

MONOGRAPHIE

PREPIDIL^{MD} (gel de dinoprostone)

0,5 mg / seringue de 2,5 mL (3 g)

Prostaglandine

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

Date de révision :
5 septembre 2012
L3 : 30 juin 2015

N° de contrôle : (156067)

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2012

Distribution : Laboratoires Paladin Inc.
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

NOM DU MÉDICAMENT

PREPIDIL^{MD}

(gel de dinoprostone)

Gel – 0,5 mg / seringue de 2,5 mL (3 g)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Prostaglandine

MODE D'ACTION

Administré par voie endocervicale, PREPIDIL (gel de dinoprostone), dont l'ingrédient actif est un analogue de la prostaglandine E₂, entraîne la maturation cervicale nécessaire au déclenchement du travail. Bien que les effets locaux de la prostaglandine E₂ sur la maturation cervicale ne soient pas spécifiquement connus, les données expérimentales indiquent que le médicament stimule l'hémodynamique cervicale qui, à son tour, favorise la maturation du col utérin.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

PREPIDIL (gel de dinoprostone), pour administration dans le canal cervical, est indiqué pour favoriser la maturation et la dilatation du col utérin chez la femme enceinte à terme ou proche du terme, dont les caractéristiques du col ne sont pas favorables au déclenchement du travail.

Il a été démontré qu'employé de cette manière, chez les patientes dont les caractéristiques ne sont pas favorables au déclenchement du travail par les moyens classiques, PREPIDIL produit de meilleurs résultats dans l'ensemble.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration endocervicale de PREPIDIL (gel de dinoprostone) n'est pas recommandée dans

les cas suivants :

1. Si les agents ocytociques sont généralement contre-indiqués ou s'il faut éviter des contractions prolongées. Les contre-indications s'appliquent alors en présence de :
 - (a) Antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine majeure
 - (b) Disproportion céphalo-pelvienne importante
 - (c) Antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique
 - (d) Grande multiparité : six grossesses à terme ou plus
 - (e) Souffrance fœtale préexistante soupçonnée ou cliniquement évidente
 - (f) Surdistension de l'utérus (grossesses multiples, polyhydramnios)
2. Rupture de la membrane amniotique ou chorioamnionite soupçonnée
3. Hypersensibilité aux prostaglandines ou à tout autre ingrédient de la préparation
4. Saignement vaginal inexplicable au cours de cette grossesse
5. Présentation vicieuse du fœtus
6. État gynécologique, obstétrical ou médical ne permettant pas un accouchement vaginal
7. Grossesse compliquée par une anomalie de position du placenta ou du cordon ombilical

PREPIDIL ne doit pas être utilisé simultanément avec un autre agent ocytocique (*voir « Mises en garde »*).

PREPIDIL ne doit pas être employé chez les patientes qui ont des antécédents d'épilepsie.

MISES EN GARDE

PREPIDIL (gel de dinoprostone), comme tout agent ocytocique efficace, doit être utilisé par du personnel médical expérimenté, dans un milieu hospitalier possédant les installations appropriées pour les soins obstétricaux, et la posologie recommandée doit être scrupuleusement respectée.

Le recours à l'administration d'ocytocine après l'utilisation de PREPIDIL pour obtenir la maturation cervicale nécessaire au déclenchement du travail a été étudié. Les prostaglandines peuvent potentialiser les effets de l'ocytocine sur l'utérus. Par conséquent, afin d'éviter de

potentialiser l'action d'un agent ocytotique par un autre, on recommande d'attendre de six à douze heures après l'application de PREPIDIL pour obtenir la maturation cervicale avant d'administrer un agent ocytotique visant à déclencher le travail. Dans le cas où l'on doit, après avoir utilisé PREPIDIL pour obtenir la maturation du col, recourir à l'administration d'un autre agent ocytotique pour déclencher le travail, une surveillance étroite de la patiente est conseillée.

Il a été montré que les femmes âgées de 35 ans et plus, celles qui subissent des complications durant la grossesse (notamment la prééclampsie grave) ainsi que celles dont la durée de grossesse dépasse 40 semaines sont exposées à un risque plus élevé de coagulation intravasculaire disséminée après l'accouchement. De plus, ces facteurs peuvent accroître davantage le risque associé au déclenchement du travail (*voir* « Effets indésirables »). Par conséquent, il faut employer la dinoprostone avec prudence chez ces patientes et prendre des mesures pour détecter l'évolution d'une fibrinolyse le plus tôt possible après l'accouchement.

