

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CERVIDIL**<sup>®</sup>

**Dinoprostone**  
**Insertion vaginale de 10 mg**

Prostaglandine

Ferring Inc.  
200 Yorkland Blvd., Suite # 800  
Toronto, Ontario  
M2J 5C1

Date de préparation:  
1<sup>er</sup> avril 1997

Date de révision:  
29 Septembre 2006

**Numéro de contrôle : 107457**

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
DOSAGE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	15
PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	17
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>16</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....	16
TOXICOLOGIE .....	17
RÉFÉRENCES .....	19
<b>PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>20</b>

# CERVIDIL

dinoprostone

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS{ TC \11 "PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION} DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **INFORMATION{ TC \12 "SUMMARY PRODUCT INFORMATION} SOMMAIRE SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux importants du point de vue clinique</b>
Vaginal	10 mg	Polymère hydrogel Préparé en utilisant : Macrogol 8000 Dicyclohexylméthane-4,4' diisocyanate 1,2,6-Hexanetriol Système de retrait en polyester

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE{ TC \12 "INDICATIONS AND CLINICAL USE}**

Le cervidil (dinoprostone) est indiqué pour :

- L'initiation et/ou la prolongation de la maturation du col chez les patientes arrivées au terme ou près du terme de leur grossesse et pour qui il existe une indication médicale ou obstétricale pour le déclenchement du travail.

#### **Femmes d'âge gériatrique (> 65 ans):**

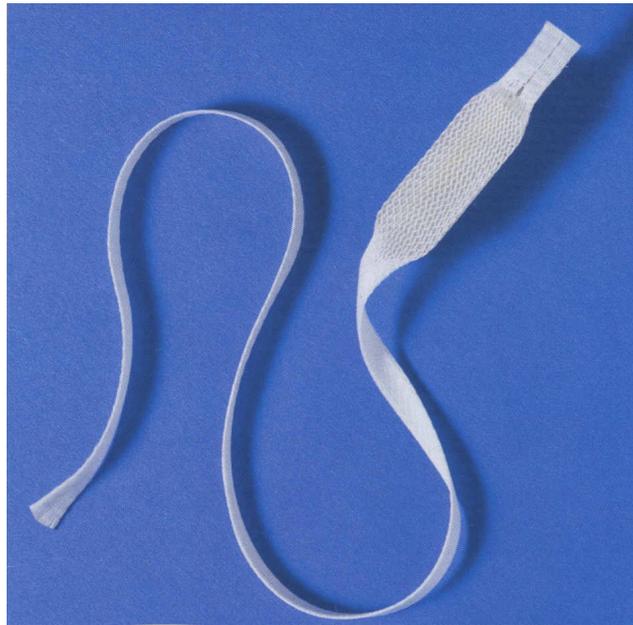
Le Cervidil n'a pas été étudié chez cette population de patientes et son utilisation n'est pas recommandée.

#### **Pédiatrique (< 18 ans):**

Le Cervidil n'a pas été étudié chez cette population de patientes et son utilisation n'est pas recommandée.

## DESCRIPTION DE L'INSERTION VAGINALE

Le CERVIDIL est une mince plaque polymérique, plate et semi transparente. Rectangulaire, elle possède des coins arrondis et est contenue à l'intérieur d'un système de récupération fait de polyester maillé, tel qu'illustré ci-dessous.



Chaque insertion vaginale contient 10 mg de dinoprostone (prostaglandine E<sub>2</sub>) dispersée dans l'ensemble de sa matrice et libère environ 0,3 mg/heure de PGE<sub>2</sub> sur une période de 12 heures. Le réservoir de 10 mg de dinoprostone sert à assurer une libération constante et soutenue du produit.

Le système de retrait est constitué d'une pochette de polyester maillé faite d'une seule pièce et d'un ruban servant au retrait. Il permet de facilement et sûrement retirer le tampon lorsque la patiente a suffisamment reçu de PGE<sub>2</sub> ou qu'il devient nécessaire d'arrêter l'administration du médicament pour des raisons liées à l'accouchement.

## CONTRE-INDICATIONS{ TC \12 "CONTRAINdications}

Le CERVIDIL est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patientes qui sont hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient de la préparation ou à toute composante du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la rubrique « Préparations, composition et emballage » de la monographie de produit.
- lorsqu'on soupçonne une détresse fœtale ou lorsqu'on qu'on est certain d'une telle détresse fœtale et que l'accouchement n'est pas imminent;
- chez les patientes présentant un placenta praevia ou des saignements vaginaux inexpliqués pendant le cours de la grossesse actuelle;
- dans les cas où il existe des preuves ou de forts soupçons de disproportion céphalo-pelvienne;
- chez les patientes pour qui les médicaments ocytociques sont contre-indiqués ou lorsqu'il est possible que la prolongation des contractions utérines soit préjudiciable au bien-être du fœtus ou à l'intégrité de l'utérus (antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine majeure);
- chez les patientes multipares ayant déjà amené 6 grossesses à terme ou plus;
- chez les patientes possédant des antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique;
- chez les patientes présentant une surdistension de l'utérus (grossesse multiple, polyhydramnios);
- dans les cas de présentation fœtale anormale
- chez les patientes possédant des antécédents d'épilepsie et dont les crises ne sont pas bien contrôlées;
- on ne doit pas utiliser CERVIDIL de façon concomitante avec d'autres ocytociques; (voir la section Mises en garde)
- on ne doit pas utiliser CERVIDIL lorsque la patiente possède des antécédents ou est actuellement atteinte d'une infection génitale haute, à moins qu'un traitement adéquat n'ait été institué auparavant.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS{ TC \12 "WARNINGS AND PRECAUTIONS}

### Mises en garde importantes et précautions

#### À n'utiliser qu'en milieu hospitalier seulement :

Le cervidil ne doit être administré que par du personnel obstétrical qualifié et dans un milieu hospitalier possédant le matériel approprié à la pratique de l'obstétrique.

