutiques, on observe une élévation transitoire de la température chez certaines patientes.

Chez les animaux de laboratoire et chez l'être humain, des doses élevées de trométhamine de carboprost peuvent augmenter la tension artérielle, probablement par le biais d'une contraction du muscle lisse de la paroi vasculaire. Cet effet ne s'est pas révélé important du point de vue clinique aux doses utilisées pour mettre fin à une grossesse. Chez certaines patientes, le trométhamine de carboprost peut provoquer une bronchoconstriction transitoire.

Pharmacocinétique

Cinq femmes ayant eu un accouchement vaginal spontané (à terme) ont été traitées immédiatement après l'accouchement par une injection unique par voie intramusculaire de 250 µg de trométhamine de carboprost. Elles ont subi des prélèvements de sang périphérique à divers moments au cours des 4 heures qui ont suivi le traitement, et on a déterminé les taux plasmatiques de trométhamine de carboprost par dosage radio-immunologique. La plus forte concentration plasmatique de trométhamine de carboprost a été observée après 15 minutes chez 2 patientes (3009 et 2916 picogrammes/mL), après 30 minutes chez 2 autres (3097 et 2792 picogrammes/mL) et après 60 minutes chez la dernière (2718 picogrammes/mL).

STABILITÉ ET CONSERVATION

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Trométhamine de carboprost : 332 µg (équivalent à 250 µg de carboprost); alcool benzylique : 9,45 mg par mL; chlorure de sodium : 9 mg; trométhamine : 83 µg; eau pour injection. Au besoin, on peut ajuster le pH avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost) est offert sous forme d'ampoules de 1 mL (250 µg/mL), en boîtes de 10 ampoules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : trométhamine de carboprost injectable, USP

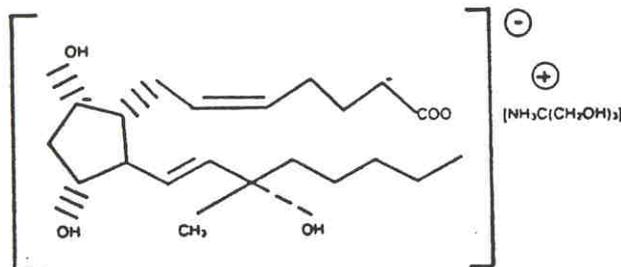
Dénomination chimique :

- Sel de trométhamine de la (15*S*)-15-méthylprostaglandine $F_{2\alpha}$
- Composé de l'acide 7-[3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[(3*S*)-3-hydroxy-3-méthyl-*trans*-1-octén-1-yl]-[1 α -cyclopentyl]-*cis*-hept-5-énoïque avec le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol
- Sel de trométhamine de l'acide (5*Z*,9 α ,11 α ,13*E*,15*S*)-9,11,15-trihydroxy-15-méthylprosta-5,13-diénoïque
- (15*S*)-15-méthyl $PGF_{2\alpha}$ -THAM

Formule moléculaire : $C_{25}H_{47}O_8N$

Masse moléculaire : 489,64

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le trométhamine de carboprost est une poudre cristalline blanche ou légèrement blanchâtre. Son point de fusion est en général compris entre 95 et 105 °C, en fonction de la vitesse de chauffage. Il se dissout facilement dans l'eau à la température ambiante à des concentrations dépassant 75 mg/mL.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le carboprost est un composé synthétique comprenant une modification structurale dont on a montré qu'elle bloque l'étape initiale de sa dégradation métabolique et qu'elle modifie en conséquence son activité biologique. Ce composé a interrompu la grossesse chez la femelle du hamster et du singe, a accéléré le transport de l'ovule dans les trompes de Fallope de la lapine et a augmenté le tonus du muscle longitudinal de la trompe de Fallope de la femme in vitro. Le carboprost a exercé une action stimulante sur l'utérus 10 fois plus puissante que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ lorsqu'il était administré par voie intraveineuse ou intramusculaire et s'est également révélé actif en application vaginale. En général, la dose minimale efficace de carboprost était plus faible et d'une durée d'action plus longue que celle de la

prostaglandine $F_{2\alpha}$. In vitro, l'affinité de liaison du carboprost sur une préparation de myomètre humain ou sur une fraction de particules lutéales bovines était plus faible que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Chez le chien anesthésié, l'administration intramusculaire ou intraveineuse de carboprost a entraîné une hausse plus importante et plus prolongée de la pression artérielle pulmonaire que celle due à la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Par ailleurs, l'administration intramusculaire de carboprost a causé une augmentation plus prolongée de la résistance vasculaire pulmonaire et a provoqué une plus forte chute initiale de la pression artérielle systémique en oxygène et du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation plus importante de la résistance vasculaire systémique. On a également montré que le carboprost a une action plus puissante que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ au chapitre de la modification de la tension artérielle relative chez le rat anesthésié traité par le pentolinium.