Le professionnel de la santé doit se rappeler que l'application intracervicale du gel de dinoprostone peut entraîner une rupture de tissu antigénique, puis la formation d'un embole, ce qui, dans de rares cas, peut causer une embolie amniotique.

PRÉCAUTIONS

Avant et pendant l'administration de PREPIDIL (gel de dinoprostone), il importe de surveiller de près l'activité utérine, l'état du fœtus et l'évolution du col (dilatation et effacement) pour pouvoir déceler les signes de réaction indésirable : hypertonie, contractilité utérine soutenue et souffrance fœtale. En présence d'antécédents de contractilité utérine hypertonique ou de contractions utérines tétaniques, on recommande d'exercer une surveillance étroite continue de l'activité utérine et de l'état du fœtus. Il importe de garder à l'esprit la possibilité de rupture utérine et/ou de lacération cervicale en présence de fortes contractions myométriques soutenues.

Avant d'utiliser PREPIDIL, évaluer soigneusement les proportions céphalo-pelviennes.

En présence des affections ou antécédents suivants, faire preuve de prudence dans l'administration de PREPIDIL :

Asthme ou antécédents d'asthme

Glaucome ou hypertension oculaire

Les prostaglandines sont excrétées en très faibles concentrations dans le lait maternel. Aucune différence mesurable n'a été observée entre le lait des femmes ayant accouché prématurément et celui des femmes qui ont mené leur grossesse à terme.

L'administration prolongée de prostaglandine E₁ au nouveau-né peut causer une prolifération osseuse. Rien ne prouve que l'administration de courte durée de prostaglandine E₂ puisse causer des effets comparables.

Éviter de déposer PREPIDIL au-delà de l'orifice interne de l'utérus. L'administration de ce produit dans l'espace extra-amniotique a été associée à une hyperstimulation utérine.

User de prudence chez les patientes atteintes de maladie rénale sévère et/ou de maladie hépatique sévère accompagnées d'aberrations métaboliques.

Interactions médicamenteuses

Comme toutes les prostaglandines, PREPIDIL peut potentialiser la réponse utérine à l'ocytocine. Dans le cas où l'on doit, après avoir utilisé PREPIDIL pour obtenir la maturation du col, recourir à l'administration d'un agent ocytocique pour déclencher le travail, une surveillance étroite de la patiente est conseillée (*voir* « Mises en garde »).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les manifestations indésirables le plus couramment observées au cours des essais cliniques effectués avec PREPIDIL (gel de dinoprostone) sont les suivantes : variation intrapartum de la fréquence cardiaque du fœtus et souffrance fœtale non classifiée pendant ou suivant l'administration du gel. La fréquence des effets indésirables suivants provient d'essais cliniques (administration endocervicale de 0,5 mg de gel) au cours desquels l'ocytocine a servi de témoin. La fréquence des effets indésirables rapportés dans le groupe témoin était comparable.

Effets sur le fœtus (16 %)

Variation intrapartum de la fréquence cardiaque du fœtus, y compris bradycardie, et

souffrance fœtale non classifiée, pendant ou après l'administration du gel PREPIDIL (13 %);

Anomalies de la contractilité utérine avec variation de la fréquence cardiaque du fœtus (3 %);

Nouveau-nés déprimés à la naissance (indice d'Apgar inférieur à 7) :

1 minute (13 %)

5 minutes (1 %)

Effets sur la mère (10 %)

Anomalies de la contractilité utérine sans variation de la fréquence cardiaque du fœtus (5 %);

Effets gastro-intestinaux (vomissements et/ou diarrhée - 5 %)

Divers (≥ 1 %)

Fièvre

Lombalgie

Sensation de chaleur vaginale

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Troubles sanguins et lymphatiques : Un risque accru de coagulation intravasculaire disséminée après l'accouchement a été observé chez les patientes dont le travail a été déclenché par un traitement médicamenteux, soit le dinoprostone ou l'ocytocine (*voir « Mises en garde »*). Cet effet indésirable semble toutefois rare (< 1 accouchement sur 1000).

Les effets indésirables non mentionnés précédemment qui ont été rapportés spontanément après la commercialisation de PREPIDIL sont énumérés ci-après.

