

MONOGRAPHIE

PrPROSTIN^{MD} F_{2α}

(trométhamine de dinoprost, USP)

Solution stérile pour injection
5 mg/mL

Prostaglandine

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

Date de préparation :
25 septembre 2003

N° de contrôle : 175411

Date de révision :
6 novembre 2014

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
STABILITÉ ET CONSERVATION	11
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	11
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

MONOGRAPHIE

PROSTIN F_{2α}
(trométhamine de dinoprost)
Solution stérile pour injection
5 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

MISE EN GARDE : Pour injection intra-amniotique seulement

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Intra-amniotique	Solution stérile pour injection à 5 mg/mL	Alcool benzylique, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour injection <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROSTIN F_{2α} (dinoprost) est indiqué pour l'interruption de la grossesse au cours du deuxième trimestre, soit de la 12^e à la 18^e semaine de grossesse, par injection intra-amniotique du médicament.

Remarque : Ce médicament est vendu comme abortif, mais ne doit être utilisé que dans des circonstances non prohibées en vertu du Code criminel du Canada.

CONTRE-INDICATIONS

PROSTIN F_{2α} (dinoprost) est contre-indiqué chez les patientes ayant des antécédents d'hypersensibilité au dinoprost ou à l'un de ses analogues. PROSTIN F_{2α} est également contre-

indiqué en présence d'une infection pelvienne aiguë et chez les patientes atteintes d'une maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique évolutive.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PROSTIN F_{2α} (dinoprost) doit être administré uniquement par voie intra-amniotique. Dans la majorité des cas, les contractions du myomètre consécutives à l'administration intra-amniotique de PROSTIN F_{2α} sont assez fortes pour provoquer l'évacuation du produit de la conception de la cavité utérine. PROSTIN F_{2α} ne semble pas agir directement sur le complexe fœtus-placenta. On doit donc prendre en considération la possibilité que le fœtus soit viable avant d'administrer PROSTIN F_{2α}.

L'emploi de PROSTIN F_{2α} en concomitance avec d'autres agents ocytotiques n'est pas recommandé (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*, Interactions médicament-médicament). On ne doit pas utiliser PROSTIN F_{2α} en concomitance avec une solution salée hypertonique aux fins d'interruption d'une grossesse (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*, Interactions médicament-médicament).

Par ailleurs, il n'est pas conseillé d'utiliser une solution salée hypertonique après l'administration de PROSTIN F_{2α}, tant que l'effet de PROSTIN F_{2α} sur l'utérus se fait encore sentir (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*, Interactions médicament-médicament).

Une perforation cervicale est survenue au cours d'un avortement provoqué par l'administration intra-amniotique de PROSTIN F_{2α} (dinoprost) chez quelques patientes primigestes auxquelles on avait administré en concomitance de l'ocytocine par voie intraveineuse, provoquant une hypertonie utérine en présence d'un col peu ou pas dilaté. La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant de PROSTIN F_{2α} par voie intra-amniotique et d'ocytocine par voie intraveineuse chez une femme dont le col n'est pas adéquatement dilaté. Comme les lésions cervicales peuvent passer inaperçues, on recommande d'examiner soigneusement la patiente après l'avortement pour vérifier l'état du col de l'utérus.

Tout comme l'avortement spontané, l'avortement provoqué par PROSTIN F_{2α} peut parfois être incomplet. Le cas échéant, il convient de prendre les mesures qui s'imposent pour mener le processus à bonne fin.

Carcinogénèse et mutagenèse

Selon des observations faites chez l'animal, certaines prostaglandines pourraient avoir un effet tératogène. Par conséquent, si PROSTIN F_{2α} ne met pas fin à la grossesse, celle-ci devra être interrompue par un autre moyen.

Système cardiovasculaire

On doit utiliser PROSTIN F_{2α} avec prudence chez les femmes ayant des antécédents d'hypertension ou de maladie cardiovasculaire.

Système nerveux

La prudence est de mise lorsque l'on administre PROSTIN F_{2α} aux femmes qui ont des antécédents d'épilepsie.

On trouve dans la littérature médicale des cas de crises d'épilepsie associés à l'injection intra-amniotique de PROSTIN F_{2α}. Le lien entre PROSTIN F_{2α} et les crises d'épilepsie n'a pas été démontré de façon concluante. Néanmoins, on recommande de n'utiliser PROSTIN F_{2α} chez les femmes épileptiques que si l'épilepsie est bien maîtrisée, et sous l'étroite surveillance du médecin responsable.

Fonction visuelle

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on emploie PROSTIN F_{2α} chez les femmes qui ont des antécédents de glaucome.

Fonction respiratoire

La prudence s'impose lorsque l'on utilise PROSTIN F_{2α} chez les femmes qui ont des antécédents d'asthme.

Fonction sexuelle/reproduction Comme tout agent ocytocique, PROSTIN F_{2α} doit être employé avec prudence chez les patientes dont l'utérus comporte une cicatrice.