### Général

Puisque les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine, on doit retirer le CERVIDIL avant de commencer à administrer de l'ocytocine et on doit surveiller de près l'activité utérine de la patiente pour déceler la présence d'hyperstimulation utérine.

Si on constate la présence d'hyperstimulation utérine ou si le travail est amorcé, on doit retirer l'insertion vaginale. On doit également retirer le CERVIDIL avant de pratiquer une amniotomie. On doit retirer l'insertion vaginale si la patiente présente des symptômes ou des signes de réactions systémiques indésirables imputables à l'administration du PGE<sub>2</sub> comme de la nausée, des vomissements, de l'hypotension ou de la tachycardie.

Nous n'avons que peu de données cliniques sur l'utilisation du CERVIDIL<sup>®</sup> chez les patientes dont les membranes sont rompues. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le CERVIDIL<sup>®</sup> chez ces patientes. Comme la libération de la dinoprostone contenue dans l'insertion vaginale peut être affectée en présence de liquide amniotique, on doit porter une attention particulière à l'activité utérine et à l'état du fœtus.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CERVIDIL pour favoriser la maturation du col chez les patientes possédant des antécédents d'hypertonie utérine, de glaucome, ou d'asthme pendant l'enfance, même si la patiente n'a pas subi de crise asthmatique pendant sa vie adulte. Cette mise en garde s'applique également aux patientes qui ont subi des saignements génitaux d'origine inconnue au cours de leur grossesse actuelle.

Les femmes de 35 ans et plus (et les femmes plus jeunes également, à l'occasion), les femmes ayant subi des complications pendant leur grossesse et les femmes dont l'âge gestationnel excède 40 semaines possèdent un risque accru de subir un épisode de coagulation intravasculaire disséminée (CID). Il est possible que ces facteurs augmentent le risque de coagulation intravasculaire disséminée chez les femmes dont le travail est déclenché par des moyens pharmacologiques. On doit donc utiliser la dinoprostone avec prudence chez ces femmes. Le médecin doit, dans la phase post-partum immédiate, surveiller attentivement l'apparition de signes précoces d'une CID (la fibrinolyse, par exemple).

On doit surveiller de près l'activité utérine, l'état du fœtus et le progrès de la dilatation du col et de l'effacement à chaque fois qu'on utilise une insertion vaginale de dinoprostone. Tout signe clinique d'hyperstimulation utérine, de contractions utérines soutenues, de détresse fœtale ou d'autres réactions indésirables chez le fœtus ou la mère devrait amener le médecin traitant à envisager le retrait de l'insertion vaginale. On doit se rappeler la possibilité d'une rupture utérine et/ou d'une lacération du col utérin lorsqu'on est en présence de contractions hypertoniques et soutenues du myomètre.

La relation céphalo-pelvienne doit être évaluée précisément avant d'utiliser le CERVIDIL.

Le traitement prolongé des nouveaux-nés avec la prostaglandine E<sub>1</sub> peut induire une prolifération osseuse. Il n'existe pas de données suggérant que l'administration à court terme de prostaglandine E<sub>2</sub> puisse provoquer de tels effets sur les os.

On doit administrer ce médicament avec prudence aux patientes atteintes de maladies rénales et/ou hépatiques importantes et accompagnées d'aberrations métaboliques.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

On n'a pas mené d'études à long terme sur le pouvoir carcinogène du CERVIDIL (insertion vaginale de dinoprostone) ni sur la modification de la fertilité qui pourrait être induite par ce médicament. Les différentes études (analyse de la synthèse d'ADN non programmée, le test du

micronoyau et le test d'Ames) qui ont été effectuées pour étudier le pouvoir mutagénique de la prostaglandine E<sub>2</sub> n'ont permis de découvrir aucune preuve d'un tel pouvoir.

### **Populations spéciales**

#### **Femmes enceintes :**

Certaines études menées sur des animaux indiquent qu'il se peut que les prostaglandines soient tératogènes. On s'attend à ce que, cliniquement, on ne retrouve pas cet effet puisque le CERVIDIL (insertion vaginale de dinoprostone), lorsqu'on l'utilise conformément aux indications, n'est administré qu'après la période d'organogénèse. Toute dose de médicament capable de produire une augmentation du tonus utérin de façon prolongée serait susceptible d'être préjudiciable à l'embryon ou au fœtus.

#### **Femmes qui allaitent :**

L'utilisation du Cervidil n'est pas indiquée pendant les premiers stades ou les autres stades de la grossesse ni pendant la lactation.