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

Troubles digestifs : nausées

Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux : rupture utérine

SURDOSAGE

Le surdosage par PREPIDIL peut se manifester par une hypercontractilité et une hypertonie utérines. Dans la plupart des cas, des mesures générales traditionnelles (p. ex., changement de

position de la mère et administration d'oxygène) se sont avérées efficaces, l'hyperstimulation du myomètre provoquée par la prostaglandine E₂ étant transitoire. On peut recourir aux agents β-adrénergiques pour traiter l'hyperstimulation résultant de l'administration de prostaglandine E₂ dans le but de favoriser la maturation cervicale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de PREPIDIL (gel de dinoprostone) est de 0,5 mg. Chaque seringue préremplie contient 3 grammes de gel (2,5 mL), renfermant 0,5 mg de dinoprostone.

Ce produit est destiné à être administré en une dose unique.

À l'aide de la sonde fournie, exprimer délicatement le contenu en entier de la seringue dans le canal cervical, juste sous l'orifice interne du col. Ne pas essayer d'administrer la petite quantité de gel qui reste dans la sonde. Éviter de déposer PREPIDIL au-delà de l'orifice interne de l'utérus. L'administration de ce produit dans l'espace extra-amniotique a été associée à une hyperstimulation utérine (*voir* « Précautions »).

Une fois la procédure terminée, demander à la patiente de rester en position couchée environ 10 à 15 minutes, pour empêcher le gel de s'écouler.

PRÉSENTATION

PREPIDIL (gel de dinoprostone) est présenté sous forme de préparation translucide stérile contenue dans une seringue préremplie accompagnée d'une sonde. Chaque seringue renferme :

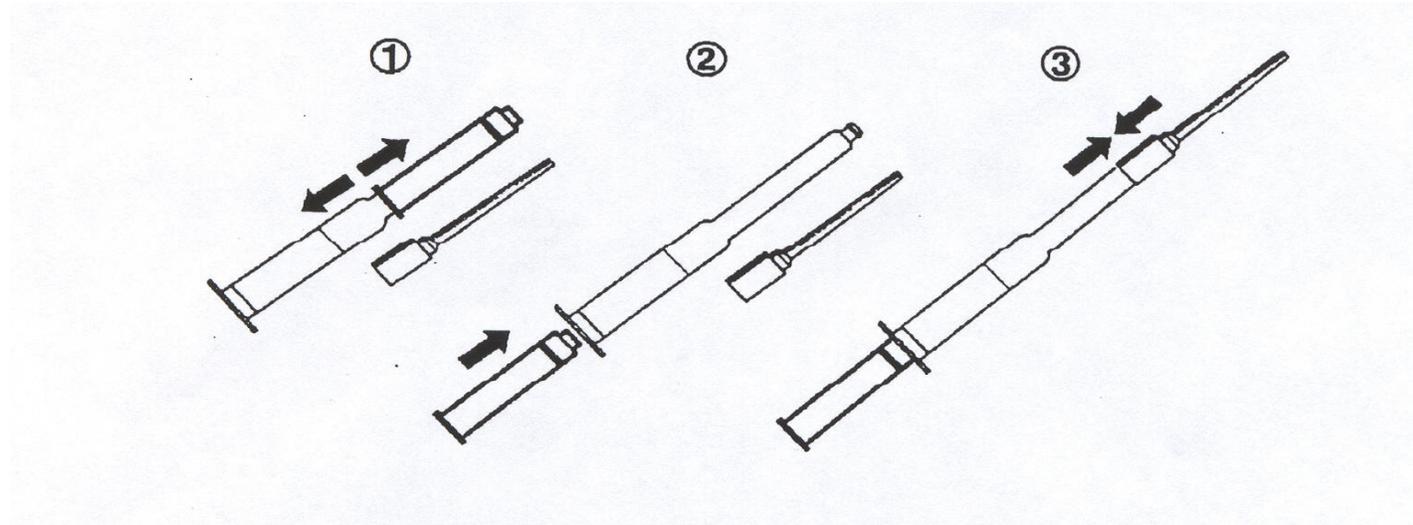
Ingrédient médicinal : 0,5 mg de dinoprostone (PGE₂) / seringue de 2,5 mL (3 g)

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale et triacétine

VOIR LE DIAGRAMME POUR LES INSTRUCTIONS D'ASSEMBLAGE (ANNEXE A).

