

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés contient 0,5 mg de dinoprostone dans un comprimé.

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux contient 3 mg de dinoprostone dans un comprimé.

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés contient 185,5 mg de lactose par comprimé.

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux contient 742 mg de lactose par comprimé vaginal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés à usage oral.

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux à usage vaginal.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de PROSTIN E2 sont indiqués pour l'induction du travail chez les femmes enceintes à terme et presque à terme présentant un col utérin mature et une grossesse unique avec présentation par la tête. Les comprimés vaginaux sont utilisés comme alternative à l'administration orale ou parentérale de dinoprostone.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation est réservée aux professionnels de santé qualifiés et aux hôpitaux et cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées d'une surveillance continue.

La dose recommandée ne doit pas être dépassée et l'intervalle d'administration ne doit pas être raccourci car cela augmente le risque d'hyperstimulation utérine, de rupture utérine, d'hémorragie utérine, de décès fœtal et néonatal.

ADMINISTRATION ORALE

Les comprimés de PROSTIN E2 à 0,5 mg doivent être avalés avec un peu d'eau. La dose de PROSTIN E2 doit être adaptée à la réponse individuelle de la patiente. Il faut toujours s'efforcer de s'en tenir à la plus faible dose de PROSTIN E2 qui induit des contractions utérines suffisantes et/ou une dilatation cervicale progressive normale.

La dose initiale est de 0,5 mg (1 comprimé) de PROSTIN E2. Ensuite, le produit s'administre toutes les heures, la dose habituelle étant de 0,5 mg (1 comprimé). Si l'activité utérine induite est insuffisante, une dose de 1 mg (2 comprimés) peut être administrée toutes les heures jusqu'à ce que les contractions utérines soient devenues efficaces. Il est toutefois conseillé de ne pas dépasser une dose de 1,5 mg (3 comprimés) à la fois. Lorsque la dilatation se déroule bien, il est généralement possible de diminuer de nouveau la dose jusqu'à 0,5 mg (1 comprimé) toutes les heures.

Il n'est pas conseillé d'administrer le médicament en continu pendant plus de 2 jours.

ADMINISTRATION VAGINALE

La dose de PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux doit être adaptée à la réponse individuelle de la patiente. Normalement, un comprimé vaginal doit être introduit assez haut dans le cul-de-sac vaginal postérieur. Lorsque les contractions n'ont pas commencé après 6 à 8 heures, on peut introduire un second comprimé. La dose maximale journalière de 6 mg de dinoprostone (2 comprimés vaginaux) ne peut pas être dépassée. Le traitement peut être répété le jour suivant. Lorsque les contractions n'ont pas débuté après 48 heures, il faut avoir recours à un autre traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Prostin E2 chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Prostin E2 chez les patients pédiatriques à part des adolescents.

4.3 Contre-indications

L'administration de PROSTIN E2 est contre-indiquée:

1. Chez les patientes ayant une hypersensibilité à la dinoprostone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
2. Chez les patientes chez lesquelles les médicaments ocytotiques sont généralement contre-indiqués, en cas de:
 - multiparité (six grossesses ou plus menées à terme)
 - mauvais engagement de la tête
 - chirurgie utérine antérieure (après une césarienne ou hystérotomie, etc.)
 - disproportion céphalo-pelvienne
 - profil cardiaque fœtal suggérant une détresse fœtale
 - conditions obstétriques pour lesquelles le rapport risque/bénéfice pour la mère et/ou le fœtus favorisent une intervention chirurgicale;
 - saignements vaginaux inexpliqués et/ou hémorragies utérines anormales pendant la grossesse en cours
 - non-présentation par la tête
 - antécédents d'accouchement difficile et/ou traumatique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ce produit doit être utilisé exclusivement en milieu hospitalier et doit être administré sous surveillance médicale.
- Avant d'administrer PROSTIN E2, il faut pratiquer un examen vaginal.
- Comme avec tout autre agent ocytotique, la possibilité de rupture utérine doit être envisagée. Les traitements concomitants, l'état maternel et fœtal doivent être pris en considération afin de réduire le risque d'hyperstimulation utérine, de rupture utérine, d'hémorragie utérine, de décès fœtal et néonatal. Une surveillance électronique continue de l'activité utérine et de la fréquence cardiaque du fœtus doit être effectuée lors de l'utilisation de dinoprostone. Les patientes chez lesquelles se développe une hypertonie ou une hypercontractilité utérine ou chez lesquelles le fœtus présente un profil cardiaque inhabituel, devraient être traitées de manière à respecter le bien-être général du fœtus et celui de la mère.
- La dinoprostone doit être utilisée avec prudence chez les patientes présentant des troubles des fonctions cardiovasculaire, hépatique ou rénale, de l'asthme, un glaucome ou une pression intra-oculaire élevée, ou une rupture des membranes chorio-amniotiques. La dinoprostone doit être utilisée avec prudence chez les patientes ayant une grossesse multiple.
- Les femmes âgées de 35 ans ou plus, celles qui ont présenté des complications durant la grossesse ou dont la grossesse a dépassé les 40 semaines, présentent un risque accru de développer une coagulation intravasculaire disséminée post-partum. En outre, ces facteurs peuvent ultérieurement accroître le risque associé à l'induction du travail (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'utilisation de dinoprostone devra se faire avec prudence chez ces femmes. Des mesures devront être appliquées afin de détecter au plus vite les fibrinolyse secondaires durant la phase qui suit l'accouchement.
- PROSTIN E2 peut seulement être administré par des médecins qui disposent d'une bonne infrastructure obstétricale (y compris l'équipement nécessaire au contrôle des fonctions hémodynamiques), ainsi que de

