

MONOGRAPHIE

PrPROSTIN*** VR, SOLUTION STÉRILE**

(alprostadil injectable, USP)

0,5 mg/mL

Prostaglandine

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

Date de préparation :
26 mai 2020

N° de contrôle : 237315

* M.C. de Pfizer Enterprises, SARL
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2020

MONOGRAPHIE

PROSTIN* VR, SOLUTION STÉRILE

(alprostadil injectable, USP)

0,5 mg/mL

Prostaglandine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'alprostadil (aussi nommé *prostaglandine E₁*) relaxe le canal artériel au début de la vie postnatale. Une perfusion intraveineuse ou intra-artérielle continue d'alprostadil empêche l'obturation du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de malformations cardiaques congénitales dont la survie exige la persistance de ce canal. On obtient l'effet médicamenteux souhaité au moyen d'une dose initiale de 0,1 microgramme par kilogramme par minute. Une dose plus forte n'offre pas d'avantages additionnels. Après la naissance, le canal artériel perd rapidement sa sensibilité à l'alprostadil; il semble donc que l'efficacité de ce composé soit maximale au cours des 96 heures suivant la naissance, particulièrement si la pO₂ artérielle, avant la perfusion, est inférieure à 40 mmHg.

On estime que la demi-vie de l'alprostadil est de 5 à 10 minutes. La distribution et la biotransformation de l'alprostadil administré par voie intraveineuse sont rapides, et un seul passage par le lit vasculaire pulmonaire élimine environ 68 % du médicament. Sa liaison à l'albumine sérique est faible. Les reins sont la principale voie d'élimination du composé et de ses métabolites.

Chez les animaux de laboratoire et chez l'humain, l'alprostadil peut faire baisser la pression artérielle, probablement en relaxant la musculature lisse du système cardiovasculaire. Il peut

causer une élévation de la température corporelle, effet observé chez certains nouveau-nés ayant reçu le médicament.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Environ 10 à 12 % des nouveau-nés traités par PROSTIN VR (alprostadil) ont souffert d'apnée. L'apnée s'observe le plus souvent chez des bébés pesant moins de 2 kg à la naissance et se manifeste habituellement au cours de la première heure de la perfusion. PROSTIN VR ne doit donc être administré que si les soins intensifs d'intubation et de ventilation assistée sont immédiatement disponibles.

PROSTIN VR (alprostadil) est indiqué pour le maintien provisoire de l'ouverture du canal artériel, jusqu'à ce qu'une opération puisse être effectuée pour corriger ou pallier une malformation cardiaque congénitale du nouveau-né dont la survie exige la persistance du canal artériel.

PROSTIN VR doit être administré uniquement par du personnel médical spécialisé, dans un établissement pouvant offrir des soins intensifs aux enfants.

CONTRE-INDICATIONS

PROSTIN VR (alprostadil) est contre-indiqué chez les patients suivants :

1. nouveau-nés cyanosés ayant une circulation fœtale persistante;
2. nouveau-nés présentant un retour veineux pulmonaire anormal total infradiaphragmatique; nouveau-nés polyspléniques ou aspléniques, chez qui l'atrésie pulmonaire est associée à un retour veineux pulmonaire anormal avec possibilité d'obstruction.

Chez ces patients, PROSTIN VR peut provoquer un œdème pulmonaire à cause d'une augmentation du débit sanguin dans les poumons.

MISES EN GARDE

Les études pathologiques effectuées sur le canal artériel et sur les artères pulmonaires de nourrissons traités par la prostaglandine E₁ ont révélé des altérations histologiques évoquant un affaiblissement de ces structures. On ignore toutefois dans quelle mesure ces observations sont spécifiques et pertinentes du point de vue clinique.

Une prolifération corticale des os longs est survenue chez des nourrissons traités au long cours par PROSTIN VR. Cet effet semble avoir régressé après la fin du traitement (*voir la rubrique TOXICOLOGIE*).

L'administration de PROSTIN VR aux nouveau-nés peut entraîner une sténose pyloroduodénale secondaire à une hyperplasie de l'antre. Cet effet semble lié à la durée du traitement et à la dose cumulative reçue. Chez les nouveau-nés traités pendant plus de 120 heures par PROSTIN VR aux doses recommandées, on doit surveiller attentivement les signes d'hyperplasie de l'antre et de sténose pyloroduodénale.

La solution stérile PROSTIN VR doit être perfusée durant la période la plus brève possible, à la dose la plus faible produisant l'effet désiré.