ANNEXE A

Assemblage seringue/sonde



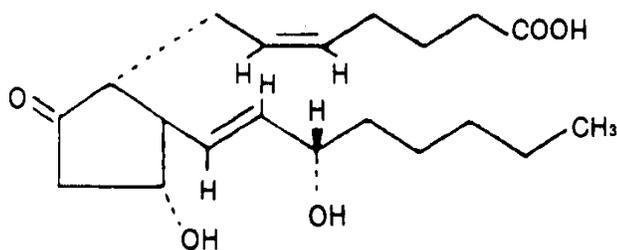
1. Enlever le capuchon protecteur (qui servira de rallonge de piston).
2. Insérer le capuchon protecteur dans l'extrémité de la seringue.
3. Ancrer fermement la sonde au bec de la seringue. Au son de deux « clics » distincts, elle sera bien en place.

Sous réfrigération constante à une température de 4 °C, PREPIDIL se conserve pendant 24 mois.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Formule développée et données chimiques

Dinoprostone



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

Poids moléculaire : 352,5

Dénomination chimique : acide (5Z,11 α ,13E,15S)-11,15-dihydroxy-9-oxoprostanoïque

Description :

PREPIDIL 0,5 mg est une préparation translucide thixotrope renfermant 0,5 mg de dinoprostone, ingrédient actif, dans chaque dose unitaire de 3 grammes (2,5 mL). La dinoprostone est une poudre cristalline blanche. Son point de fusion se situe entre 64 et 71 °C.

Il est facilement soluble dans la triacétine, un composant du gel. Il est aussi soluble dans l'éthanol et dans l'eau à 25 % d'éthanol. Sa solubilité dans l'eau se limite à 130 mg/100 mL.

PHARMACOLOGIE

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

En outre, la période de pseudogavidisme a été plus brève chez la rate, et la motilité utérine a été stimulée chez le singe rhésus. Le diamètre cervical, le poids et le glycogène n'ont pas été altérés chez les rates traitées par la dinoprostone.

On a administré, par voie sous-cutanée, une seule injection de dinoprostone à deux groupes de 5 hamsters (*Mesocricetus auratus*) et à un groupe témoin de 8 hamsters, au 4^e jour de gestation. Au 7^e jour, aucun (0) hamster sur 5 du groupe de 0,5 mg de dinoprostone, 2 hamsters sur 5 du groupe de 0,25 mg de dinoprostone et 8 hamsters sur 8 du groupe de la solution physiologique salée étaient gravides. L'injection de prostaglandine a légèrement réduit l'activité normale. On a injecté, par voie intraveineuse, une dose de 30 mg/kg de dinoprostone à deux groupes de souris, gravides et non gravides. Cette dose n'a pas été toxique pour les souris non gravides. Elle a causé la mort du fœtus chez les souris gravides.

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

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

tératogène.

Des perfusions intraveineuses de 0,8 µg/min de dinoprostone ont déclenché des contractions utérines maximales chez les singes rhésus gravides (*Macaca mulatta*). Des injections sous-cutanées de 15 mg 2 f.p.j., à partir du 34^e jour (3 injections), ont mis fin à la gestation, mais les injections commencées au 42^e jour n'ont pas eu cet effet. L'application vaginale ou l'injection sous-cutanée de 2 mg de dinoprostone au singe rhésus du 120^e au 125^e jour de gestation a stimulé la contractilité utérine pendant 3 à 4 heures. Une application vaginale de 5 mg de dinoprostone a stimulé la contractilité utérine pendant 5 heures. Une application intracervicale de 0,5 mg de dinoprostone a stimulé la contractilité utérine pendant 5 heures.

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

Système nerveux central

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

Système cardiovasculaire

Administrée par voie intraveineuse à des chiens dressés, non anesthésiés, la dinoprostone réduit la tension artérielle moyenne, augmente le débit cardiaque et diminue la résistance périphérique. L'effet serait principalement attribuable à une vasodilatation périphérique. Ce composé exerce un effet hypertensif chez le rat et le chien anesthésiés au pentobarbital, ayant subi une vagotomie ou ayant reçu du tartrate de pentolinium. La sensibilité est 20 fois plus grande chez les chiens traités que chez ceux non anesthésiés, tandis que chez les rats, elle est environ 2 fois plus grande.