#### **Surveillance et tests de laboratoire**

Après l'insertion vaginale, la patiente devrait rester couchée sur le dos pendant 2 heures et on devrait l'évaluer pour déceler tout signe d'hyperstimulation utérine ou tout changement de sa tension artérielle ou de son pouls tout comme pour tout changement du rythme cardiaque du fœtus.

Si l'un ou l'autre de ces manifestations se produit, on doit envisager le retrait du Cervidil.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES{ TC \12 "ADVERSE REACTIONS}

### Vue d'ensemble des réactions indésirables au médicament

#### Réactions indésirables au médicament signalées pendant les essais cliniques

*Comme les essais cliniques sont effectués dans des conditions très précises, il se peut que les taux de réactions indésirables qui ont été observés pendant ceux-ci ne reflètent pas exactement les taux que l'on observe dans la pratique clinique; on ne doit pas comparer ceux-ci aux taux observés pendant les essais cliniques menés pour étudier d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments sont utiles pour permettre d'identifier les effets indésirables imputables à la prise de médicaments et pour obtenir une approximation de leurs taux.*

Le CERVIDIL est bien toléré. On a signalé les réactions suivantes, au cours d'essais contrôlés par placebo menés auprès de 658 femmes, dont 320 ont reçu un traitement actif (218 sans système de retrait 102 avec un système de retrait) :

	<i>Études contrôlées<sup>1</sup></i>		<i>Étude 101-801<sup>2</sup></i>	
	<i>Traitement</i>	<i>Placebo</i>	<i>Traitement</i>	<i>Placebo</i>
<i>Hyperstimulation utérine accompagnée de détresse fœtale</i>	<i>actif</i>		<i>actif</i>	
	2.8%	0.3%	2.9%	0%
<i>Hyperstimulation utérine non accompagnée de détresse fœtale</i>	4.7%	0%	2.0%	0%
<i>Détresse fœtale sans hyperstimulation utérine</i>	3.8%	1.2%	2.9%	1.0%
	<i>N</i>	320	102	104

<sup>1</sup> Études contrôlées (avec et sans système de retrait)  
<sup>2</sup> Étude contrôlée (avec système de retrait)

On a noté chez moins de 1 % des patientes qui ont reçu le CERVIDIL, de la fièvre, nausées, vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales liées au médicament.

La fréquence des réactions indésirables signalées est exposée au tableau suivant :

Fréquence	Système, organe classification MedDRA	Réactions indésirables (Terminologie de MedDRA )
Communes (>1/100, <1/10)	Désordres de la grossesse, de la puerpéralité et désordres périnataux	Anomalies du travail affectant le fœtus Désordres relatifs au rythme cardiaque du fœtus Syndrome de détresse fœtale  Hypertonicité utérine
Peu communes (>1/1,000, <1/100)	Désordres gastro-intestinaux	Nausée, vomissements, diarrhée
Rares (>1/10,000, <1/1,000)	Désordres des systèmes sanguin et lymphatique  Désordres du système reproducteur et des seins  Désordres de la grossesse, de la puerpéralité et désordres périnataux	<u>Coagulation intravasculaire disséminée</u>  <u>Rupture utérine</u>

On a rapporté une augmentation du risque de coagulation intravasculaire disséminée de la période post-partum chez les patientes dont le travail avait été déclenché par des moyens pharmacologiques, soit par la dinoprostone ou l'ocytocine. Il semble toutefois que la fréquence de cette réaction indésirable soit rare (<1 par 1,000 grossesses).

On a signalé de très rares cas de réactions anaphylactiques lors de l'utilisation de dinoprostone.

Au cours de l'étude 101-801 (utilisant le système de retrait), tous les cas d'hyperstimulation ont été neutralisés 2 à 13 minutes après le retrait du produit. L'utilisation de produits tocolytiques s'est avérée nécessaire dans l'un des cinq cas.

Dans les cas où on a signalé de la détresse fœtale, lorsqu'on a considéré préférable le retrait du produit, on a constaté le retour au rythme cardiaque normal et aucune séquelle pour les nouveaux-nés.

Les indices Apgar à cinq minutes ont été de 7 ou plus pour 98,2 % (646/658) des nouveaux-nés dont la mère avait participé à l'une ou l'autre des études contrôlées par placebo portant sur l'administration du CERVIDIL. Une étude de suivi pédiatrique menée pendant trois ans auprès de 121 enfants dont la mère avait reçu le PGE<sub>2</sub> n'a pas démontré de différence significative entre l'examen physique et l'évaluation psychomotrice de ces enfants et les résultats obtenus par un groupe témoin.

### **Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation :**

On a signalé, en de rares occasions, dans des rapports sur l'expérience clinique portant sur la période post-commercialisation, des cas de rupture utérine associés à l'utilisation du Cervidil (voir les sections Mises en garde et Précautions et Contre-indications).