Populations particulières

Femmes enceintes : Si PROSTIN F_{2α} ne met pas fin à la grossesse, celle-ci devra être interrompue par un autre moyen, car certaines prostaglandines pourraient avoir un effet tératogène.

PROSTIN F_{2α} contient de l'alcool benzylique, une substance qui traverse la barrière placentaire. Il n'existe aucun cas connu d'issue défavorable associée à l'exposition du fœtus à l'agent de conservation (alcool benzylique) lorsque le médicament a été administré à la mère.

Enfants : On a associé l'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Les nourrissons prématurés et ceux de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité. L'alcool benzylique peut être nocif pour l'enfant à naître.

Il a été démontré que de fortes doses de prostaglandines des classes E et F, administrées pendant plusieurs semaines à des animaux, peuvent déclencher une prolifération osseuse. Cet effet a également été observé chez des nouveau-nés ayant reçu de la prostaglandine E₁ dans le cadre d'un traitement de longue durée. Toutefois, aucune observation ne permet de croire qu'un traitement de courte durée par PROSTIN F_{2α} peut entraîner pareils effets sur les os.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par PROSTIN F_{2α} (dinoprost) aux fins d'avortement sont liés aux contractions des muscles lisses. Après l'administration du médicament par voie intra-amniotique à 777 patientes suivant diverses posologies, on a signalé des vomissements chez 57,1 % des patientes, des nausées chez 24,8 % des femmes et une diarrhée chez 16,1 % des patientes.

Une perte de sang initiale, antérieure à l'avortement, s'est produite dans 362 cas (48,9 %). Vingt-sept patientes seulement (3,6 %) ont perdu plus de 500 mL de sang au total (avant, pendant et après l'avortement) et 6 femmes seulement (0,8 %) en ont perdu plus de 1000 mL. Une transfusion a été nécessaire chez 9 patientes (1,2 %).

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Toutes les autres manifestations indésirables signalées se sont produites chez moins de 1,0 % des patientes. Les douleurs abdominales ou utérines constituent la seule autre plainte notée, et il s'agit là d'un effet attendu lors d'une interruption de grossesse.

On a signalé une rupture de la partie haute postérieure intravaginale du col utérin chez 5 patientes (0,6 %). Dans tous ces cas, le col était peu ou pas dilaté avant l'expulsion du fœtus ou juste avant la rupture. Par ailleurs, chez 4 des 5 patientes, on avait utilisé de l'ocytocine par voie intraveineuse en concomitance avec PROSTIN F_{2α} par voie intra-amniotique dans le but de stimuler davantage l'utérus. Deux cas de rupture utérine ont été signalés : dans le premier cas, la rupture était liée à une grossesse dans la corne utérine droite (interstitielle) et dans l'autre, elle est survenue après des tentatives répétées d'extraction du placenta en présence d'un anneau de contraction. Dans ce dernier cas, la patiente avait reçu en concomitance PROSTIN F_{2α} par voie intra-amniotique et une solution salée hypertonique.

Huit (8) patientes sur 1850 ont été prises de convulsions, ce qui représente une fréquence de 0,43 %. Trois de ces femmes étaient traitées pour cause d'épilepsie et chez 2 d'entre elles, les convulsions sont apparues après la fin du traitement par PROSTIN F_{2α}.

La troisième a subi une crise de petit mal avant la réalisation de l'avortement, 4 heures et 15 minutes après l'administration de PROSTIN F_{2α}. Deux des 3 patientes ayant reçu d'autres liquides par voie intraveineuse, il est plus probable que les crises aient été causées par une surcharge hydrique consécutive à une rétention aqueuse excessive, d'autant plus que ces femmes

étaient enceintes. Une patiente a été prise de convulsions après l'administration de lidocaïne en prévision de l'introduction du cathéter intra-amniotique, mais avant l'injection de PROSTIN F_{2α}. Un accès d'hyperflexion est survenu chez une femme 10 heures après l'administration d'une dose de 30 mg de PROSTIN F_{2α}, mais celle-ci a précisé avoir déjà éprouvé pareil problème lors de grossesses antérieures. Cet effet pourrait être lié ou non à PROSTIN F_{2α}.

Chez 2 autres patientes, les hémorragies importantes consécutives à l'avortement ont causé une hypotension qui pourrait, croit-on, avoir contribué à l'apparition des convulsions. Au cours des essais cliniques menés au Canada chez 250 sujets, 5 personnes épileptiques ont été traitées par PROSTIN F_{2α}, et aucune n'a subi de convulsions. L'une de ces 5 personnes souffrait d'épilepsie non maîtrisée.