Les chiens anesthésiés ayant reçu un bloc régional sont plus sensibles aux prostaglandines que les rats soumis au même traitement. D'après des études menées avec la dinoprostone libre et la dinoprostone liée aux albumines, l'effet hypotensif chez le rat est le même, que ces préparations soient administrées par voie intraveineuse ou par voie intra-artérielle.

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

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

Système respiratoire

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

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

Appareil digestif

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

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

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

Squelette

Des études animales menées sur plusieurs semaines ont montré que de fortes doses de prostaglandines des séries E et F peuvent provoquer une prolifération osseuse.

Diverses activités pharmacologiques se rapportant à l'efficacité et à l'innocuité

La dinoprostone inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP et le calcium dans du plasma citraté riche en plaquettes de rat, de lapin et d'humain. Ce composé est particulièrement efficace contre l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP dans le plasma de lapin; cette inhibition a été obtenue avec des concentrations d'au moins 10 µg/mL. De plus faibles concentrations, de 3,0 à 0,1 µg/mL, ont entraîné une légère potentialisation de l'agrégation plaquettaire. Toutefois, cette faible potentialisation n'a été apparente qu'à la concentration spécifique de 0,5 à 1,0 µg/mL d'ADP, et n'a pas été observée sur les plaquettes de rat et les plaquettes humaines. Ce phénomène, dont la portée clinique n'a pas été établie, doit donc être considéré comme étant propre à cette espèce animale.

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

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

Biotransformation

Chez l'animal

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

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

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

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

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

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

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

Chez le rat, les taux tissulaires maximums de dinoprostone marquée s'observent principalement dans le foie, les reins et les poumons, de 30 à 60 minutes après l'administration. Après 24 heures, on retrouve moins de 0,1 % de la dose dans les tissus analysés, sauf pour la portion inférieure de l'intestin grêle et pour le gros intestin.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PREPIDIL (gel de dinoprostone) 0,5 mg, pour administration endocervicale, entraîne la maturation cervicale nécessaire au déclenchement du travail chez les patientes dont les caractéristiques du col ne sont pas favorables au déclenchement du travail. Le mode d'action n'a pas été complètement élucidé. Toutefois, les données expérimentales chez l'humain indiquent que la PGE₂ stimule l'hémodynamique cervicale et entraîne la maturation du col.

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

En clinique, le traitement par le gel de PGE₂ à 0,5 mg avant le déclenchement du travail a été associé à un taux de réussite de 83 %, comparativement à 58 % chez les témoins non traités. En outre, l'intervalle moyen entre le déclenchement et l'accouchement a été de 10,2 heures, par rapport à 11,6 heures chez les témoins. Il a également été associé à une réduction du taux de césarienne (28 % comparé à 34 % pour les témoins).

Lors d'une étude clinique multicentrique comparative avec placebo menée auprès de 397 patientes, la fréquence des effets secondaires notables suivants a été observée : 1) anomalies de la contractilité utérine (2,5 % avec le gel de PGE₂ vs 3,1 % avec le placebo); 2) variation du rythme cardiaque fœtal, intrapartum (8,4 %, pendant ou après l'administration de gel de PGE₂, vs 3,6 % avec le placebo); et 3) vomissements et/ou diarrhée (1,5 % avec le gel PGE₂ vs 1 % avec le placebo). Aucun des effets secondaires signalés n'a été considéré comme un obstacle à l'application endocervicale du gel de PGE₂ pour obtenir la maturation cervicale nécessaire au déclenchement du travail.

Tant chez l'animal de laboratoire que chez l'homme, de fortes doses de PGE₂ peuvent provoquer une baisse de la tension artérielle, que l'on croit attribuable à l'action des prostaglandines sur la musculature lisse du système vasculaire. Des élévations temporaires de la température corporelle ont été observées. La PGE₂ peut aussi stimuler la musculature lisse de l'appareil digestif et causer des vomissements et/ou de la diarrhée.