Le carboprost, aux doses de 30 ou de 60 μg , a diminué la température corporelle chez le singe rhésus de 0,5 ou de 1,5 $^{\circ}\text{C}$, respectivement, pendant 4 ou 5 heures.

Le carboprost a stimulé l'agrégation plaquettaire in vitro, a inhibé les sécrétions gastriques chez le chien et n'a eu aucune action analgésique chez le rat (mesurée par la méthode de la plaque chauffante).

Comportement pharmacocinétique chez l'animal

Après l'administration unique par voie intraveineuse de 200 μg de carboprost à 2 singes rhésus, la demi-vie initiale d'élimination plasmatique était d'environ 1 minute, contre 20 à 30 secondes pour la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Toutefois, après 3 minutes, le taux d'élimination plasmatique a diminué notablement, si bien qu'on a enregistré un taux plasmatique significatif de l'ordre de 16 à 19 ng/mL 30 minutes après l'administration. À l'opposé, les taux plasmatiques de prostaglandine $F_{2\alpha}$ sont revenus à leur niveau de départ 5 minutes après l'administration. La perfusion intraveineuse de carboprost à un débit de 1 $\mu\text{g/minute}$ pendant 30 minutes a entraîné une augmentation du taux plasmatique à 4,2 ng/mL . Des taux décelables (2 ng/mL) étaient encore présents 90 minutes après l'arrêt de la perfusion, alors que pour la prostaglandine $F_{2\alpha}$, les concentrations sont revenues à leur niveau de départ dans les 5 minutes suivant l'arrêt de la perfusion. Chez le singe rhésus, une injection intramusculaire unique de 20 à 130 μg de carboprost a produit des pics plasmatiques de 0,4 à 5 ng/mL au bout de 30 à 60 minutes; les taux sont revenus à leur valeur de départ entre 6 et 8 heures après l'injection. Ces concentrations plasmatiques étaient comparables à celles obtenues par perfusion continue pendant 30 minutes de carboprost à un débit de 1 $\mu\text{g/minute}$ et indiquent qu'il existe une capture rapide au point d'injection, ainsi qu'une distribution rapide du médicament. On a injecté le médicament à des guenons pendant la phase folliculaire et la phase lutéale du cycle menstruel sans observer de différence significative des taux plasmatiques de carboprost. L'injection concomitante d'épinéphrine n'a pas affecté le taux d'absorption au point d'injection.

Chez la guenon rhésus, l'absorption du carboprost à partir du vagin était plus lente que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Le pic des concentrations sanguines n'était que de 0,016 % de la dose administrée, et seulement 12 % de cette dose étaient excrétés dans l'urine au bout de 22,5 heures.

L'excrétion urinaire représente la principale voie d'élimination du carboprost chez le singe. L'excrétion urinaire des métabolites est rapide et presque complète 24 heures après l'administration sous-cutanée ou intramusculaire chez le singe cynomolgus, la majeure partie de la dose étant excrétée dans les 5 à 10 premières heures.

Après l'administration intramusculaire de ^3H -carboprost chez le rat, 64 % de la dose étaient excrétés dans l'urine, la majeure partie l'étant dans les 24 heures suivant l'administration. On a retrouvé moins de 0,2 %

de la dose au bout de 72 heures et on a observé le même modèle d'excrétion et de dose résiduelle après l'administration intraveineuse.