Il importe de sopeser les risques et les avantages éventuels d'une perfusion prolongée de PROSTIN VR chez les nourrissons qui se trouvent dans un état critique.

PRÉCAUTIONS

PROSTIN VR (alprostadil) doit être utilisé avec prudence lorsqu'on soupçonne une tendance hémorragique chez le nourrisson.

On doit éviter l'emploi de PROSTIN VR dans les cas de syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines), problème pouvant parfois être confondu avec une cardiopathie cyanotique. Si les moyens diagnostiques nécessaires ne sont pas immédiatement disponibles, la cyanose (pO_2 inférieure à 40 mmHg) et un débit pulmonaire restreint visible à la radiographie sont de bons signes d'une anomalie cardiaque congénitale.

Chez les nouveau-nés, on doit surveiller la tension artérielle à l'aide de mesures appropriées, telles qu'un cathéter artériel ombilical ou un transducteur Doppler. En cas de chute marquée de la tension artérielle, on doit réduire immédiatement la vitesse de perfusion.

Étant donné que PROSTIN VR (alprostadil) semble le plus efficace au cours des 96 heures suivant la naissance – à cause d'une diminution postnatale graduelle de la sensibilité du canal artériel –, on doit s'efforcer, dans toute la mesure du possible, d'amorcer le traitement au cours de cette période.

On ne s'est pas livré à des études à long terme sur la cancérogénicité ni sur la fertilité.

Le test d'Ames et l'analyse par élution alcaline n'ont pas révélé de pouvoir mutagène.

Chez les nourrissons dont le débit pulmonaire est limité, l'augmentation de l'oxygénation du sang est inversement proportionnelle aux valeurs de la pO_2 avant le traitement; autrement dit, les patients dont la pO_2 est basse (moins de 40 torrs) sont ceux qui répondent le mieux au traitement, alors qu'en règle générale, ceux dont la pO_2 est élevée (plus de 40 torrs) n'y répondent pratiquement pas.

Chez les nourrissons dont le débit pulmonaire est limité, il faut évaluer l'efficacité de PROSTIN VR en mesurant l'amélioration de l'oxygénation du sang. Chez les nourrissons dont le débit de la grande circulation est limité, il faut évaluer l'efficacité du médicament en mesurant l'amélioration de la tension artérielle générale et du pH sanguin.

Aucune interaction médicamenteuse entre PROSTIN VR et le traitement classique utilisé chez les nouveau-nés ayant des malformations cardiaques congénitales n'a été signalée. Le traitement classique comprend des antibiotiques comme la pénicilline et la gentamicine, des vasopresseurs comme la dopamine et l'isoprotérénol, des glucosides cardiotoniques et des diurétiques comme le furosémide.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez les nourrissons dont l'ouverture provisoire du canal artériel a été maintenue au moyen de PROSTIN VR (alprostadil), les manifestations indésirables le plus fréquemment observées étaient liées aux effets médicamenteux connus du composé. Les fréquences ci-après se fondent sur l'emploi du médicament chez 436 patients.

Système cardiovasculaire – Les effets indésirables signalés le plus souvent sont les suivants : bouffées vasomotrices (10,1 %), bradycardie (6,7 %), hypotension (3,9 %), tachycardie (2,8 %), arrêt cardiaque (1,1 %) et œdème (1,1 %). Les manifestations ci-après ont été signalées chez moins de 1 % des patients : insuffisance cardiaque, hyperémie, pneumopéricarde, bloc cardiaque du 2^e degré, état de choc, spasme de l'infundibulum droit (cône artériel), tachycardie supraventriculaire, fibrillation ventriculaire, hypertrophie ventriculaire et tachyphylaxie.

Système nerveux central – Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fièvre et les convulsions, signalées respectivement chez 13,8 % et 4,1 % des patients. Les manifestations ci-après ont été signalées chez moins de 1 % des patients : hémorragie intracrânienne, hyperextension du cou, hyperirritabilité, hypothermie, énervement, léthargie et rigidité.

Appareil respiratoire – La manifestation indésirable signalée le plus souvent a été l'apnée, chez 11,5 % des patients. Les effets ci-après ont été signalés chez moins de 1 % des patients : bradypnée, sifflement bronchique, hypercapnie, pneumothorax, dépression respiratoire, détresse respiratoire et tachypnée.

Appareil digestif – L'effet indésirable signalé le plus souvent, soit chez 2,6 % des patients, a été la diarrhée. Les manifestations ci-après ont été signalées chez moins de 1 % des patients : régurgitation gastrique, hyperbilirubinémie et péritonite.