## **INTERACTIONS{ TC \12 "DRUG INTERACTIONS} MÉDICAMENTEUSES**

### **Vue d'ensemble**

Il est possible que le CERVIDIL augmente l'activité des agents ocytotiques et leur utilisation concomitante n'est pas recommandée. Après le retrait de l'insertion vaginale de dinoprostone, on recommande un intervalle d'au moins 30 minutes avant l'utilisation subséquente d'ocytocine. Aucune autre interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**{ TC \12 "DOSAGE AND ADMINISTRATION}

### **Dose recommandée et ajustement de la dose**

La dose de dinoprostone contenue dans l'insertion vaginale est de 10 mg et sa libération est prévue à la vitesse d'approximativement 0,3 mg/heure pendant une période d'environ 12 heures. On doit retirer le CERVIDIL lorsque le travail actif est déclenché, ou 12 heures après son insertion.

Immédiatement après l'avoir retiré de son emballage de papier métallique, il faut placer le CERVIDIL de façon transverse dans le cul-de-sac postérieur du vagin. Il n'est pas nécessaire que l'insertion se fasse dans des conditions stériles. On ne doit pas utiliser le Cervidil sans son système de retrait. Il n'est pas nécessaire de réchauffer l'insertion vaginale au préalable. On peut utiliser un très faible volume de gelée K-Y® (ou d'un autre lubrifiant miscible à l'eau) pour faciliter l'insertion du CERVIDIL. On doit s'assurer de ne pas permettre un contact trop grand avec le lubrifiant ou de recouvrir le CERVIDIL avec celui-ci car cela empêcherait le tampon de se gonfler de façon optimale et de libérer la dinoprostone. Les patientes doivent rester couchées sur le dos pendant les 2 heures qui suivent l'insertion, après quoi elles peuvent se lever et marcher.

### **SURDOSAGE**

{ TC \12 "OVERDOSAGE}

Le CERVIDIL est unidose et appliqué en une seule fois. Le surdosage se manifeste habituellement par de l'hyperstimulation utérine qui peut être accompagnée de détresse fœtale et qui répond au retrait de l'insertion vaginale. Les autres mesures de traitement doivent s'adapter à la symptomatologie puisque jusqu'ici, l'expérience clinique sur l'utilisation des antagonistes des prostaglandines est insuffisante.

On doit envisager l'utilisation d'agents bêta-adrénergiques si on constate une augmentation indésirable de l'activité utérine

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE{ TC \12 "ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY}**

### **Mécanisme d'action**

La dinoprostone ( $PGE_2$ ) est une biomolécule d'origine naturelle. On la retrouve en faibles concentrations dans la plupart des tissus de l'organisme et elle agit comme une hormone locale. Comme toutes les hormones locales, elle est très rapidement métabolisée dans les tissus de synthèse. L'étape limitante de son inactivation est contrôlée par l'enzyme 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (PGDH). Toute quantité de  $PGE_2$  qui échappe à la désactivation locale est rapidement éliminée, dans une proportion de 95 %, lors de son premier passage dans la circulation pulmonaire.

Pendant la grossesse, la  $PGE_2$  est sécrétée de façon continue par les membranes fœtales et le placenta et elle joue un rôle important dans les derniers événements menant au commencement du travail. On sait que la  $PGE_2$  stimule la production de  $PGF_{2\alpha}$  qui, à son tour, sensibilise le myomètre à l'ocytocine, que cette dernière soit endogène ou administrée de façon exogène. Bien que la  $PGE_2$  soit capable de déclencher les contractions utérines et qu'il soit possible qu'elle interagisse avec l'ocytocine pour augmenter la contractilité utérine, les données scientifiques indiquent que, dans les concentrations retrouvées dans les stades précoces du travail, la  $PGE_2$  joue un rôle important dans la maturation du col utérin sans affecter les contractions utérines. Cette distinction sert de base à l'établissement d'une différenciation entre deux processus séparés, la maturation du col et le déclenchement du travail, qui lui, nécessite habituellement l'utilisation de l'ocytocine.

La  $PGE_2$  joue un rôle important dans l'ensemble complexe des altérations biochimiques et structurales qui entrent en jeu dans la maturation du col. La maturation cervicale nécessite une relaxation importante des fibres musculaires lisses du col utérin qui doit se transformer, d'une structure rigide, en une configuration molle, élastique et dilatée pour permettre le passage du fœtus dans le canal génital. Ce processus requiert l'activation de la collagénase, l'enzyme responsable de la digestion d'une partie du réseau de fibres collagènes structurales du col de l'utérus. Cette activation est associée à une augmentation concomitante de la quantité de

glycosaminoglycane hydrophiles et de la concentration d'acide hyaluronique et d'une réduction dans le dermatane-sulfate. Le non développement, par le col utérin, de ces changements physiologiques normaux (que l'on évalue habituellement par la méthode décrite par Bishop) avant le déclenchement des contractions efficaces, se traduit par un résultat défavorable, quant à la réussite d'un accouchement vaginal et possiblement, par une atteinte à la santé du fœtus. On estime que, dans environ 5 % des grossesses, le col utérin ne connaît pas une maturation normale. Dans un autre 10 % à 11 % des grossesses, il est nécessaire, avant la maturation du col utérin, de déclencher le travail pour des motifs médicaux ou obstétricaux.

### **Pharmacodynamie**

Groupe pharmacothérapeutique : ocytociques.

La prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) est un composé d'origine naturelle que l'on retrouve en faibles concentrations dans la plupart des tissus de l'organisme. Elle agit comme une hormone locale.