Comportement pharmacocinétique chez l'être humain

Des échantillons sanguins ont été prélevés chez une femme en bonne santé de 0 à 5 minutes et de 5 à 15 minutes après l'administration intraveineuse de carboprost radiomarqué afin de doser la molécule d'origine. Sur la radioactivité totale mesurée sur les premiers échantillons, une proportion de 80 % était due au carboprost intact. Dans les échantillons prélevés de 5 à 15 minutes après l'administration, 30 % de cette radioactivité était due à la molécule intacte, ce qui indique que le carboprost reste dans la circulation périphérique beaucoup plus longtemps que la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Lorsque le carboprost a été administré à des femmes enceintes (au cours du deuxième trimestre) par perfusion continue de 6 heures à un débit de 2,5 µg/minute, les taux plasmatiques de la molécule intacte sont passés de 1,1 à 1,3 ng/mL après 1 à 2 heures, puis sont demeurés constants pendant le reste de la perfusion. Lorsqu'on a augmenté le débit de la perfusion à 5 µg/mL, les taux plasmatiques se sont élevés de manière continue jusqu'à l'arrêt de la perfusion. Après la perfusion, les taux plasmatiques ont diminué, et la demi-vie s'est chiffrée à environ 30 à 45 minutes.

On a obtenu des pics plasmatiques de 1 à 1,6 ng/mL de 20 à 30 minutes après une injection intramusculaire unique de 100 à 400 µg de carboprost à des femmes enceintes. Les taux plasmatiques sont progressivement tombés à 0,2 à 0,4 ng/mL 3 heures après l'administration. Lorsque le carboprost (250 µg) a été injecté par voie intramusculaire toutes les 2 heures à des femmes enceintes, les taux plasmatiques de carboprost avant l'injection se sont stabilisés après la quatrième injection à 1,2 ng/mL, c'est-à-dire une concentration semblable à celle qu'on observe après une perfusion intraveineuse de 2,5 µg/minute (300 µg toutes les 2 heures). Les données indiquent que l'administration par voie intramusculaire de doses totales comparables produit un taux plasmatique minimal, similaire à celui qu'on obtient par suite de la perfusion intraveineuse.

On dispose également de données limitées sur la distribution du carboprost après l'administration par d'autres voies. Le carboprost marqué au tritium (2,5 mg), administré par voie intra-amniotique chez des femmes en train d'avorter au deuxième trimestre de la grossesse, a disparu du liquide amniotique avec une demi-vie de 27 à 31 heures, c'est-à-dire environ 2 fois plus élevée que celle de la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Le taux d'élimination de l'ensemble de la radioactivité du liquide amniotique était similaire pour le carboprost et la prostaglandine $F_{2\alpha}$, ce qui indique une biotransformation moins rapide de l'analogue synthétique. L'excrétion urinaire était de 6 à 30 % de la dose administrée.

On a trouvé une quantité importante de la molécule mère et des quantités moindres de métabolites (total de 0,4 à 2,9 µg/g de tissu) dans les poumons, le foie et les reins du fœtus.

L'excrétion urinaire constitue la principale voie d'élimination du carboprost chez l'être humain. L'excrétion urinaire des métabolites est rapide et a lieu pratiquement dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse ou sous-cutanée chez la femme. Une proportion d'environ 80 % de la dose est excrétée au cours des premières 5 à 10 heures, et un surplus de 5 % de la dose est excrété dans les 20 heures qui suivent. Après l'administration sous-cutanée chez la femme, la quantité et le taux d'excrétion urinaire des métabolites du carboprost et de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ sont très semblables.

On a identifié 3 métabolites du carboprost dans l'urine de l'être humain (et du singe). Ces molécules représentent environ 75 % des métabolites urinaires. Environ 1 % de la molécule originale est excrété telle quelle. Parmi le reste des métabolites C non identifiés, qui sont nombreux et présents en très faibles quantités, on trouve certains composés plus polaires que la molécule mère et d'autres, moins polaires. Le principal métabolite retrouvé dans le plasma ou dans le liquide amniotique est le composé dinor.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀
Souris	intraveineuse	131,6 mg/kg
Rat	intraveineuse	25,1 mg/kg

Dans les études ci-dessus, la dépression, la défécation, l'émaciation et la déshydratation profonde constituaient des signes de toxicité. À titre de référence, il faut savoir que la dose recommandée de 250 µg (dose maximale de 2 mg) représente une marge d'innocuité d'un facteur d'au moins 1000.

Dans une autre étude, le carboprost n'a pas été bien toléré par des rats recevant une dose unique dépassant 3,2 mg/kg. Une perte de poids rapide, une diarrhée et une dépression constituaient les signes d'intolérance.