Deux personnes ont présenté des manifestations générales graves évoquant une administration rapide de PROSTIN F_{2α} par voie générale (intra-artérielle ou intraveineuse). Dans un cas, la personne a été prise de vomissements violents, suivis d'une dyspnée passagère, d'une respiration sifflante associée à un bronchospasme et à des râles dans les 2 champs pulmonaires, de tachycardie et d'hypertension. Elle s'est rétablie très rapidement sans traitement, et sa tension artérielle, son pouls de même que sa respiration sont revenus à leur état initial. Dans l'autre cas, des nausées intenses, des vomissements et de la diarrhée sont apparus 1 minute après l'administration d'une dose initiale de 25 mg de dinoprost. La tension artérielle de la patiente est passée de 110/60 à 150/110, puis est rapidement revenue à la normale. La patiente a toléré une seconde dose de dinoprost de 25 mg sans subir de nouveau ces manifestations.

On a dénombré 5 cas d'infection intra-utérine, ce qui représente une fréquence de 0,6 %. Il est raisonnable de penser que ces infections constituaient une manifestation concomitante de l'interruption thérapeutique de la grossesse au deuxième trimestre, d'autant plus que dans la majorité des cas (4 sur 5), l'intervention était motivée par une rétention placentaire ou par la mort du fœtus. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de PROSTIN F_{2α} aux fins d'avortement, mais dont le lien avec le médicament n'a pas été clairement établi, figurent ci-après par ordre décroissant de fréquence.

Troubles cardiaques : constriction thoracique, bloc cardiaque du 2^e degré

Troubles oculaires : diplopie

Troubles généraux : malaise, polydipsie

Troubles du métabolisme : hématurie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : dorsalgies

Troubles du système nerveux : somnolence, symptômes vasomoteurs, symptômes vasovagaux, frissons, diaphorèse, étourdissements, bouffées vasomotrices, bouffée de chaleur, céphalées, douleurs (outre les douleurs utérines : indéterminées, épigastriques, rétrosternales, thoraciques,

dans les jambes, dans l'épaule), parathésie (indéterminée, dans la jambe), sensation de brûlure dans les seins et dans les yeux

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, hoquet, hyperventilation

Troubles des seins et de l'appareil reproducteur : tension mammaire

Troubles urinaires : dysurie, hématurie, rétention urinaire

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Lors des essais cliniques, on s'est livré à de nombreuses épreuves de laboratoire, réalisées avant et immédiatement après un traitement par le dinoprost ainsi que 12 heures après la fin du traitement. On n'a pas observé de variation cliniquement significative de l'hématocrite ni de l'hémoglobine, mais une tendance constante à la leucocytose s'est dessinée. Les plaquettes, les bilirubines directe et totale, la créatinine sérique, les phosphatases alcalines et l'ASAT n'ont subi aucune variation. Un taux élevé de 17-hydroxycorticostéroïde a été noté initialement, mais il était revenu à la normale 12 heures après le traitement. On a imputé ce taux initial élevé au stress et à l'anxiété associés à l'interruption de la grossesse. On a décelé une tendance à la hausse de la glycémie pendant le traitement, mais il faut préciser que cette dernière n'a pas été évaluée chez des sujets à jeun et que les taux élevés faisaient suite, dans certains cas, à l'ingestion de sucre par voie orale ou à la perfusion intraveineuse de solutions de glucose. Les électrolytes sériques (potassium, sodium et chlorure) n'ont pas subi d'altération significative.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'emploi de PROSTIN F_{2α} en concomitance avec d'autres agents ocytotiques n'est pas recommandé.

Par ailleurs, il n'est pas conseillé d'utiliser une solution salée hypertonique après l'administration de PROSTIN F_{2α} (dinoprost), tant que l'effet de PROSTIN F_{2α} sur l'utérus se fait encore sentir.

On ne doit pas utiliser PROSTIN F_{2α} en concomitance avec une solution salée hypertonique aux fins d'interruption d'une grossesse.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

Une ponction transabdominale de la cavité amniotique doit être effectuée à l'aide d'une aiguille de taille appropriée. On doit prélever au moins 1 mL de liquide amniotique pour s'assurer que l'aiguille se trouve bel et bien dans la cavité.

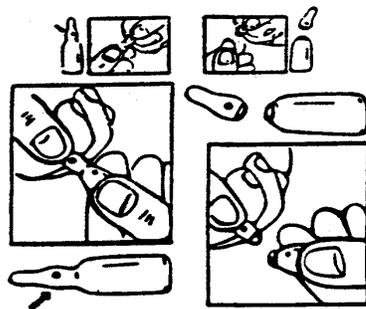
EN CAS DE PONCTION DE SANG, NE PAS INJECTER LE MÉDICAMENT.

Après la ponction, on injecte 40 mg (8 mL) de PROSTIN F_{2α} lentement, par voie intra-amniotique. On recommande d'administrer très lentement le premier millilitre afin de déceler une éventuelle sensibilité au médicament avant l'injection de la totalité de la dose de 40 mg. Au cours de cette injection prudente du premier millilitre, on demeurera également à l'affût de tout signe évoquant l'administration intravasculaire de la substance (ce qui peut se produire même en l'absence d'une ponction de sang).