La prostaglandine E<sub>2</sub> joue un rôle important dans l'ensemble complexe d'altérations biochimiques et structurelles qui entrent en jeu dans la maturation du col. La maturation cervicale nécessite une relaxation importante des fibres musculaires lisses du col utérin qui doit se transformer, d'une structure rigide, en une organisation molle, élastique et dilatée pour permettre le passage du fœtus dans le canal génital. Ce processus requiert l'activation de la collagénase, l'enzyme responsable de la dégradation du collagène.

L'administration locale de la dinoprostone au col utérin provoque la maturation cervicale qui amène conséquemment la succession des événements qui complètent le travail.

## **Pharmacocinétique**

La PGE<sub>2</sub> est rapidement métabolisée, surtout dans le tissu de synthèse.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la libération de PGE<sub>2</sub> et les concentrations plasmatiques de sa métabolite, PGE<sub>m</sub>. Il a été impossible de déterminer les contributions relatives des PGE<sub>2</sub> libérées de façon endogène et exogène aux niveaux plasmatiques de PGE<sub>m</sub>.

Le réservoir de 10 mg de dinoprostone sert à permettre une libération soutenue, contrôlée et constante de ce produit. Le taux de libération est d'environ 0,3 mg par heure pendant une période de 12 heures chez les femmes dont les membranes sont intactes tandis que la libération est plus rapide et plus variable chez les femmes ayant subi une rupture prématurée des membranes. Le Cervidil libère la dinoprostone de façon continue aux tissus cervicaux à un taux permettant que la maturation progresse jusqu'à son achèvement, et il est facile de retirer la source de dinoprostone lorsque le clinicien décide que la maturation est complétée ou que le travail est déclenché, et qu'il n'est ainsi plus nécessaire d'administrer la dinoprostone.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

{ TC \12 "STORAGE AND STABILITY}

Conservez au congélateur entre -20 °C et -10 °C

### **PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

Le CERVIDIL (insertion vaginale de 10 mg de dinoprostone) est présenté dans une boîte contenant une insertion vaginale retenue dans un système de retrait et emballé dans un contenant de papier métallique (aluminium/polyéthylène).

Chaque insertion vaginale contient 10 mg de dinoprostone dans une plaque de polymère réticulé de polyéthylène oxyde/uréthane pesant 236mg. La plaque est beige, plate et semi-transparente et possède les dimensions suivantes : 0,8 mm d'épaisseur X 29 mm X 9,5 mm. L'insertion vaginale et son système de retrait sont faits d'un fil de polyester, ils sont non toxiques et lorsqu'ils sont placés dans un milieu humide, ils absorbent l'eau, se gonflent et libèrent de la dinoprostone.

**PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE** { TC \11 "PART II:  
**SCIENTIFIC INFORMATION**}

**INFORMATION** { TC \12 "PHARMACEUTICAL INFORMATION} **PHARMACEUTIQUE**

**Substance médicamenteuse**

Nom propre : Dinoprostone

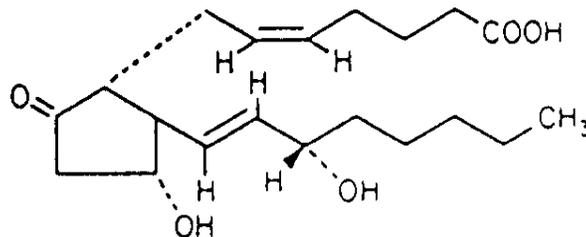
Noms chimiques :

(1) Acide Prosta-5,13-dien-1-oïque, 11,15-dihydroxy-9-oxo-, (5Z,11 $\alpha$ ,13E,-15S)-

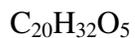
(2) (E,Z)-(1R,2R,3R)-7-[3-Hydroxy-2-[(3S)-(3-hydroxy-1-octenyl)]-5-oxocyclopentyl]-5-acide heptenoïc

(3) Prostaglandine E<sub>2</sub>

Formule structurelle :



Formule moléculaire :



Poids moléculaire :

352,47

## **DESCRIPTION:**

La dinoprostone se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Elle possède un point de fusion allant de 65 ° à 68 °C. La dinoprostone est librement soluble dans l'éthanol, le chlorure de méthylène, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, et très légèrement soluble dans le n-hexane. À 25 °C, sa solubilité dans l'eau est de 1,05 mg/mL.

## **COMPOSITION**

Chaque insertion vaginale contient 10 mg de dinoprostone dans une plaque de polymère réticulé de polyéthylène oxyde/uréthane pesant 236 mg. La plaque est beige, plate et semi-transparente et possède les dimensions suivantes : 0,8 mm d'épaisseur X 29 mm X 9,5 mm. L'insertion vaginale et son système de retrait sont faits d'un fil de polyester, ils sont non toxiques et lorsqu'ils sont placés dans un milieu humide, ils absorbent l'eau, se gonflent et libèrent de la dinoprostone.

## **TOXICOLOGIE{ TC \12 "TOXICOLOGY}**

Des études de toxicologie ont été menées sur le PGE<sub>2</sub>, sur le polymère hydrogel et sur le système de retrait de l'insertion vaginale.