Étude sur l'irritation du myomètre - Singe

À l'examen effectué au 3^e et au 7^e jour après l'injection intramyométrique de 0,125 mg ou de 1,25 mg de carboprost, l'utérus de guenons rhésus présentait une coagulopathie nécrotique focale et une endométrite séro-hémorragique. Chez 2 des 4 guenons ayant reçu la dose de 1,25 mg et chez 1 des 4 autres ayant reçu la dose de 0,125 mg, la nécrose s'étendait à une grande partie de la paroi du myomètre. On n'a pas noté de contractions utérines.

Étude sur l'irritation du myomètre - Singe

On a injecté une solution saline hypertonique (20 %) et 5 mg de PGF_{2α} par voie intramyométrique dans différents points de l'utérus de guenons gravides. La solution saline a entraîné une nécrose, une hémorragie et des thromboses. Par contre, on n'a constaté aucune modification histologique après l'injection de PGF_{2α}, bien que celle-ci ait entraîné des contractions utérines. Selon les auteurs, il était peu probable que l'injection intramyométrique de PGF_{2α} entraîne une nécrose du myomètre.

Étude sur l'irritation - Lapin

Chez des lapines ayant reçu 0,014 mg/kg de carboprost par voie intramusculaire, on n'a pas mis en évidence d'irritation tissulaire locale 4, 7 et 14 jours après l'administration du produit.

Étude de 3 jours - Singe

Dans une étude de tolérance aiguë, d'une durée de 3 jours, un singe mâle a reçu des doses de 0,5, 1,6 et 3,2 mg/kg de carboprost par voie intramusculaire 3 jours de suite, et 1 guenon a reçu des doses de 0,32, 1 et 10 mg/kg, 3 jours de suite également. Le mâle, traité selon le premier schéma posologique, a présenté des vomissements, de la diarrhée et une perte de poids, et la guenon a souffert de diarrhée, de vomissements, de crampes abdominales et de dépression après l'administration de la dose quotidienne de 1 mg/kg. La guenon a également présenté une perte de poids en fin de traitement.

Toxicité à long terme

Étude de 8 jours - Singe

On n'a pas observé de réaction toxique chez des guenons ayant reçu des injections intravaginales de carboprost à la dose de 0,08 mg/kg/jour pendant 8 jours.

Étude de 1 mois - Singe

Quatre groupes de singes, comprenant chacun 2 mâles et 2 femelles, ont reçu des injections intramusculaires quotidiennes de 0, 0,008, 0,025 et 0,08 mg/kg/jour de carboprost respectivement pendant 1 mois. On n'a pas observé de toxicité liée au médicament.

Étude de 1 mois - Rat

Quatre groupes de rats, comprenant chacun 5 mâles et 5 femelles, ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes à raison de 0, 0,5, 1 et 2 mg/kg/jour de carboprost respectivement pendant 1 mois. Les signes de réactions indésirables à l'administration du médicament étaient minimes. La dépression constituait la réaction clinique observée le plus régulièrement.

Reproduction et tératologie

Étude du segment I - Rat

Dans une étude, des rats mâles ont reçu des injections sous-cutanées de 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg pendant 3 ou 6 jours avant l'accouplement et, dans une seconde étude, des rats femelles ont été traitées selon le même schéma posologique de carboprost. Dans les 2 études, on a observé de la diarrhée et une perte de poids, mais le médicament n'a pas eu d'incidence sur l'accouplement ni sur la conception. Les mères ayant reçu la dose de 1 mg/kg ont mis bas moins de ratons par portée, mais le poids moyen à la naissance de ces ratons était comparable à celui des témoins.

Étude du segment II - Lapin

Le carboprost a été administré par injections sous-cutanées à des lapines gravides à des doses allant de 0,0025 à 0,5 mg/kg pendant 3 jours consécutifs au cours de la période d'organogenèse active. À des doses dépassant 0,025 mg/kg, le carboprost a nui à l'implantation, s'est révélé mortel pour les embryons ou a provoqué une fausse couche, selon le moment de l'administration. Les mères n'ont pu mener la gestation à terme qu'aux doses faibles de 0,0025 ou 0,005 mg/kg. Ces faibles doses ne se sont pas révélées tératogènes et n'ont pas entravé la reproduction.