Dans un délai de 24 heures après la dose initiale, on peut administrer une dose additionnelle de 10 à 40 mg (2-8 mL) de PROSTIN F_{2α} en pratiquant une deuxième ponction transabdominale si l'avortement n'a pas été établi ou n'est pas complet et si les membranes sont encore intactes.

Instructions particulières

L'ampoule s'ouvre sans lime. Elle est sécable à la hauteur du col, et un point de couleur permet de bien l'orienter. Pour ouvrir l'ampoule, la tenir de sorte à voir le point de couleur, puis exercer une légère pression sur ce point à l'aide du pouce (*voir ci-dessous*).



SURDOSAGE

Le surdosage du dinoprost par voie intra-amniotique devrait se traduire par une accentuation des effets indésirables habituels de cette substance, à savoir les nausées, les vomissements et la diarrhée. Pendant les essais cliniques, des doses ayant atteint 176,3 mg perfusées par voie intraveineuse ont été tolérées, mais ont entraîné des nausées intenses, des vomissements et de la diarrhée de même que, dans certains cas, de l'hyperthermie.

On pense que le dinoprost a été injecté accidentellement en bolus, par voie intravasculaire, à 2 patientes (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, ci-dessus*), qui ont toutes deux bien toléré la substance. Le dinoprost fait l'objet d'une biotransformation très rapide après une injection intraveineuse, ce qui explique que des doses si fortes soient bien tolérées.

Aucun cas de surdosage par voie intra-amniotique n'a été signalé. Si une surdose était administrée, une accentuation des manifestations indésirables pourrait survenir; en cas de vomissements et de diarrhée graves, on devra assurer le maintien des fonctions vitales (notamment au moyen d'une rééquilibration hydrique par voie intraveineuse).

La rupture des membranes par voie chirurgicale avec évacuation du liquide amniotique devrait être envisagée au moment opportun.

Bien qu'il existe des antagonistes de la prostaglandine, on ne les a jamais utilisés à ce jour en cas de surdosage. On ne dispose donc d'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

Le dinoprost s'est révélé lutéolytique chez le rat, le lapin, le hamster, le chien, le singe rhésus, la vache et le mouton, mais non chez la femme. Chez l'humain, le dinoprost administré par voie intra-amniotique stimule le myomètre de l'utérus gravide, provoquant des contractions semblables à celles qu'on observe durant le travail.

On n'a pas encore déterminé avec certitude si cette action résulte d'un effet direct du dinoprost sur le myomètre. Après l'injection de dinoprost dans la cavité amniotique, le liquide amniotique agit comme un réservoir; le médicament ainsi introduit dans la circulation maternelle est libéré sur une période de plusieurs heures, selon la quantité injectée.

Le dinoprost peut aussi stimuler la musculature lisse du tube digestif chez l'humain. Cette action pourrait être à l'origine des vomissements ou de la diarrhée qu'on observe assez fréquemment lors de l'emploi du dinoprost aux fins d'interruption de la grossesse.

Chez les animaux de laboratoire comme chez l'humain, le dinoprost peut, à fortes doses, élever la tension artérielle, probablement à cause de son effet sur la musculature lisse du système vasculaire. Aux doses utilisées pour l'interruption de la grossesse, cet effet n'a toutefois pas été significatif du point de vue clinique.

STABILITÉ ET CONSERVATION

PROSTIN F_{2α} doit être conservé à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ATTENTION : En cas de contact avec la peau, on doit nettoyer immédiatement la zone touchée à l'eau et au savon pour prévenir l'absorption de PROSTIN F_{2α}.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque millilitre de solution stérile PROSTIN F_{2α} contient 5 mg de dinoprost, 9 mg d'alcool benzylique à titre d'agent de conservation et de l'eau pour injection, et peut également renfermer de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH. PROSTIN F_{2α} (dinoprost) est offert en boîtes d'ampoules de 1 mL (5 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

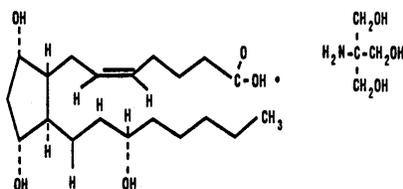
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : trométhamine de dinoprost

Dénomination chimique : acide (5Z,13E,15S)-9 α ,11 α ,15-trihydroxyprosta-5,13-di \acute{e} n-1-oïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{34}O_5 \cdot C_4H_{11}NO_3$
Le poids moléculaire du dinoprost est de 354,5 et celui de la trométhamine de dinoprost, décrit ci-dessus, de 475,6.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La trométhamine de dinoprost est une poudre cristalline blanche à blanc cassé très soluble dans l'eau à la température ambiante, à des concentrations atteignant au moins 200 mg/mL.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

L'activité pharmacologique du dinoprost a été étudiée dans plus d'une centaine d'expériences in vivo chez l'animal. En raison des différences entre le cycle estral chez l'animal et le cycle menstruel chez l'humain, bon nombre de ces expériences revêtent un intérêt scientifique, mais peuvent difficilement s'appliquer à la femme enceinte. On trouve ci-après de brefs résumés des études considérées comme pertinentes pour le clinicien.