la possibilité d'intervenir rapidement sur le plan chirurgical en cas de danger éventuel pour la mère et l'enfant.

- Lorsque l'activité de PROSTIN E2 est trop puissante (par ex. hypertonie utérine avec ou sans bradycardie fœtale), les tocolytiques (par ex. le fénotérol) peuvent être efficaces.
- Comme les données disponibles sont encore insuffisantes, il faut s'abstenir, par mesure de prudence, d'utiliser PROSTIN E2 dans les grossesses pathologiques, c'est-à-dire celles où le risque foetal est statistiquement accru (par ex. hypertension, diabète, toxicose, grossesse prolongée, etc.).
- Des études animales, au cours desquelles des doses élevées ont été administrées pendant plusieurs semaines, ont montré que les prostaglandines des séries E et F peuvent induire une prolifération osseuse. Ce genre d'effet s'observe d'ailleurs également chez les nouveau-nés traités pendant une période prolongée par la prostaglandine E₁. Lors de l'administration de courte durée de PROSTIN E2, de tels effets sur l'os n'ont pas été mis en évidence.
- En général, l'induction du travail est associée au risque de l'embolie de liquide amniotique (l'ELA) (aussi appelé syndrome anaphylactoïde de grossesse). Des cas de l'embolie de liquide amniotique ont été rapportés après l'utilisation de différentes formulations de dinoprostone pour la maturation cervicale (voir rubrique 4.8). Le début est souvent brutal pendant le travail et délivrance/césarienne ou jusqu'à 48 heures post-partum.
- Le médecin doit être conscient que l'administration intracervicale de dinoprostone peut provoquer une rupture involontaire et une embolie consécutive du tissu antigénique qui cause, dans de rares circonstances, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de grossesse (embolie de fluide amniotique).
- Des accidents cardiovasculaires graves, potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire), ont été rapportés avec des prostaglandines et analogues de prostaglandines injectables. Le risque d'accident est majoré par l'âge, le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac. Cependant, par mesure de prudence, il sera demandé aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de dinoprostone.

Lactose

Prostin E2 comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La réponse à l'ocytocine peut être accentuée en présence d'un traitement par prostaglandines exogènes. L'utilisation simultanée avec d'autres agents ocytociques est déconseillée. Un intervalle d'administration d'au moins 6 heures est recommandé en cas d'utilisation d'ocytocine jugée nécessaire après l'administration de dinoprostone. Compte tenu du fait que l'ocytocine et la dinoprostone agissent sur des récepteurs différents des cellules musculaires lisses de l'utérus, l'administration simultanée de ces deux substances peut augmenter la contractilité du myomètre. Il est dès lors recommandé de bien surveiller la patiente si ces médicaments sont administrés l'un après l'autre.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité :

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de la dinoprostone sur la fécondité.

Grossesse :

PROSTIN E2 est indiqué dans le traitement des femmes enceintes pour une utilisation avant terme ou lors de l'accouchement.