Sang – La manifestation indésirable signalée le plus souvent a été la coagulation intravasculaire disséminée, chez 1,1 % des patients. Les effets ci-après ont été signalés chez moins de 1 % des patients : anémie, hémorragie, thrombocytopénie et anémie hypochrome.

Appareil urinaire – Les manifestations ci-après ont été signalées chez moins de 1 % des patients : anurie, hématurie et insuffisance rénale.

Métabolisme – L'effet indésirable signalé le plus souvent a été l'hypokaliémie, chez 1,1 % des patients. Les manifestations ci-après ont été signalées chez moins de 1 % des patients : hypoglycémie et hyperkaliémie.

Infection – Un sepsis a été signalé chez 1,6 % des patients et une périamygdalite, chez moins de 1 % des patients.

Altérations histologiques du canal artériel – Un groupe d'investigateurs a signalé un œdème de la tunique moyenne, une séparation des composants de la tunique moyenne par des espaces visibles, une interruption pathologique de la lame élastique interne et des lacérations de l'endartère, dont certaines atteignaient la média du canal artériel chez 4 patients.

Prolifération corticale des os longs – Des perfusions prolongées de PROSTIN VR ont occasionné une prolifération corticale des os longs.

La cessation du traitement a semblé faire régresser cette ostéoarthropathie hypertrophiante.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Apnée, bradycardie, pyrexie, hypotension et bouffées vasomotrices peuvent être des signes de surdosage. En cas d'apnée ou de bradycardie, interrompre la perfusion et administrer le traitement approprié. La prudence s'impose lors d'une éventuelle reprise de la perfusion.

En présence de pyrexie ou d'hypotension, réduire la vitesse de perfusion jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Les bouffées vasomotrices indiquent habituellement que le cathéter intra-artériel n'est pas en bonne position; en règle générale, il suffit de replacer le bout du cathéter pour régler le problème.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La vitesse de perfusion initiale de PROSTIN VR (alprostadil) est de 0,1 microgramme par kilogramme de poids corporel, par minute. Une fois l'effet souhaité obtenu, on diminue la posologie en vue d'administrer la dose la plus faible pouvant maintenir cet effet. Pour ce faire, on peut ramener la posologie de 0,1 à 0,05, 0,025 puis 0,01 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute. Bien que des doses ayant atteint 0,4 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute aient été utilisées, les doses supérieures à 0,1 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute n'apportent généralement pas d'avantages additionnels.

Il est préférable d'administrer PROSTIN VR en perfusion intraveineuse continue dans une veine de gros calibre, mais on peut également utiliser un cathéter artériel ombilical installé à l'ouverture du canal artériel.

On a observé des effets indésirables lors de l'administration du médicament par ces deux voies, mais la voie intra-artérielle a été associée à une fréquence plus élevée de bouffées vasomotrices que la voie intraveineuse.

Le contact direct entre PROSTIN VR non dilué et un contenant en plastique provoque la dissolution des plastifiants contenus dans les parois du contenant. La solution peut devenir trouble, et l'aspect du contenant peut changer. Le cas échéant, il faut jeter la solution et remplacer le contenant en plastique. Ce phénomène semble lié à la concentration de la solution. Pour réduire au minimum le risque d'altération de la solution, il suffit d'ajouter PROSTIN VR directement à la solution pour perfusion intraveineuse; on évitera ainsi tout contact avec les parois des contenants en plastique.

*(Voir la rubrique **Instructions de dilution** à la page 11.)*

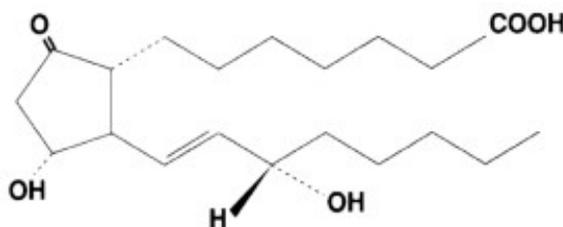
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : alprostadil (PGE₁)

Dénomination chimique : acide (13*E*, 15*S*)-11 α , 15-dihydroxy-9-oxoprost-13-*én*-1-oïque

Formule développée :



Poids moléculaire : 354,49

L'alprostadil est une poudre cristalline inodore, blanche à blanc cassé. Son point de fusion se situe entre 110 et 116 °C.