Étude du segment III - Rat

Le carboprost a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à des rats femelles gravides à des doses allant de 0,001 à 1 mg/kg, à partir du 15^e jour de gestation. Les mères ayant reçu des doses > 0,025 mg/kg ont avorté entre le 15^e et le 20^e jour de gestation. Les autres mères, qui ont reçu des doses d'à peine 0,003 mg/kg, ont avorté ou ont mis bas 1 ou 2 jours avant terme. La plupart des ratons de ces mères sont morts peu de temps après la naissance, et ceux qui ont survécu plusieurs heures sont morts avant le sevrage ou présentaient un poids inférieur à celui des témoins du fait d'un apport insuffisant en lait maternel.

La seule dose de carboprost n'ayant pas entraîné de travail prématuré était de 0,001 mg/kg. Les mères ayant reçu cette dose ont mis bas à terme, normalement, et ont élevé leurs ratons jusqu'au sevrage, 21 jours après la mise bas.

RÉFÉRENCES

1. Ananthasubramaniam L, Kantal R, Sivaraman R, Raghavan KS. Management of intractable postpartum hemorrhage secondary to uterine atony with intramuscular 15(S)15-methyl PGF_{2α}. Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl) 1988;145:17-19.
2. Baskett TF. Management of atonic postpartum haemorrhage with 15-methyl prostaglandin F_{2α}. J SOGC 1992;May:135-6.
3. Buttino L, Garite TJ. The use of 15-methyl F_{2α} prostaglandin (Prostin 15M) for the control of postpartum hemorrhage. Am J Perinatol 1986 Jul; 3(3):241-3.
4. Cooley DM, Glostén B, Romaine Roberts J, Eppes PD, Barnes RB. Bronchospasm after intramuscular 15-methyl prostaglandin F_{2α} and endotracheal intubation in a nonasthmatic patient. Anesth Analg 1991;73:87-9.
5. Gratton RJ, Natale R, Milne JK. Obstetrical emergencies. J SOGC 1993;Jan: 33-8.
6. Hayashi RH, Castillo MS, Noah ML. Management of severe postpartum hemorrhage with a prostaglandin F_{2α} analogue. Obstet Gynecol 1984;63(6):806-8.
7. Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage with Hemabate sterile solution. Am J Obstet Gynecol 1990 January; 162(1):205-8.
8. Topozada M, El-Bossaty M, El-Rahman HA, Shamas El-Din AH. Control of intractable atonic postpartum hemorrhage by 15-methyl prostaglandin F_{2α}. Obstet Gynecol 1981;58(3):327-30.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

HEMABATE SOLUTION STÉRILE (trométhamine de carboprost injectable, USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur HEMABATE SOLUTION STÉRILE. 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 :

HEMABATE SOLUTION STÉRILE est utilisé pour stopper les saignements excessifs chez les femmes qui viennent d'accoucher, lorsque ces saignements sont dus au fait que l'utérus ne revient pas à sa taille normale, et que les médicaments standards n'ont pas donné les résultats voulus.

Les effets de ce médicament :

HEMABATE SOLUTION STÉRILE fait partie d'un groupe de médicaments appelés « prostaglandines » qui agissent en augmentant les contractions de l'utérus, ce qui aide à contrôler les saignements après l'accouchement.

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

Vous ne devez pas recevoir HEMABATE SOLUTION STÉRILE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au trométhamine de carboprost ou à l'un des ingrédients d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE, en particulier l'alcool benzylique;
- vous avez une maladie du cœur, des poumons, des reins ou du foie;
- vous avez une infection de l'utérus, des ovaires ou des trompes de Fallope.

L'ingrédient médicinal : carboprost

Les ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique, chlorure de sodium, trométhamine et eau pour injection. De petites quantités d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique peuvent aussi être présentes (pour ajuster l'acidité ou l'alcalinité de la solution).

La présentation :

HEMABATE SOLUTION STÉRILE est offert sous forme de solution stérile dans des ampoules. Un mL renferme 250 microgrammes de carboprost.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être administré uniquement par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation du médicament, dans des hôpitaux ou des cliniques possédant des unités spécialisées dans les grossesses et les accouchements.

HEMABATE SOLUTION STÉRILE peut causer une forte fièvre passagère et, rarement, des troubles du cœur et de la circulation sanguine ou une constriction (rétrécissement) des voies respiratoires.