Chez l'humain, la dinoprostone administrée par voie intraveineuse est distribuée et métabolisée très rapidement. Après 90 secondes, il ne reste dans le sang qu'environ 3,2 % de la dose

administrée sous forme inchangée. Toutefois, des métabolites de la dinoprostone ont été retrouvés dans le sang et l'urine. L'activité pharmacologique des métabolites est plus faible que celle de la molécule mère. Cependant, la concentration plasmatique du métabolite est utile pour déterminer le taux d'absorption du médicament. Le métabolite 11-désoxy-13,14-déshydro-15-céto-13-11B-16-cyclo de la PGE₂, ou bicyclo PGEM, a été étudié chez les patientes nécessitant une maturation cervicale par la dinoprostone avant le déclenchement du travail, de même que chez les témoins. On a noté une augmentation de 18 % des concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM chez les patientes qui n'avaient pas répondu à la dinoprostone par rapport aux témoins. Chez les patientes qui avaient répondu à la dinoprostone, les concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM étaient supérieures de 80 % à celles des témoins. Chez les patientes ayant répondu à la dinoprostone, les concentrations plasmatiques de bicyclo PGEM étaient supérieures de 140 % à celle des patientes qui n'avaient pas répondu au traitement. La PGE₂ se lie à l'albumine plasmatique dans une proportion de 73 %, d'après la dialyse à l'équilibre.

La PGE₂ est rapidement métabolisée dans les poumons, les reins, la rate et le foie. Un seul passage d'une dose de PGE₂ administrée dans le système circulatoire convertit 90 % de la PGE₂ en métabolites.

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

Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose de PGE₂ marquée, 50 % de la radioactivité injectée a été récupérée dans l'urine après deux heures et 67 %, après 12 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voici un sommaire des DL₅₀ mesurées après l'administration d'une seule dose de dinoprostone :

<u>ANIMAL</u>	<u>VOIE</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>	<u>AUTRE</u>
Souris	I.v.	158	-
Souris	Orale	500	-
Rat	I.v.	45	-
Rat	Orale	513	-
Souris	I.v.	-	Pas toxique à 30 mg/kg; a causé la mort fœtale
Singe	Dans le myomètre		1,25 mg; nécrose de coagulation légère à sévère

Toxicité subaiguë

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

L'administration de 1 mg/j de dinoprostone pendant 5 jours n'a pas été irritante. Les lapins ont toléré la dinoprostone dans un gel de triacétine administré par voie intravaginale pendant 7 jours sans irritation. Une toxicité clinique, incluant diarrhée et mortalité, a été observée aux fortes doses de 8,10 et de 10,80 mg/kg.

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

Toxicité chronique

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

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

Dans une autre étude menée chez le rat, 1,5 mg/kg de dinoprostone a été administré par voie intraveineuse pendant 2 semaines; la dinoprostone a été jugée non toxique.

La dinoprostone a été administrée à des rats par voie orale pendant 14 jours. La dose maximum tolérée était de 100 mg/kg/j. La dose de 320 mg/kg/j s'est révélée toxique et létale. On a observé de la diarrhée, une perte de poids et une augmentation du poids de l'estomac. On a noté des augmentations, reliées à la dose, de la surface totale et de la surface des muqueuses non glandulaire, fundique et pylorique. La hauteur et le volume des muqueuses fundique et pylorique étaient considérablement augmentés à toutes les doses (10-320 mg/kg/j). Les variations de l'estomac non glandulaire étaient inconstantes et moins graves; leur fréquence étant plus élevée chez les rates.

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

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

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

tolérée par les rats Fisher 344 était de 30 mg/kg.

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

Des doses orales de 0,2 à 60 mg/kg/j de dinoprostone ont été administrées à des chiens pendant 1 à 3 jours. Après une période de 12 jours sans médicament, des doses de 6 et de 20 mg/kg/j ont été administrées à 2 groupes. La dose maximale tolérée se situait entre 6 et 20 mg/kg/j. À l'occasion, la dose de 6 mg/kg/j a causé des vomissements et des selles molles, mais elle a été généralement bien tolérée, tant en administration ponctuelle que continue. La dose de 20 mg/kg/j était mal tolérée, sans être létale. La dose de 60 mg/kg/j se situait au-delà du maximum toléré.

On a observé les effets suivants avec la dose de 20 mg/kg/j et plus : épisodes répétés de vomissements, diarrhée, perte de poids, perte d'électrolytes sériques et urinaires, déshydratation, pouls diminué, activité diminuée, dépression de la fonction du SNC, sclérotique injectée, larmes et ptyalisme. Pour toutes les posologies on a observé un épaissement des muqueuses fundique et pylorique d'apparence pavimenteuse et une augmentation de la sécrétion de mucus gastrique.