Composition

Chaque mL de PROSTIN VR renferme 500 microgrammes d'alprostadil dans de l'éthanol anhydre.

Stabilité et conservation

PROSTIN VR doit être conservé au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. On doit préparer une nouvelle solution toutes les 24 heures et jeter toute solution diluée depuis plus de 24 heures.

Instructions de dilution – Diluer 1 mL de PROSTIN VR dans une solution stérile de chlorure de sodium ou de dextrose pour injection. Le volume de la solution sera fonction de la pompe à perfusion utilisée. Préparer une nouvelle solution toutes les 24 heures. *Jeter toute solution diluée depuis plus de 24 heures.*

1. Pompe à débit constant de faible volume (possibilité de régler précisément le débit) :
Pour obtenir une solution renfermant 500 µg d'alprostadil, dissoudre 1 mL de PROSTIN VR (500 µg d'alprostadil) dans 25 à 100 mL de solution stérile de chlorure de sodium pour injection, USP, à 0,9 % ou de solution stérile de dextrose pour injection, USP, à 5 %. La vitesse de perfusion nécessaire à l'administration de 0,1 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute se calcule comme suit :

$$\text{Vitesse de perfusion (mL/h)} = \frac{\text{Volume renfermant 500 } \mu\text{g d'alprostadil} \times \text{poids corporel (kg)}}{83,3}$$

2. Pompe à débit prédéterminé (ne permettant pas de régler précisément le débit) :
Administrer 2 à 4 mL par heure. Le volume de solution salée ou glucosée à ajouter à 1 mL de PROSTIN VR se calcule comme suit :

$$\text{Volume de solution salée ou glucosée (mL)} = \frac{\text{Vitesse de la pompe (mL/h)} \times 83,3}{\text{Poids corporel (kg)}}$$

On peut facilement mélanger la solution pour perfusion dans une chambre de mélange graduée, insérée entre le flacon et la pompe.

Pour ramener la posologie de 0,1 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute à 0,05 microgramme par kilogramme de poids corporel par minute, réduire de moitié la vitesse de la pompe.

PRÉSENTATION

PROSTIN VR (alprostadil) est offert en ampoules de 1 mL renfermant 500 microgrammes d'alprostadil dans de l'éthanol anhydre. *PROSTIN VR est conditionné en boîtes de 5 ampoules.*

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Des doses de 1 à 10 µg/kg d'alprostadil administrées par voie intraveineuse à des mammifères ont produit une baisse uniforme de la tension artérielle. Cette action dépressive résulte d'une diminution de la résistance périphérique. L'hypotension provoquée par l'alprostadil a été associée à une augmentation du débit et de la fréquence cardiaques. On a observé une diminution de la résistance vasculaire dans les circulations musculocutanée, rénale, mésentérique, coronarienne et pulmonaire; la dilatation s'est révélée particulièrement manifeste après l'administration intra-artérielle du produit au voisinage des lits vasculaires environnants.

Dans les expériences in vitro réalisées au moyen de lambeaux de canal artériel d'agneau ou de veau, l'alprostadil a produit une relaxation marquée dans un milieu à faible teneur en oxygène. Toutefois, son effet a été pratiquement nul sur les lambeaux exposés à l'oxygène. Il a aussi été démontré, chez des rats et des lapereaux nouveau-nés, que l'administration sous-cutanée d'alprostadil rouvrait le canal artériel en voie d'obturation.

L'administration à des rates et à des lapines gravides presque à terme d'indométhacine et de salicylate de sodium – inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase – a occasionné la fermeture in utero du canal artériel chez le fœtus. En outre, l'administration gastrique in utero d'acide acétylsalicylique au fœtus presque à terme a donné lieu à une constriction du canal artériel et à une redistribution du débit cardiaque. Cet effet a pu être neutralisé grâce à une perfusion intraveineuse d'alprostadil pratiquée sur le fœtus.

Chez le rat et le singe, de fortes doses d'alprostadil, administrées par injection intraventriculaire, ont diminué la locomotion spontanée et réprimé la faculté de réponse aux stimulus, manifestations suivies de stupeur, puis de catatonie. Par contre, de très fortes doses administrées par voie parentérale n'ont causé qu'une brève sédation.

Administré dans le ventricule ou l'hypothalamus, l'alprostadil a produit une prompte élévation de la température corporelle chez le rat, le lapin, le chat, le singe, le mouton et le poulet.