Toute dose qui provoque une augmentation prolongée du tonus utérin est susceptible de mettre l'embryon ou le fœtus en danger (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement :

Les prostaglandines sont excrétées dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

On n'a pas observé de différence mesurable dans le lait des mères ayant accouché prématurément ou ayant accouché à terme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

ADMINISTRATION ORALE

Profil de sécurité

Les réactions indésirables au médicament le plus souvent rapportées lors des essais cliniques concernant les formulations orales de dinoprostone (qui se sont produites chez plus de 10 % des patientes) sont la diarrhée, les nausées, des vomissements chez la mère, des contractions utérines anormales, un faible score d'APGAR et un rythme cardiaque fœtal anormal chez le nourrisson.

Les autres effets indésirables rapportés par maximum 10 % des patientes sont les suivants : symptôme vaso-vagal (bouffées congestives, frissons, maux de tête, vertiges), hypertension, et souffrance fœtale.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme tel : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Coagulation intravasculaire disséminée		
Affections du système immunitaire						Choc anaphylactique, Réaction anaphylactique, Réaction anaphylactoïde (y compris le syndrome anaphylactoïde de grossesse), Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Symptôme vaso-vagal (bouffées congestives, frissons, maux de tête, vertiges)				
Affections cardiaques						Arrêt cardiaque
Affections		Hypertension	Hypotensio			

vasculaires			n			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Broncho-spasmes			Asthme, œdème pulmonaire, Dyspnée, Apnée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausée, Vomissements					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash			
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Douleurs dorsales
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Contractions utérines anormales	Souffrance fœtale	Décollement placentaire			Embolie pulmonaire amniotique, Rupture utérine, Dilatation cervicale rapide, Décès fœtal [§] , Décès <i>in utero</i> [§] , Décès néonatal [§] , Souffrance néonatal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Pyrexie			
Investigations	Faible score d'APGAR, Rythme cardiaque fœtal anormal					

[§] Des cas de décès fœtal, de décès *in utero* et de décès néonatal ont été rapportés après l'application de dinoprostone, notamment à la suite de la survenue d'événements graves tels que la rupture utérine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

ADMINISTRATION VAGINALE

Profil de sécurité

Les réactions indésirables au médicament le plus souvent rapportées lors des essais cliniques concernant les formulations topiques de dinoprostone (qui se sont produites chez plus de 10 % des patientes) sont des vomissements chez la mère et un rythme cardiaque fœtal anormal chez le nourrisson.

Les autres effets indésirables rapportés par maximum 10 % des patientes sont les suivants : nausées, douleurs dorsales, contractions utérines anormales, sensation de brûlure vulvo-vaginale, pyrexie et souffrance fœtale.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme tel : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Coagulation intravasculaire disséminée		
Affections du système immunitaire						Choc anaphylactique, Réaction anaphylactique, Réaction anaphylactoïde (y compris le syndrome anaphylactoïde de grossesse), Hypersensibilité
Affections cardiaques						Arrêt cardiaque
Affections vasculaires						Hypotension, Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Asthme, Bronchospasmes, Embolie pulmonaire, Oedème pulmonaire, Dyspnée, Apnée
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Nausée				Diarrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales				
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		Contractions utérines anormales				Décollement placentaire, Embolie pulmonaire amniotique, Dilatation cervicale rapide, Rupture utérine, Décès fœtal [§] , Décès <i>in utero</i> [§] , Décès néonatal [§]
Affections des organes de reproduction et du sein		Sensation de brûlure vulvo-vaginale				Irritation vaginale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie				Maux de tête
Investigations	Rythme cardiaque fœtal anormal	Souffrance fœtale				

§ Des cas de décès fœtal, de décès *in utero* et de décès néonatal ont été rapportés après l'application de dinoprostone, notamment à la suite de la survenue d'événements graves tels que la rupture utérine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Surveillance Post-Marketing

Affections hématologiques et du système lymphatique : Les patientes dont le travail a été induit de manière pharmacologique (aussi bien avec la dinoprostone que l'ocytocine) présentent un risque accru de développer une coagulation intravasculaire disséminée post-partum (voir rubrique 4.4). La fréquence de cet effet indésirable est cependant rare (<1 cas pour 1000 accouchements).