Si l'un des cas suivants s'applique ou s'est déjà appliqué à vous, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien AVANT qu'on vous administre HEMABATE SOLUTION STÉRILE :

- maladie des poumons, y compris l'asthme;
- pression sanguine élevée ou basse (y compris hausse de pression liée à la grossesse);
- maladie du cœur ou anémie (faible nombre de globules rouges);
- maladie des reins ou du foie (y compris la jaunisse);
- glaucome (pression élevée dans les yeux);
- diabète ou épilepsie;
- césarienne ou autre opération à l'utérus.

L'emploi d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE chez les enfants n'est pas indiqué. HEMABATE SOLUTION STÉRILE contient de l'alcool benzylique, une substance dont l'administration a été associée au « syndrome de halètement » mortel chez des prématurés.

Grossesse

HEMABATE SOLUTION STÉRILE est administré peu après l'accouchement et non pendant la grossesse, car il pourrait être dommageable pour l'embryon ou le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si HEMABATE SOLUTION STÉRILE se retrouve dans le lait maternel humain. Cependant, il est recommandé d'attendre au moins six heures après la dernière dose d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE avant d'allaiter.

Conduite automobile et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines peu après avoir reçu HEMABATE SOLUTION STÉRILE, car cela pourrait nuire à vos capacités de le faire en toute sécurité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou si vous avez pris récemment ou pensez prendre d'autres médicaments, même ceux qui s'achètent sans ordonnance, dites-le à votre médecin.

Si vous recevez ou avez reçu de l'oxytocine ou de l'ergométrine (ergonovine), vous devez le dire à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

HEMABATE SOLUTION STÉRILE doit être administré sous forme d'injection profonde dans un muscle (intramusculaire); il ne doit jamais être administré par injection dans une veine (intraveineuse).

La première dose est habituellement de 1 mL de solution (250 microgrammes de carboprost). Au besoin, cette dose peut être répétée après 15 à 90 minutes.

Au total, on ne devrait pas administrer plus de 8 doses (8 x 250 microgrammes de carboprost).

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu une dose trop forte d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE, communiquez sans tarder avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, HEMABATE SOLUTION STÉRILE peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires qui suivent sont énumérés selon leur fréquence.

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) : diarrhée, augmentation de la température du corps, douleur derrière le sternum habituellement ressentie lorsqu'on avale, nausées et vomissements.

Fréquents (jusqu'à 1 personne sur 10) : toux, frissons, tremblements, inflammation de l'utérus, rougeur, bouffées de chaleur, mal de tête, saignement utérin, rétention de fragments de placenta ou d'autres tissus liant la mère au fœtus.

Peu fréquents (jusqu'à 1 personne sur 100) : douleur abdominale, douleur pelvienne, douleur au dos, vision floue, altération du goût, étourdissement, sécheresse de la bouche, douleur aux yeux, évanouissement, hoquet, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), augmentation de la pression sanguine (hypertension), douleur au point d'injection, contractions involontaires des muscles, douleur musculaire, tintement

d'oreilles, essoufflement, éruption cutanée au point d'injection, trouble du sommeil, somnolence, douleur au ventre, transpiration, douleur ou serrement dans la poitrine, torticolis, infection urinaire et vertige.

Fréquence inconnue : réaction allergique telle que rougeur, démangeaison ou enflure de la peau, urticaire et sensation de brûlure ou de picotement.

Parmi les autres effets secondaires, on retrouve également :

- Anxiété et nervosité
- Sensibilité des seins
- Sécheresse de la gorge
- Soif excessive
- Crampes aux jambes
- Faiblesse et manque d'énergie
- Saignement de nez
- Palpitations
- Éruption cutanée
- Haut-le-cœur
- Évanouissement de courte durée en raison d'une chute de la pression sanguine
- Spasmes des paupières
- Infection des voies respiratoires supérieures

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Difficulté à respirer, asthme, respiration sifflante, hyperventilation		√	
	Choc septique		√	
	Rupture ou perforation de l'utérus		√	
	Vomissement de sang		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et
Fréquence inconnue	Réaction ou choc anaphylactique : enflure dans la région du cou, serrement de la gorge, sensation de suffocation ou difficulté à respirer qui était absente avant l'administration du médicament		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'HEMABATE SOLUTION STÉRILE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les ampoules doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Le pharmacien les examinera pour vérifier que la solution est claire et incolore.

Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

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

- **En ligne à 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, ou
 - par la poste au :

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
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^{MC} Canada à www.sante.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 : 21 février 2014