Il y a peu de renseignements reliés de façon précise à la toxicité du PGE<sub>2</sub>, à cause de l'inactivation rapide de ce produit dans l'organisme. Une étude faite en utilisant des embryons de poulets et des poussins récemment éclos a démontré qu'il n'y a pas de létalité discernable après l'administration de doses de PGE<sub>2</sub> allant de 10<sup>-5</sup> à 10<sup>-8</sup>M à des embryons et à des doses proportionnellement plus grandes pour les poussins.

Aucun signe de toxicité n'a été démontré lors de l'utilisation du polymère hydrogel au cours d'une étude de cytotoxicité faite sur des cultures de fibroblastes de souris ou lors de tests d'implantation intramusculaire faits sur des lapins. On a mené des études sur la toxicité diététique et orale du polymère hydrogel en l'administrant pendant 10 à 36 jours à des rats et des chiens et aucun signe de toxicité n'a été démontré.

Les tests *in vitro* de synthèse d'ADN non programmée qui ont été menés sur des hépatocytes primaires de rats ont démontré que le PGE<sub>2</sub> ne faisait preuve d'aucun signe de pouvoir mutagène à des doses allant jusqu'à 5000 µg/mL.

On a démontré que l'administration par voie sous-cutanée, à des souris femelles, de doses de PGE<sub>2</sub> allant jusqu'à 50 µg/kg/jour, pendant les jours 11 à 17 de la grossesse a eu un effet masculinisant sur l'appareil génital des fœtus femelles. Les résultats de cette étude et ceux d'une étude *in vitro* connexe au cours de laquelle on a utilisé des cultures de cellules appartenant à l'appareil génital femelle suggèrent que le PGE<sub>2</sub> joue un rôle dans la différenciation masculine qui dépend de la présence d'androgènes.

On a évalué le système de retrait de l'insertion vaginale qui est composé d'un tissu de polyester appelé Dacron T56, tout comme le tissu lui-même, par des tests de cytotoxicité *in vitro*, des tests de toxicité systémique effectués sur des souris, des tests d'implantation intramusculaire faits sur des souris, des tests d'hémolyse, des tests de potentiel pyrogène, des tests de réactivité intracutanée effectués sur des lapins, des tests d'irritation cutanée sur les cochons d'Inde et des tests d'irritation vaginale effectués sur des lapines. Aucun signe de toxicité n'a été signalé au cours de ces études.

Les résultats d'un test *in vitro* utilisant le *Staphylococcus aureus* permettent de prédire qu'il n'existe aucune association entre l'utilisation de l'insertion d'hydrogel et le syndrome du choc toxique.

## REFERENCES{ TC \12 "REFERENCES}

1. Physiology of labor. dans : Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF, eds. Williams Obstetrics. Appleton Century Crofts, Norwalk, CN. 1985; 295-321.
2. Casey ML, MacDonald PC, Mitchell MD. Stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> production in amnion cells in culture by a substance(s) in human fetal urine. Biochem Biophys Res Comm 1983; 114: 1056-1063.
3. Cibils LA. Enhancement of induction of labor. dans: Aladjem S, ed. Risks in the Practice of Modern Obstetrics. Mosby Publishing, St. Louis 1972; 182-209.
4. Thiery M. Induction of labor with prostaglandins. dans : Keirse MJNC, Anderson ABM, Graven-horst JB, eds. Human Parturition. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 1979; 155-164.
5. Amy JJ, Thiery M. Induction of labor with prostaglandins. dans : Karim SMM, ed. Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandins and Reproduction. MTP Press, Lancaster, 1979; 437-446.
6. Bishop E. Pelvic scoring for elective induction. Obstet & Gynecol 1964; 24: 266-268.
7. Thiery M. Preinduction cervical ripening. dans: Wynn RM, ed. Obstetrics and Gynecology Annual, Vol. 12. Appleton-Century-Crofts, New York, 1983; 103-146.
8. Westgate J, Williams JA. Evaluation of a controlled release vaginal prostaglandin E<sub>2</sub> pessary with retrieval system for the induction of labour. Journal of Obstetrics and Gynecology 1994; 14: 146- 150.
9. Witter FR, Critical drug appraisal: Sustained release dinoprostone - effective therapy for cervical ripening at term. Pharmacy and Therapeutics December 1995.
10. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, Yonekura ML. An intravaginal controlled-release prostaglandin E<sub>2</sub> pessary for cervical ripening and initiation of labour at term. Obstetrics & Gynecology 1992; 79: 374-379.
11. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E<sub>2</sub> for cervical ripening and initiation of labour. Reprod Med 1994; 39: 381-384.

### PARTIE III: INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTES

## Cervidil®{ TC M1 "PART III: CONSUMER INFORMATION}

### Insertion vaginale de 10 mg de Cervidildinoprostone

Ce feuillet est la partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties qui a été publiée lorsque la vente du Cervidil a été approuvée au Canada et elle est spécialement conçue pour les patientes. Ce feuillet est un résumé et il ne vous donne pas tous les renseignements disponibles sur le Cervidil. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

#### LE CERVIDIL :

##### À quoi sert ce médicament ?

On utilise le Cervidil pour initier ou continuer la « maturation du col utérin » chez les patientes qui sont arrivées à la fin de leur grossesse lorsqu'il existe un motif médical ou obstétrical pour déclencher le travail.