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : L'induction du travail a été associée au risque d'un syndrome anaphylactoïde de grossesse (l'embolie de fluide amniotique, l'ELA) (voir rubrique 4.4). La physiopathologie précise de l'ELA reste à élucider, mais le passage des composants du liquide amniotique dans la circulation maternelle a été incriminé dans la survenue d'une réaction anaphylactoïde et une obstruction mécanique des capillaires pulmonaires menant aux troubles hémodynamiques, hémorragiques et neurologiques majeurs. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont l'hypotension aiguë, l'arrêt cardiaque, des troubles du rythme cardiaque, des prodromes à type d'agitation et sensation de malaise, des convulsions, la cyanose, la dyspnée ou la détresse respiratoire aiguë, la détresse fœtale, l'hémorragie maternelle associée dans la plupart des cas à une CIVD. Ces signes cliniques peuvent apparaître séparément ou en combinaison.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES, Madou (site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@afmps.be).

4.9 Surdosage

Les principaux signes de réaction excessive aux comprimés de PROSTIN E2 sont une hypercontractilité ou une hypertonie du myomètre qui peut donner lieu à une détresse fœtale. Le traitement d'une réaction excessive du myomètre consiste à retirer le médicament du vagin, à placer la patiente en semi-décubitus latéral et à lui administrer de l'oxygène.

Comme les études cliniques consacrées aux antagonistes des prostaglandines ne sont pas encore à un stade suffisamment avancé pour permettre d'émettre des recommandations, un surdosage doit actuellement faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Si l'arrêt du traitement ne fait pas disparaître l'hyperstimulation utérine (et/ou la souffrance fœtale), un bêta-2-mimétique administré par voie intraveineuse peut être utile. Si le traitement tocolytique échoue lui aussi, l'accouchement immédiat est indiqué.

Le centre Antipoisons (070/245.245) fournit des conseils en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ocytociques
Code ATC : G02AD02

La dinoprostone ou prostaglandine E₂ (PGE₂) appartient à une famille d'acides gras insaturés naturels. Les prostaglandines présentent des propriétés pharmacologiques très diverses, notamment la possibilité de stimuler les organes qui contiennent du tissu musculaire lisse et de moduler la réponse des organes à d'autres stimuli hormonaux. Il a été établi que la dinoprostone induit des contractions utérines rythmiques qui, si elles subsistent suffisamment longtemps, peuvent éliminer le contenu de l'utérus. Contrairement à l'ocytocine, la dinoprostone agit sur l'utérus à n'importe quel moment de la grossesse et n'a pas d'effet antidiurétique. Pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la femme enceinte est moins sensible à la dinoprostone que pendant le dernier trimestre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les prostaglandines naturelles sont produites très rapidement à partir des acides gras polyinsaturés libres correspondants. Même en quantités minimales, ces substances induisent d'importantes modifications. La dinoprostone est totalement métabolisée. Sa métabolisation se fait principalement au niveau des poumons. La principale voie d'élimination est constituée par les reins.

La demi-vie de la dinoprostone est très courte (moins de 1 minute après administration intraveineuse). Les métabolites, dont le principal est la 13,14-dihydro-15-céto-PGE₂, sont beaucoup moins actifs et ont une demi-vie d'environ 8 minutes.

ADMINISTRATION ORALE

L'absorption est totale environ 1 heure après l'administration orale. Les taux plasmatiques périphériques de dinoprostone restent constants. Les pics de concentrations plasmatiques de 13,14-dihydro-15-céto-PGE₂ sont atteints 30 à 60 minutes après l'administration orale.

ADMINISTRATION VAGINALE

Les pics de concentrations plasmatiques des principaux métabolites sont atteints 3 à 4 heures après l'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, quand les mères recevaient une dose sous-cutanée de 3,3 mg/kg/jour, quelques preuves d'un effet tératogène faible, engendrant des anomalies squelettiques, ont été observées. Il existait également des preuves d'embryotoxicité, provenant probablement de l'augmentation du tonus utérin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose (voir rubrique 4.4 – Lactose), cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés : 10 comprimés en flacon de verre ambre de type III.

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux : 4 comprimés en film thermosoudé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PROSTIN E2 0,5 mg comprimés : BE111282.

PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux : BE135457.

Mode de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation :

- PROSTIN E2 0,5 mg comprimés : 29/09/1978.

- PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux : 19/09/1986.

Date de dernier renouvellement: 18/03/2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2021

BEL 21H11