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

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

Pouvoir carcinogène

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

Pouvoir mutagène

Test Salmonella/microsome (Épreuve de Ames)

Des doses de dinoprostone de 250 à 2000 µg/boîte ont permis d'évaluer la mutagénicité bactérienne par le test Salmonella/microsome à l'aide des souches expérimentales les plus sensibles (TA98, TA100, TA1537, TA1538 et TA1535). Les résultats n'ont révélé aucun signe de mutagénicité bactérienne à n'importe quelle dose, avec ou sans système in vitro d'activation métabolique.

Atteinte de l'ADN/Technique d'élution alcaline

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

Test du pouvoir mutagène

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

Étude de la sensibilisation anaphylactique

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

Reproduction et tératologie

Étude périnatale chez le rat

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

Étude tératologique modifiée chez le rat

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

Étude de la reproduction chez la rate à fécondité éprouvée

Les effets suivants ont été signalés à la suite de l'administration de doses quotidiennes par voie sous-cutanée de 1,0 ou de 3,0 mg/kg de dinoprostone, pendant 14 jours avant l'accouplement, chez des rates reproductrices : diminution du gain de poids maternel, diminution du nombre de gestations, et portées un peu moins nombreuses. Le nombre de ratons mort-nés n'était pas attribuable au médicament ni à la dose, et le poids moyen des petits était comparable à celui des ratons provenant des animaux témoins. À l'examen macroscopique, les petits de mères traitées par la dinoprostone semblaient normaux.

Étude tératologique chez le lapin

On a administré des injections sous-cutanées (doses de 0,25 mg/kg 2 f.p.j. et de 0,50 mg/kg 2 f.p.j.) à des groupes de lapines gravides (espèce Belted Dutch) aux 9^e, 10^e et 11^e jours de gestation; un troisième groupe a reçu le véhicule seul, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de gestation.

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

Étude tératologique chez le lapin (Segment II)

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

Bibliographie

1. Thiery M *et coll.* Endocervical Prostaglandin E₂ Gel for Preinduction Cervical Softening; *Prostaglandin* 1984; 27(3):429-39.
2. Winerup L *et coll.* Ripening of the Cervix and Induction of Labor in Patients at Term by Single Intracervical Application of Prostaglandin E₂ in Viscous Gel; *Acta Gynecol Scand Suppl.* 1979; 84: 11-13.
3. Ekman G *et coll.* Intravaginal versus Intracervical Application of Prostaglandin E₂ in Viscous Gel for Cervical Priming and Induction of Labor at Term in Patients with an Unfavorable Cervical State; *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 247(6):658-61.
4. Ulmsten U *et coll.* Intracervical Application of Prostaglandin Gel for Induction of Term Labor; *Obstet & Gynecol.* 1982; 59(3):336-9.
5. Floberg J *et coll.* Experience with an Industrially Manufactured Gel PGE₂ for Cervical Priming; 1983; *Arch Gynecol.* 1983;233:225-8.
6. Noah ML *et coll.* Preinduction cervical softening with endocervical PGE₂ gel, a multicenter trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66:3-7.
7. Graves GR *et coll.* The effect of vaginal administration of various doses of Prostaglandin E₂ Gel on cervical ripening and induction of labour. *Am J Obstet & Gynecol* 1985; 151:178-81.
8. Nimrod C *et coll.* Cervical ripening and labour induction with intracervical triacetin base Prostaglandin E₂ Gel: a placebo controlled study. *Obstet & Gynecol* 1984; 64:476-8.
9. Berstein P *et coll.* Cervical ripening and labour induction with Prostaglandin E₂ Gel: a placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:336-40.
10. Goeschen K: Premature Rupture of Membranes Near Term: Induction of Labour with Endocervical Prostaglandin E₂ Gel or Intravenous Oxytocin. *Am J Perinatal* 1989; 6(2):181-4.
11. Gonen R *et coll.*: Intracervical Prostaglandin E for Induction of Labor in Patients with Premature Rupture of Membranes and an Unripe cervix. *Am J Perinatol* 1994;11(6):436-8.
12. Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine: juin 1993; ACOG Committee Opinion; No.123.
13. De Abajo FJ *et coll.* Labor Induction with Dinoprostone or Oxytocine and Postpartum Disseminated Intravascular Coagulation: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am. J. Obstet Gynecol* 2004;191:1637-43.