L'alprostadil a semblé inhiber la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses adrénergiques et l'activité effectrice résultant de la stimulation des fibres adrénergiques. Dans la plupart des cas, l'alprostadil semble avoir stimulé les réactions cholinergiques, sauf en ce qui concerne le cœur et l'activité sécrétoire de la muqueuse gastrique. On ne connaît pas la signification clinique de ces observations.

L'alprostadil a relâché le tonus du muscle bronchique chez le chat, le chien et le singe en plus de diminuer brièvement la pression artérielle pulmonaire après la perfusion chez le chien anesthésié.

L'alprostadil a fortement inhibé l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP dans du plasma riche en plaquettes provenant du rat, du porc et de l'humain. L'inhibition a été brève (5 à 30 minutes). Chez l'humain, des doses tolérables de 0,1 à 0,2 µg/kg/minute n'ont pas provoqué d'inhibition.

Chez plusieurs espèces animales comme chez l'humain, l'alprostadil administré par les voies intraveineuse et intra-artérielle a été très rapidement métabolisé et distribué dans tout l'organisme, à l'exception du SNC, où les concentrations, bien que décelables, étaient très faibles. Les principaux organes ayant participé à la biotransformation et à l'inactivation du produit sont les poumons, le foie et les reins, qui ont métabolisé et éliminé de 40 à 95 % de l'alprostadil en un seul passage.

Quelques autres tissus se sont montrés capables de métaboliser l'alprostadil dans une mesure appréciable, quoique moindre. Les principaux métabolites trouvés dans le plasma (15-oxo-PgE₁ et 13,14-dihydro-15-oxo-PgE₁) ont été transformés par oxydation bêta et oméga avant d'être éliminés, essentiellement par les reins.

L'élimination des produits apparentés au médicament était quasi complète 24 heures après l'administration; l'urine ne renfermait pas d'alprostadil intact, et il n'y avait aucune trace de rétention de l'alprostadil ou de ses métabolites dans les tissus. Chez l'humain, le principal métabolite présent dans l'urine était l'acide 11 α -hydroxy-9,15-dioxo-2,3,4,5-tétranorprosta-1,20-dioïque, substance différente de celle qu'on a retrouvée dans l'urine du cobaye et du rat. Chez 3 espèces animales (rat, lapin et agneau), la biotransformation de la prostaglandine dans le poumon fœtal – siège principal de la transformation métabolique initiale de l'alprostadil administré par voie parentérale – a été au moins aussi importante que chez l'adulte.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	Intraveineuse	96
	Sous-cutanée	12 (nouveau-nés) 76
Rat	Intraveineuse	29
	Sous-cutanée	33 (nouveau-nés) 25

Les signes de toxicité dans ces études ont été la diarrhée, la dépression et les convulsions.

Toxicité subaiguë et toxicité à long terme

Étude de 5 jours chez le lapin

On a administré de l'alprostadil dans la muqueuse nasale de lapins à raison de 0,06 mg/kg 1 fois par jour pendant 5 jours. La muqueuse nasale n'a montré aucun signe de lésion.

Études de 7 jours chez le rat et le chien

Chez des rats ayant reçu de l'alprostadil par voie intra-artérielle à raison de 50 ng/kg/minute pendant 10 minutes toutes les heures, le seul effet indésirable observé a été une légère répression du poids corporel.

Chez le chien, on a administré l'alprostadil à raison de 10 ng/kg/minute pendant 10 minutes toutes les heures dans l'artère fémorale gauche ou à raison de 1 µg/kg/minute dans la veine cave antérieure pendant 7 jours.

L'effet du médicament administré par voie intra-artérielle a été minime, exception faite d'un œdème à l'extrémité perfusée.

L'administration intraveineuse a donné lieu aux effets cliniques suivants : anorexie, diarrhée, vomissements et crampes abdominales apparentes. Les animaux traités étaient léthargiques, semblaient faibles, et 3 sujets sur 4 ont développé une toux humide. Après 6 jours de traitement, on a observé un œdème sous-cutané des membres antérieurs chez les animaux ayant reçu le médicament. Les animaux traités présentaient un ptosis et une accumulation de mucus dans la conjonctive et les paupières.

La tension artérielle moyenne a baissé, mais elle est revenue à la normale après le premier jour de traitement. La fréquence cardiaque a augmenté après le premier jour de traitement.