Études relatives à la principale activité thérapeutique

Le dinoprost interrompt la gestation chez le hamster, le rat, le lapin, la souris et le singe lorsqu'il est administré par diverses voies et à divers stades de la gestation. La contractilité utérine est stimulée rapidement après l'administration chez les guenons rhésus gravides, que le médicament emprunte la voie intra-amniotique ou une autre voie.

Le dinoprost s'est révélé lutéolytique chez la plupart des espèces animales, mais non chez l'humain. L'injection d'une dose de 1 ou de 5 mg de dinoprost dans la cavité amniotique de guenons rhésus gravides a provoqué un avortement. Les contractions se sont maintenues longtemps, et on n'a décelé aucune trace d'activité de la prostaglandine-déshydrogénase dans les échantillons de liquide amniotique prélevés. À en juger par ces résultats, le liquide amniotique agirait comme un réservoir à partir duquel le médicament serait libéré lentement dans la circulation utérine.

Selon un immunodosage effectué dans le cadre d'autres études réalisées chez le singe, la demi-vie biologique (t_2) du médicament dans le liquide amniotique est de 3 à 6 heures, comparativement à moins de 1 minute dans le plasma périphérique. La concentration plasmatique de prostaglandine a atteint son maximum 2 heures après l'injection intra-amniotique de prostaglandine $F_{2\alpha}$ tritiée, mais une quantité appréciable de prostaglandine radioactive a persisté pendant au moins 5 autres heures.

Chez l'animal, il existe 2 types d'interactions entre les prostaglandines et l'ocytocine : la potentialisation et l'amplification. Dans le premier cas, l'association de l'ocytocine et d'une faible dose de prostaglandine amène une intensification de la réponse à l'ocytocine. L'amplification dure quant à elle beaucoup plus longtemps. La potentialisation peut être le fait des prostaglandines E et F, tandis que seule la prostaglandine E peut donner lieu à une amplification.

On a évalué la prostaglandine $F_{2\alpha}$ chez des rates impubères afin d'en mesurer l'effet sur l'activité de la gonadotrophine. Ni le gain pondéral ovarien ni l'ovulation n'ont été stimulés par la prostaglandine $F_{2\alpha}$. Toutefois, cette dernière a eu un effet inhibiteur sur les résultats d'un traitement par des gonadotrophines de sérum de jument gravide et par des gonadotrophines chorioniques humaines, ce qui s'est traduit par une diminution du gain de poids ovarien et des ovulations. La prostaglandine $F_{2\alpha}$ a amplifié la stimulation de la croissance utérine par la gonadotrophine de sérum de jument gravide. Cette amplification tient probablement à une

sécrétion accrue d'estrogènes par les ovaires ou à une modification du rapport estrogènes/progestérone dans la circulation.

Après avoir administré 5 mg de prostaglandine $F_{2\alpha}$ à 6 singes rhésus mâles, on a constaté que la substance n'altérait pas la stéroïdogénèse testiculaire.

Études relatives à l'effet sur le système cardiovasculaire

La prostaglandine $F_{2\alpha}$ n'a pas eu d'effet significatif sur le débit cardiaque du rat éveillé et libre de ses mouvements. La tension artérielle s'est élevée pendant la phase initiale de la perfusion, puis est tombée sous les valeurs de référence pour finalement revenir aux chiffres tensionnels antérieurs au traitement.

La perfusion de prostaglandine $F_{2\alpha}$ à raison de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a considérablement accru le débit urinaire ainsi que l'excrétion de sodium et de chlorure.

L'injection sous-cutanée de 15 mg de prostaglandine $F_{2\alpha}$ à des singes rhésus dans le cadre de préparations chirurgicales a donné lieu à une légère augmentation du débit cardiaque, de la tension artérielle pulmonaire, de la pression veineuse et de la tension artérielle générale, mais à une légère baisse de la fréquence cardiaque.

La prostaglandine $F_{2\alpha}$ est une substance dépressive chez le lapin, mais pressive chez le rat, le chien et l'humain.

Études relatives aux effets sur le système nerveux central

Chez le rat mâle, la perfusion sous-cutanée d'une dose totale de 1 mg/kg de prostaglandine $F_{2\alpha}$ sur une période de 24 heures n'a pas altéré l'utilisation ni le renouvellement des catécholamines dans l'encéphale. À des concentrations de 10^{-3} M in vitro, la prostaglandine $F_{2\alpha}$ a inhibé de 58 % la phosphodiesterase dans des vésicules synaptiques provenant d'encéphales murins; la signification de cette inhibition n'a toutefois pas encore été déterminée.