##### Comment agit-il ?

Le Cervidil permet la maturation du col de l'utérus (ouverture de l'utérus) chez les patientes arrivées à la fin de leur grossesse lorsqu'il existe un motif médical ou obstétrical pour le déclencher le travail. Le terme « maturation cervicale » décrit les changements qui se produisent dans le col de l'utérus pendant les dernières semaines de la grossesse normale alors qu'il devient plus mou, plus flexible, plus élastique et plus court.

##### Quand doit-on s'abstenir de l'utiliser ?

On ne devrait pas utiliser le Cervidil, ou on devrait ne pas le laisser en place;

- lorsque le travail est déclenché
- lorsqu'on sait que la patiente est hypersensible aux prostaglandines (le Cervidil est une prostaglandine, ce qui l'apparente aux hormones de l'organisme)
- lorsqu'on soupçonne la présence d'un problème chez le bébé ou un signe clair d'un tel problème et que l'accouchement n'aura pas lieu bientôt.
- lorsque le placenta est attaché près de l'ouverture du col utérin ou s'il couvre l'ouverture ou s'il y a eu un saignement vaginal d'origine inconnue pendant la grossesse actuelle.
- lorsqu'on soupçonne fortement ou qu'on a des signes bien établis que la tête du bébé est trop grosse pour les dimensions du bassin de la mère.
- lorsque les médicaments servant à stimuler le travail ne sont pas indiqués ou lorsqu'il est possible que les contractions prolongées de l'utérus soient préjudiciables à la sécurité du bébé ou à la stabilité de l'utérus (antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine majeure)
- lorsque la patiente a déjà été enceinte à plusieurs reprises (6 grossesses à terme auparavant)
- lorsqu'il existe des antécédents de travail et/ou d'accouchement difficile
- lorsque l'utérus est très gros (grossesse multiple, présence d'un excès de liquide amniotique autour du bébé)
- lorsque le bébé n'est pas dans la position appropriée pour que l'accouchement de la tête se fasse en premier.
- lorsque la patiente possède une histoire d'épilepsie et que les crises ne sont pas bien contrôlées.

- Lorsqu'on administre d'autres médicaments pour stimuler le travail (voir Mises en garde)
- Si la patiente est atteinte d'une infection génitale haute ou s'il existe des antécédents d'une telle infection (infection ou inflammation de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires) à moins qu'un traitement approprié n'ait été institué auparavant

##### Quel est l'ingrédient médicamenteux ?

Dinoprostone

##### Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants ?

Polymère hydrogel

Préparé avec :

Macrogol 8000

Dicyclohexylméthane-4,4' diisocyanate

1,2,6-Hexanetriol

Système de retrait fait de polyester

##### Quelles sont les préparations disponibles ?

Insertion vaginale, 10 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

##### Ne doit être utilisé qu'en milieu hospitalier :

Le Cervidil ne doit être administré que par du personnel obstétrical qualifié dans un milieu hospitalier doté d'installations appropriées à la pratique de l'obstétrique.

##### AVANT d'utiliser le Cervidil veuillez en discuter avec votre médecin :

- Comme les prostaglandines augmentent les effets des autres médicaments qui sont utilisés pour stimuler le travail, on doit retirer le Cervidil avant d'administrer un autre médicament pour stimuler le travail et on doit surveiller de près votre activité utérine pour déceler le début d'une hyperstimulation utérine.
- Si une stimulation excessive de l'utérus se produit ou si le travail est enclenché, on doit retirer le Cervidil. On doit également retirer le Cervidil avant de rompre les membranes de façon artificielle pour déclencher ou accélérer le travail. On devrait retirer le Cervidil si vous subissez des réactions indésirables comme la nausée, des vomissements, une baisse de tension artérielle ou un rythme cardiaque trop rapide.
- L'expérience de l'utilisation du Cervidil chez les patientes dont les membranes sont rompues est limitée. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le Cervidil chez ces patientes. Comme la libération de dinoprostone du Cervidil peut être affectée par la présence de liquide amniotique, il est

nécessaire de porter une attention particulière à l'activité utérine et à l'état du bébé.