À l'autopsie, on a observé un œdème sous-cutané des membres antérieurs chez les animaux ayant reçu le médicament. L'autopsie ou l'examen microscopique ont mis en lumière, chez les témoins ayant reçu l'excipient ainsi que chez les animaux traités, des thromboses et des infarctus étendus. Ces altérations pourraient être liées aux modalités de perfusion ou à l'excipient, qui renfermait de l'éthanol à 20 %. Quoi qu'il en soit, on n'a noté aucune différence entre les animaux traités et les témoins en ce qui concerne la répartition et l'intensité des thromboses; cela dit, seuls les animaux ayant reçu le médicament (2 sur 4) présentaient des infarctus pulmonaires patents.

Étude de 8 jours chez le singe

Des singes ont reçu de l'alprostadil par voie intramusculaire à des doses de 0,5 à 1,0 mg/kg/jour pendant 8 jours. Les effets du médicament ont été les suivants : dépression, vomissements et sialorrhée.

Études de 1 mois chez le rat et le chien

L'administration intraveineuse au rat de 0,18 mg/kg d'alprostadil 10 fois par jour pendant 30 jours a amené une légère répression de la prise de poids chez le mâle, un plus faible indice de consommation de nourriture tant chez les mâles que chez les femelles ainsi qu'une légère hausse de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

Des beagles ont reçu des doses d'alprostadil de 25, de 80 et de 250 ng/kg/minute par voie intraveineuse pendant 30 jours. Un quatrième groupe a reçu le diluant. On dénombrait 2 chiens de chaque sexe par groupe.

Les chiens ayant reçu la dose de 250 ng/kg/minute présentaient une enflure de la partie distale des membres, effet observé la première fois le 4^e jour de perfusion. Parmi les autres signes cliniques relevés dans ce groupe posologique, notons les vaisseaux scléaux injectés, le ptosis des paupières inférieures, le larmoiement, l'anorexie, les frémissements musculaires, un malaise apparent et un manque d'entrain lorsqu'on les incitait à se tenir sur leurs pattes.

Les chiens du groupe 80 ng/kg/minute ont présenté une enflure de la partie distale des membres, des vaisseaux scléaux injectés, un ptosis et des larmoiements, mais la fréquence de ces manifestations était variable et moindre. Le seul effet noté dans le groupe traité par la dose la plus faible (25 ng/kg/minute) a été les vaisseaux scléaux injectés.

Les altérations hématologiques ont été limitées à une augmentation de la vitesse de sédimentation chez les animaux soumis aux doses élevée et moyenne, effet qui concordait avec la hausse du taux de fibrinogène.

Outre cette hausse du taux de fibrinogène, les modifications biologiques observées ont été une augmentation du taux des phosphatases alcalines de même qu'une baisse du taux d'albumine sérique et de l'azote uréique du sang (groupe traité par la forte dose seulement).

Des lésions osseuses ont été mises au jour lors de l'autopsie macroscopique. On a découvert une prolifération dans les os longs des pattes des chiens traités par des doses de 250 et de 80 ng/kg/minute, dont l'importance semblait être directement liée à la dose.

La prolifération osseuse a été constatée à la fin des 30 jours de perfusion et n'était pas attendue. Étant donné que le protocole de ces études ne prévoyait pas le sacrifice par étapes ni une période d'observation ultérieure au traitement, on ne dispose d'aucun autre renseignement à l'heure actuelle.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**P^rPROSTIN* VR, SOLUTION STÉRILE
(alprostadil injectable, USP)**

Lisez attentivement ce qui suit avant que votre bébé commence à recevoir **PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE**. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec le professionnel de la santé qui s'occupe de votre bébé de la maladie et du traitement de votre bébé et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Environ 10 à 12 % des nouveau-nés traités par PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE ont fait de l'apnée (interruption de la respiration). L'apnée s'observe le plus souvent chez des bébés pesant moins de 2 kg à la naissance. Elle survient habituellement durant la première heure de perfusion du médicament. PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE doit être administré par des professionnels de la santé dûment formés dans un endroit pourvu de l'équipement nécessaire pour administrer des soins intensifs aux bébés.

Pourquoi utilise-t-on PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE?

- PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE est utilisé chez le nouveau-né ayant une malformation cardiaque congénitale. Il sert à garder le canal artériel ouvert pendant une courte période après la naissance. Le canal artériel est un vaisseau sanguin temporaire qu'ont les bébés avant la naissance. Normalement, il se ferme peu après la naissance. Chez le nouveau-né ayant une malformation cardiaque congénitale, ce vaisseau sanguin doit rester ouvert plus longtemps, jusqu'à ce qu'une opération puisse être effectuée pour corriger cette malformation ou traiter la maladie cardiaque.

Comment PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE agit-il?

PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE relaxe les muscles de la paroi du canal artériel pour empêcher celui-ci de se fermer tant que le nouveau-né en a besoin.

Quels sont les ingrédients de PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE?

Ingrédient médicinal : alprostadil

Ingrédient non médicinal : éthanol anhydre

Sous quelle forme se présente PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE?

Solution injectable : 0,5 mg/mL

PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés :

- atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et dont la peau a une coloration bleutée ou grisâtre;
- ayant une anomalie congénitale rare des veines pulmonaires;

- ayant de multiples petites rates accessoires ou dont la rate ne fonctionne pas normalement, dont la valvule pulmonaire du cœur ne se développe pas normalement et qui présentent une anomalie cardiaque rare causée par une malformation des veines pulmonaires.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec le professionnel de la santé qui s'occupe de votre bébé avant le début du traitement par PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE. Discutez avec lui de toutes les maladies et de tous les problèmes de santé que votre bébé pourrait avoir, notamment :

- Un syndrome de détresse respiratoire (problème qui fait en sorte que votre bébé a de la difficulté à respirer)
- Un affaiblissement du vaisseau sanguin temporaire (canal artériel) et des artères allant du cœur aux poumons
- Une transformation des os et des tissus
- Des antécédents de tendance aux saignements

Autres mises en garde

Reproduction accrue des cellules dans la partie inférieure de l'estomac (hyperplasie antrale) : PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE peut accroître la reproduction des cellules de la partie inférieure de l'estomac du nouveau-né s'il est administré pendant plus de 5 jours. Il peut en résulter un blocage entre l'estomac et l'intestin grêle. Le médecin de votre nouveau-né surveillera votre bébé de près pour repérer ce problème si PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE est administré pendant plus de 5 jours.

Informez le médecin de tous les produits de santé que prend votre bébé, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.

Comment PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE est-il administré?

PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE doit être administré :

- par un professionnel de la santé dûment formé;
- dans un endroit pourvu de l'équipement nécessaire pour administrer des soins intensifs aux bébés.

Le traitement commence habituellement au cours des 4 jours suivant la naissance. Il est administré pendant la période la plus courte nécessaire pour soigner votre bébé correctement.

Il sera donné à votre bébé en perfusion continue de l'une des deux façons suivantes :

- dans une veine (par voie intraveineuse);
- dans l'artère ombilicale, au moyen d'un long tube souple (appelé « cathéter »).

La tension artérielle de votre nouveau-né fera l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration de PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE.

Dose habituelle

Le médecin de votre nouveau-né déterminera à quelle dose et pendant combien de temps PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE doit être administré.

Surdose

Si vous pensez que votre bébé a reçu une trop grande quantité de PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Une surdose peut provoquer les manifestations suivantes :

- interruption de la respiration (apnée)
- fréquence cardiaque lente
- fièvre
- tension artérielle basse
- bouffées vasomotrices

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE?

Pendant son traitement par PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE, votre bébé pourrait ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- bouffées vasomotrices
- fièvre
- irritabilité
- fatigue ou somnolence
- mouvements involontaires
- raideur
- diarrhée
- régurgitation gastrique