Études relatives à l'effet sur l'appareil respiratoire

Chez le cobaye ayant reçu une dose de 16,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la prostaglandine $F_{2\alpha}$ n'a pas fait rétrocéder les contractions de la chaîne trachéale provoquées par la substance à réaction différée de l'anaphylaxie (SRS-A). Le médicament exerce une vasoconstriction nasale chez le chien in vivo, qu'il soit injecté dans la carotide ou administré par voie topique.

Études relatives à l'interaction de la prostaglandine avec d'autres médicaments

En règle générale, il n'existe pas de corrélation entre la capacité de divers psychotropes d'inhiber la concentration sérique de prostaglandine $F_{2\alpha}$ et leur apparente capacité d'inhibition de l'inflammation aiguë. Les médicaments qui inhibent la synthèse de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ in vitro ne sont pas nécessairement efficaces in vivo. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces à l'égard de tous les paramètres évalués in vivo et in vitro. Cependant, si de nombreux anti-inflammatoires inhibent effectivement la synthèse des prostaglandines, il ne s'agit pas là forcément de leur principal mode d'action.

Effets médicamenteux divers considérés comme pertinents du point de vue de l'efficacité et de l'innocuité

Chez le rat, les prostaglandines du sang périphérique se trouvent dans les plaquettes. L'inhibition du taux sérique de prostaglandines circulantes consécutive à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tient presque entièrement à la capacité qu'ont ces agents d'inhiber les mécanismes de libération des plaquettes après l'activation du facteur de coagulation. Leurs effets sur les plaquettes ne sont donc pas liés principalement à l'inflammation.

Biotransformation

Chez l'animal

Après l'injection intra-amniotique d'une dose unique à des singes, la demi-vie d'élimination de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ présente dans le liquide amniotique, mesurée par dosage radio-immunologique, a été de 1,2 à 3,2 heures. Selon la radioactivité totale consécutive à l'administration de prostaglandine $F_{2\alpha}$ tritiée, on a évalué à 6,8 heures le délai d'élimination des produits apparentés au médicament. La concentration plasmatique de prostaglandine $F_{2\alpha}$ et la radioactivité totale ont atteint leur point culminant 2 heures après l'administration intra-amniotique; la concentration plasmatique est revenue à sa valeur antérieure au traitement dans un délai de 4 heures. Cependant, les produits apparentés au médicament, repérés d'après la radioactivité totale, étaient toujours présents dans la circulation périphérique à la fin de l'étude, soit après 7 heures. À titre comparatif, le taux maximal a été atteint 30 secondes après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 1 mg à des singes. La concentration sérique est revenue à sa valeur antérieure au traitement en 10 minutes, ce qui évoque une distribution, une biotransformation ou une excrétion rapides.

Des autoradiographies du corps entier réalisées chez la souris ont révélé que 5 à 15 minutes après l'injection intraveineuse du médicament tritié, la radioactivité se trouvait essentiellement dans le foie, les reins ainsi que le tissu conjonctif et, en quantité moindre mais appréciable, dans le tissu pulmonaire. On n'a pas observé de captage important dans le myocarde, le cerveau, les tissus adipeux ni les glandes endocrines. Plus de 90 % de la dose administrée a été récupérée dans l'urine et les fèces en 24 heures.

Chez l'humain

Six (6) à 10 heures après l'administration intra-amniotique d'une dose unique de 40 mg de prostaglandine $F_{2\alpha}$, des concentrations maximales de 3 à 7 équivalents-nanogrammes de prostaglandine $F_{2\alpha}$ /mL ont été mesurées dans la circulation périphérique. Les taux sanguins sont revenus près de leur valeur antérieure au traitement dans un délai de 24 heures.

Après l'administration par voie parentérale d'une dose unique du médicament tritié chez l'humain, la radioactivité totale a été excrétée très rapidement dans les urines : au bout de 24 heures, l'excrétion était réalisée dans une proportion de plus de 90 %.

Des études ont montré qu'il n'y avait aucune différence, chez la femme enceinte et non enceinte, aux chapitres de la distribution ou de l'élimination de la radioactivité totale après l'administration intraveineuse d'une dose unique de prostaglandine $F_{2\alpha}$ tritiée. On n'a pas observé de captage utérin sélectif de produits apparentés au médicament.

L'évaluation de la radioactivité totale dans des échantillons de tissus fœtaux a indiqué que le médicament ou ses métabolites traversaient aisément le placenta. La radioactivité était relativement plus forte dans le foie que dans les poumons du fœtus, ce qui évoque un captage sélectif des produits apparentés au médicament, qui se dirigeraient directement vers le foie en empruntant la veine ombilicale et le canal veineux d'Arantius.