- Votre médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il utilise le Cervidil pour la maturation cervicale si vous avez des antécédents d'hyperactivité utérine, de glaucome (augmentation de la pression intra-oculaire) et d'asthme au cours de votre enfance, même si vous n'avez pas subi de crise d'asthme pendant votre vie adulte.
- Les femmes de 35 ans et plus (et parfois certaines femmes plus jeunes), les femmes ayant subi des complications pendant la grossesse et les femmes dont l'âge gestationnel est de plus que 40 semaines, possèdent un risque accru de subir un désordre généralisé de la coagulation sanguine. Il est possible que le risque de subir ce désordre de la coagulation soit plus élevé chez les femmes dont le travail est déclenché artificiellement. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la dinoprostone et les autres médicaments servant à stimuler le travail chez ces femmes. Le médecin doit rechercher minutieusement, immédiatement après l'accouchement les signes précoces de ce désordre de la coagulation.
- On doit surveiller attentivement l'activité utérine, l'état du bébé et le progrès de la dilatation et de l'effacement cervical à chaque occasion où le Cervidil est en place. S'il existe un quelconque signe de hyperstimulation utérine, de contractions utérines soutenues, de difficultés chez le bébé ou d'autres réactions indésirables chez la mère ou le bébé, on doit envisager la nécessité de retirer l'insertion vaginale. On doit envisager la possibilité de rupture utérine et/ou de déchirure du col lorsque des contractions très fortes et soutenues sont présentes.
- Avant d'utiliser le Cervidil, on doit mesurer la grosseur de la tête du bébé et la comparer à la taille de votre bassin.
- Il existe différents types de prostaglandines. Il est possible que le traitement prolongé des nouveaux-nés avec une prostaglandine E<sub>1</sub> affecte la croissance osseuse. Aucune donnée scientifique n'indique que l'administration à court terme de prostaglandine E<sub>2</sub> (Cervidil) puisse provoquer des effets semblables sur les os.
- On doit faire preuve de prudence lorsqu'on traite les patientes atteintes de maladies rénales et/ou hépatiques (du foie) importantes qui sont accompagnées d'anomalies du métabolisme. Si vous êtes atteinte d'une maladie chronique, assurez-vous d'en aviser votre médecin.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il se peut que le Cervidil augmente l'activité des autres médicaments utilisés pour stimuler le travail et on ne recommande pas d'utiliser ces produits en même temps. On recommande de laisser écouler une période d'attente d'au moins 30 minutes après le retrait du Cervidil avant d'utiliser d'autres médicaments pour stimuler le travail. Aucune autre interaction médicamenteuse n'a été identifiée.

## UTILISATION RECOMMANDÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

La dose de dinoprostone contenue dans le Cervidil est de 10 mg et sa libération est conçue pour se faire à la vitesse d'environ 0,3 mg/heure

pendant 12 heures. On doit retirer le Cervidil lors du début du travail actif ou 12 heures après son insertion.

Immédiatement après l'avoir retiré de son emballage de papier métallique, on place le tampon de Cervidil dans l'espace qui se trouve derrière le col utérin. Il n'est pas nécessaire que l'insertion du Cervidil se fasse dans des conditions stériles. On ne doit pas utiliser le Cervidil sans son système de retrait. Il n'est pas nécessaire de réchauffer le tampon au préalable. On peut utiliser un très faible volume de gelée K-Y<sup>®</sup> (ou d'un autre lubrifiant à base d'eau) pour faciliter l'insertion du Cervidil. On doit prendre des précautions pour empêcher un contact excessif avec le lubrifiant ou que le lubrifiant recouvre le Cervidil, car cela pourrait empêcher le gonflement optimal du Cervidil et la libération de la dinoprostone. Vous devriez rester couchée sur le dos pendant les deux heures suivant l'insertion, après quoi vous pourrez vous lever et marcher.

### Surdose :

Le Cervidil n'est utilisé qu'une seule fois. Le surdosage se manifeste habituellement par la présence de fortes contractions utérines. Si on soupçonne une surdose, il est facile de retirer le Cervidil en tirant sur le ruban de l'insertion.

Si une prolongation de l'augmentation de l'activité utérine se produit, on doit envisager d'utiliser des médicaments pour traiter cette réaction indésirable.

### Omission de la dose :

s.o.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Le Cervidil est bien toléré. Au cours d'études pendant lesquelles 658 femmes ont été traitées (dont 320 l'ont été avec le traitement actif, 218 sans système de récupération, 102 avec système de récupération), on a signalé les réactions indésirables suivantes: Sur les 102 patients cinq (4.9%) ont subi une surstimulation utérine. Parmi celles-ci, trois (2.9%) des cas ont été associés à de la détresse fœtale. Des cinq cas, quatre ont été résolus après le retrait du Cervidil.

On a signalé, chez moins de 1 % des patientes qui ont reçu le Cervidil, les réactions indésirables suivantes secondaires à l'administration du médicament : fièvre, nausée, vomissements, diarrhée et douleur abdominale

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT**

Symptôme / réaction indésirable		Aviser votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seule-ent dans les cas graves	Tou-jours	
<b>Communs</b>	Travail anormal affectant le fœtus		✓	
	Désordre du rythme cardiaque du fœtus		✓	
	Syndrome de détresse fœtale		✓	
	Hypertonie utérine		✓	
<b>Peu communs</b>	Nausée, vomissements, diarrhée		✓	✓

*Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez une réaction inattendue pendant que vous prenez le Cervidil, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT LE CONSERVER**

Conserver au congélateur entre -20 °C et -10 °C

**SIGNALEMENT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES PROBABLES**

Pour étudier la sécurité des médicaments, Santé Canada recueille de l'information sur les effets indésirables sérieux et imprévus des médicaments. Si vous pensez que vous avez subi une réaction sérieuse ou imprévue à l'utilisation de ce médicament, vous pouvez en aviser Santé Canada en utilisant :

Téléphone sans frais : 866-234-2345  
 Télécopieur sans frais : 866-678-6789  
 Courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)

Poste régulière :  
 Centre national d'étude sur les réactions indésirables  
 Division de la sécurité et de l'efficacité  
 Service de l'information  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Tunney's Pasture, AL 0701C  
 Ottawa ON K1A 0K9

*NOTA: Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**AUTRES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document, tout comme la monographie complète du produit qui a été préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Ferring Inc., au : 1-800-263-4057

Ce feuillet a été préparé par Ferring Inc.



Dernière révision : juin 2006