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec le professionnel de la santé de votre bébé		Cessez l'administration du médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Apnée (interruption de la respiration)			✓
FRÉQUENT			
Bradycardie (ralentissement des battements cardiaques) : étourdissements, fatigue, essoufflement, douleur dans la poitrine, problèmes de mémoire			✓
Hypotension (basse pression sanguine) : étourdissements ou sensation de tête légère, évanouissement, vision trouble, nausée, fatigue			✓
Tachycardie (accélération des battements cardiaques) : essoufflement, sensation de tête légère, pouls rapide, battements cardiaques irréguliers, douleur dans la poitrine, évanouissement			✓
Arrêt cardiaque			✓
Œdème : enflure des bras et des jambes			✓
Convulsions			✓
Coagulation intravasculaire disséminée (affection caractérisée par la formation de caillots sanguins partout dans le corps, qui viennent obstruer les petits vaisseaux sanguins) : saignements pouvant être sévères			✓
Sepsis (infection grave amenant le système immunitaire à attaquer les cellules saines du corps)			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec le professionnel de la santé de votre bébé		Cessez l'administration du médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Hypokaliémie (faible quantité de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, fatigue et crampes musculaires			✓
PEU FRÉQUENT/RARE			
Insuffisance cardiaque congestive (incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang) : essoufflement, fatigue, faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements cardiaques rapides ou irréguliers			✓
Spasme de l'infundibulum droit (cône artériel, partie supérieure du ventricule droit du cœur)			✓
Bloc cardiaque du deuxième degré (problème du système de conduction électrique du cœur)			✓
Fibrillation ventriculaire (problème d'accélération du rythme cardiaque caractérisé par des battements rapides et irréguliers) : douleur dans la poitrine, battements cardiaques rapides, étourdissements, essoufflement, perte de conscience			✓
Hypertrophie ventriculaire (augmentation de volume et épaissement des parois du cœur [ventricule gauche]) : essoufflement, fatigue, sensation de cœur qui cogne, qui martèle ou qui bat trop vite, étourdissements ou évanouissement			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec le professionnel de la santé de votre bébé		Cessez l'administration du médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Hémorragie intracrânienne (saignement dans le cerveau) : maux de tête soudains et extrêmement sévères			✓
Hypothermie (température corporelle anormalement basse) : frissons, respiration lente et superficielle, troubles d'élocution, somnolence, confusion ou perte de mémoire, perte de conscience			✓
Choc (baisse de la circulation sanguine dans tout le corps) : peau froide et moite, pâleur, pouls rapide, respiration rapide, nausée ou vomissement, dilatation des pupilles, faiblesse, étourdissements ou évanouissement			✓
Bradypnée (respiration plus lente que la normale : sensation de tête légère, étourdissements, fatigue			✓
Pneumothorax (affaissement du poumon) : douleur soudaine dans la poitrine et essoufflement			✓
Difficulté à respirer			✓
Jaunisse (affection du foie causant le jaunissement de la peau et du blanc des yeux)			✓
Péritonite (inflammation de la membrane tapissant l'intérieur de l'abdomen et de ses organes : douleur abdominale, ballonnement, fièvre, nausée et vomissement, perte d'appétit, diarrhée, soif, incapacité à évacuer des selles ou des gaz,			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec le professionnel de la santé de votre bébé		Cessez l'administration du médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
fatigue			
Périamylgdalite (inflammation du tissu conjonctif soutenant les amygdales) : fièvre, frissons, difficulté à avaler ou à ouvrir complètement la bouche, enflure du visage et du cou, mal de tête			✓
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : formation excessive ou spontanée de bleus, apparition de minuscules taches rougeâtres sur la peau (en général, des jambes), saignement prolongé en cas de coupure, saignement des gencives ou du nez			✓
Anurie (arrêt de la production d'urine par les reins)			✓
Hématurie (présence de sang dans l'urine)			✓
Coup de fouet cervical (hyperextension du cou)			✓
Respiration sifflante (bruit aigu produit par la respiration)			✓
Hyperkaliémie (grande quantité de potassium dans le sang) : fatigue ou faiblesse, engourdissement ou picotements, nausée ou vomissement, douleur dans la poitrine, battements cardiaques irréguliers			✓
Anémie (faible quantité de globules rouges dans le sang) : fatigue, faiblesse, pâleur ou teinte jaunâtre de la peau, essoufflement, étourdissements ou sensation de tête légère, douleur dans la poitrine,			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec le professionnel de la santé de votre bébé		Cessez l'administration du médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
battements cardiaques irréguliers			
Hypoglycémie (faible quantité de sucre dans le sang) : fatigue, pâleur, transpiration, frissons et peau moite, tremblements, confusion, battements cardiaques rapides, faiblesse ou manque d'énergie			✓
Hypercapnie (trop grande quantité de dioxyde de carbone dans le sang) : rougeur de la peau, somnolence, mal de tête, étourdissements, essoufflement, épuisement			✓
Hyperémie (trop grande quantité de sang dans certaines parties du corps)			✓
Pneumopéricarde (pénétration d'air dans la cavité entourant le cœur) : douleur dans la poitrine, fréquence cardiaque élevée, douleur dans le haut de l'abdomen, nausée, essoufflement, évanouissement, chute de la pression sanguine			✓
Tachyphylaxie (diminution de la réponse au médicament)			✓
Hypoventilation : teinte bleutée de la peau, fatigue			✓
Tachypnée (respiration anormalement rapide)			✓

Si votre bébé présente un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou un effet secondaire qui s'aggrave, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec le professionnel de la santé qui s'occupe de votre bébé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE sera conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) par votre professionnel de la santé.

Pour en savoir plus sur PROSTIN VR, SOLUTION STÉRILE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou encore en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 26 mai 2020