14. Cusick W *et coll.* Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy After Intracervical Dinoprostone for Cervical Ripening. *Journal of Reproductive Medicine Prostaglandin F2a. Effect on airway conductance in healthy subjects and patients with bronchial asthma. Adv Bio Sci* 1972; 9:241-245.
15. Neu J, *et coll.* Prostaglandin concentrations in human milk. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:649-52.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

**Gel PREPIDIL
Gel de dinoprostone**

du foie ou des reins; le gel PREPIDIL ne doit pas être administré avec d'autres agents ocytotiques.

L'ingrédient médicinal

Dinoprostone (PGE₂)

Les ingrédients non médicinaux importants

Silice colloïdale et triacétine

La présentation

PREPIDIL est présenté sous forme de préparation translucide stérile contenue dans une seringue préremplie accompagnée d'une sonde.

Chaque seringue renferme

0,5 mg de dinoprostone (PGE₂) / seringue de 2,5 mL (3 g)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation du gel PREPIDIL 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 le gel PREPIDIL. 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

Le gel PREPIDIL est utilisé pour favoriser la maturation et la dilatation du col de l'utérus chez les femmes enceintes en fin de grossesse.

Les effets de ce médicament

Le gel PREPIDIL 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

Le gel PREPIDIL ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si les agents ocytotiques sont généralement contre-indiqués ou s'il faut éviter des contractions utérines prolongées;
- si les membranes amniotiques sont rompues ou en présence d'une chorioamnionite (inflammation des membranes fœtales);
- si vous avez eu des saignements vaginaux inexpliqués pendant la grossesse;
- si vous ne pouvez donner naissance par voie vaginale;
- si les médicaments visant à déclencher le travail ne sont pas nécessaires ou que la prolongation des contractions utérines met la sécurité du bébé en danger ou nuit à la stabilité de l'utérus;
- si vous êtes allergique aux prostaglandines, à tout autre agent ocytotique ou à tout autre ingrédient du gel PREPIDIL;
- si la tête du bébé n'est pas engagée (dans la zone pelvienne), ou en présence d'une position anormale du placenta ou du cordon ombilical, ou d'une mauvaise présentation fœtale (le bébé se présente mal pour la naissance);
- si vous avez ou avez déjà eu une inflammation pelvienne qui n'a pas été traitée;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, des poumons,

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

PREPIDIL doit être administré par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de ce médicament.

Le gel PREPIDIL peut causer une rupture utérine et/ou une lacération cervicale (déchirement) et une embolie amniotique (« syndrome anaphylactoïde de la grossesse »).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le gel PREPIDIL si :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre le gel PREPIDIL, informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

La dose recommandée de PREPIDIL (gel de dinoprostone) est de 0,5 mg, ce qui correspond au contenu d'une seringue préremplie. Chaque seringue est destinée à être administrée en une seule dose.

Une fois que le médecin a appliqué le gel, vous devez rester couchée sur le dos pendant 10 à 15 minutes pour empêcher le gel de s'écouler.

Surdosage

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

Dose oubliée

Sans objet

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles chez la mère (10 %) comprennent les suivants : anomalies de la contractilité utérine sans variation de la fréquence cardiaque du fœtus (5 %), vomissements et diarrhée (5 %), fièvre (> 1 %), douleur au dos (> 1 %), sensation de chaleur vaginale (> 1 %).

Les effets secondaires possibles chez le bébé (16 %) comprennent les suivants : variation de la fréquence cardiaque du fœtus et souffrance fœtale non classifiée (13%), anomalies de la contractilité utérine avec variation de la fréquence cardiaque du fœtus (3 %) et nouveau-nés déprimés (13 % à 1 minute) :

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	
Fréquent	Travail anormal affectant le fœtus		✓	
	Syndrome de souffrance fœtale		✓	
	Hypertonie utérine		✓	
Peu fréquent	Nausées, vomissements et diarrhée		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise du gel PREPIDIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre

pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

- Conserver au réfrigérateur à 4 °C ou moins.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne 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
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{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> ou en communiquant avec le distributeur, Laboratoires Paladin Inc., au 1-888-867-7426 (Service de l'information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 5 septembre 2012 (L3 : 30 juin 2015)