Le principal produit d'excrétion de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ retrouvé dans l'urine humaine est l'acide $5\alpha,7\alpha$ -dihydroxy-11-cétotétrano-1,16-dioïque.

TOXICOLOGIE

On a réalisé des études sur l'innocuité du produit chez différentes espèces animales, par des voies d'administration variées pendant des périodes diverses.

<u>Toxicité aiguë : DL₅₀ du dinoprost</u>			
<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀</u>
Souris	Mâle	i.v.	679 mg/kg
Souris	Femelle	i.v.	590 mg/kg

Études menées chez le rat

Aucun signe de toxicité n'a été décelé après l'administration intraveineuse de prostaglandine F_{2α} base à des rats pendant 28 jours, à raison de 3,2 mg/kg/jour. De même, l'injection intrapéritonéale d'une dose unique de 5 mg/kg à des rates avant la mise bas et à des ratons nouveau-nés n'a pas entraîné de manifestation de toxicité. Aucun signe de toxicité n'a été observé non plus après une perfusion intraveineuse continue de la base, à raison de 16 mg/kg/jour, pendant 14 jours.

Après l'administration du dinoprost (prostaglandine F_{2α} sous forme de sel avec THAM) par voie orale à des rates, à raison de 0,5 et de 5,0 mg/kg/jour pendant 5 jours, on n'a noté aucun effet médicamenteux ni toxicologique. En perfusion intraveineuse continue de 20 mg/kg/jour pendant 14 jours, le dinoprost a fait montre d'un effet médicamenteux, sans pour autant entraîner de toxicité pour un organe en particulier.

Lors d'une étude de la reproduction, on a traité des rates par des injections sous-cutanées de dinoprost de 1,0 et de 3,0 mg/animal/jour au cours des 14 jours ayant précédé l'accouplement, puis les 9^e, 10^e et 11^e jours de la gestation. Après un repos de 28 jours, on a accouplé de nouveau les femelles aux mêmes mâles, puis on a laissé la gestation suivre son cours et permis aux femelles de garder leurs petits jusqu'au sevrage. Les résultats de cette étude indiquent que les rates ayant reçu du dinoprost à des doses mortelles pour l'embryon avant et pendant la gestation antérieure peuvent par la suite mener à terme une gestation normale.

Au cours d'une étude sur l'activité tératogène, l'administration sous-cutanée de dinoprost à raison de 0,5 et de 1,0 mg/rat/jour les 9^e, 10^e et 11^e jours de la gestation a amené une faible fréquence reproductible d'anomalies costales et vertébrales. Ces effets découlent probablement de l'hypoxie fœtale provoquée par les contractions utérines ou par une diminution de l'irrigation sanguine de l'utérus. Aucun effet tératogène n'a été observé après l'administration du médicament les 6^e, 7^e et 8^e ou les 12^e, 13^e et 14^e jours de la gestation.

Études menées chez le cobaye

Après l'administration intradermique à des cobayes de doses croissantes de dinoprost sur une période de 28 jours, on n'a pas décelé de pouvoir de sensibilisation anaphylactique.

Études menées chez le lapin

Aucun signe d'irritation musculaire n'a été observé chez 6 lapins qui avaient reçu une seule injection de 1 mL de prostaglandine $F_{2\alpha}$ base par voie intramusculaire. Toutefois, une hémorragie d'intensité modérée et une dégénération musculaire à peine perceptible au point d'injection ont été décelées chez un lapin.

Lors d'une étude de tératologie, des lapines gravides ont reçu, par voie sous-cutanée, des injections de dinoprost de 0,5 ou de 1,0 mg/kg/jour les 6^e, 7^e et 8^e ou les 9^e, 10^e et 11^e ou les 12^e, 13^e et 14^e ou les 15^e, 16^e et 17^e jours de la gestation.

Dans tous les groupes ainsi traités, on a observé une diminution significative du nombre moyen de petits vivants par portée ainsi qu'une hausse du nombre moyen de résorptions par portée. Des doses de 0,5 et de 1,0 mg/kg/jour administrées les 12^e, 13^e et 14^e ou les 15^e, 16^e et 17^e jours de la gestation ont provoqué un avortement. Chez les petits ayant survécu au traitement administré les 15^e, 16^e et 17^e jours, aucun autre effet indésirable sur la reproduction n'a été observé. L'apparition d'une combinaison de malformations et la présence de certaines malformations chez des fœtus issus de différentes portées exposées au dinoprost laissent entrevoir un effet tératogène chez cette espèce dans les conditions d'expérimentation de l'étude visée.

Études menées chez le chien

L'administration intraveineuse d'une dose de 0,6 mg/kg/jour de prostaglandine $F_{2\alpha}$ base pendant 30 jours n'a produit aucun signe de toxicité chez le chien.

À l'issue d'une étude de 5 jours portant sur la toxicité de doses de 10 et de 30 mg/kg/jour administrées par voie orale, on a conclu que le dinoprost exerçait un effet médicamenteux, mais était exempt de toxicité.

Études menées chez le singe

Des singes ont reçu de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ base par perfusion intraveineuse continue pendant 2 semaines, à raison de 15 mg/kg/jour. Le composé n'a pas été considéré comme toxique au terme de cette expérience. Les variations éventuellement associées à son administration sont les suivantes : 1) baisse du nombre de lymphocytes circulants; 2) légère hausse de l'azote uréique du sang; 3) légère diminution de la cholestérolémie; et 4) légère augmentation du taux sanguin de fibrinogène. Enfin, lors d'une expérience comparable, mais menée à l'aide d'une dose de 20 mg/kg/jour, les expérimentateurs n'ont pas observé d'effets cliniques ni toxicologiques notables.

RÉFÉRENCES

1. Bergstrom S, *et al.* The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev* 1968;20:1-48.
2. Weeks J. Prostaglandins: a review of pharmacology. *Am Rev Pharmacol* 1972;12:317-336.
3. Speroff L, and Ramwell PW. Prostaglandins in reproductive physiology. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1111-1130.
4. Samuelsson S, *et al.* Metabolism of prostaglandins. *Ann N Y Acad Sci* 1971;180:138-163.
5. Pace-Asciak C, *et al.* Disappearance of prostaglandin F_{2α} from human amniotic fluid after intra-amniotic injection. *Prostaglandins* 1972;1:469-477.
6. Granstrom E, and Samuelsson B. On the metabolism of prostaglandin F_{2α} in female subjects. *J Biol Chem* 1971;246:5254-5263.
7. Karim SMM, and Sharma SD. Second trimester abortion with single intra-amniotic injection of prostaglandins E₂ and F_{2α}. *Lancet* 1971;2:47-48.
8. Ballard CA and Quillingan EJ. Therapeutic abortion in mid-trimester using intra-amniotic instillation of prostaglandin F_{2α}. *J Reprod Med* 1972;9(6):397-399.
9. Gillett PG, Kinch RAH, Wolfe LS. Therapeutic abortion in the second trimester by intra-amniotic prostaglandin F_{2α}. *J Reprod Med* 1972;9(6):416-419.
10. Lyneham RC, *et al.* Convulsions and electroencephalogram abnormalities after intra-amniotic prostaglandins F_{2α}. *Lancet* 1973;2:1003-1005.
11. Craft Ian. Prostaglandins and convulsions. *Lancet* 1973;2:1389.
12. MacKenzie Ian Z, *et al.* Convulsions and prostaglandin induced abortion. *Lancet* 1973;2:1323.
13. Thierry M, *et al.* Prostaglandins and convulsions. *Lancet* 1974;1;218.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

PROSTIN F_{2α} Trométhamine de dinoprost Prostaglandine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de PROSTIN F_{2α} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROSTIN F_{2α}. 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 F_{2α} est indiqué pour déclencher le travail chez la femme enceinte au cours du deuxième trimestre de la grossesse.

Les effets de ce médicament :

PROSTIN F_{2α} 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 F_{2α} ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique aux prostaglandines, à tout médicament ocytotique ou à tout autre ingrédient de PROSTIN F_{2α};
- 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, des reins ou du foie.

L'ingrédient médicamenteux :

PROSTIN F_{2α} (trométhamine de dinoprost) est offert en ampoules de 1 mL (5 mg).

Les ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique (agent de conservation), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour injection

La présentation :

PROSTIN F_{2α} est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Une ampoule renferme :

Une ampoule (fiOLE en verre étanche) de 1 mL contient 5 mg de dinoprost.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

PROSTIN F_{2α} doit être administré uniquement par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de ce genre de médicament.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser PROSTIN F_{2α} 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 avez des problèmes au cœur, au foie ou aux reins.

Femmes enceintes : PROSTIN F_{2α} peut causer des anomalies congénitales. Par conséquent, toute grossesse qui serait le résultat d'un avortement non réussi doit être interrompue par un autre moyen. L'alcool benzylique (agent de conservation) traverse la barrière placentaire et peut être nocif pour l'enfant à naître.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre PROSTIN F_{2α}, informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Du personnel compétent dans le domaine de l'obstétrique introduira une aiguille dans la cavité amniotique, à l'intérieur de l'abdomen. PROSTIN F_{2α} sera alors injecté dans le liquide amniotique.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables observés le plus souvent lors de l'emploi de PROSTIN F_{2α} sont les vomissements (57,1 %), les nausées (24,8 %) et la diarrhée (16,1 %).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de PROSTIN F_{2α}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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	
Peu fréquents	Déchirure du col supra-vaginal		√	
	Rupture utérine		√	
	Convulsions		√	
	Réaction grave touchant le corps		√	
	Infection utérine		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de PROSTIN F_{2α}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 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.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 : 6 novembre 2014