

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

PROSTIN E2 0,75 mg solution à diluer pour perfusion

PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PROSTIN E2 0,75 mg solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de dinoprostone par ml de solution.

PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de dinoprostone par ml de solution.

Excipient à effet notoire : éthanol anhydre

PROSTIN E2 0,75 mg contient 600 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 0,75 ml équivalent à 800 mg/ml (80% p/v).

PROSTIN E2 0,5 mg contient 400 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 0,5 ml équivalent à 800 mg/ml (80% p/v).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PROSTIN E2 est indiqué dans les cas suivants:

A. Induction artificielle du travail

PROSTIN E2 0,75 mg solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml:

1. Induction médicalement indiquée du travail, en l'absence de contre-indications chez la mère et le fœtus.
2. Induction du travail en cas de mort fœtale in utero.

B. Traitement de la rétention fœtale et de la môle hydatiforme.

PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion à 10 mg/ml:

1. PROSTIN E2 peut être utilisé pour obtenir l'évacuation du contenu utérin en cas de rétention fœtale (fausse couche).
2. PROSTIN E2 est utile pour l'évacuation non-chirurgicale de la môle hydatiforme.

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.

DIRECTIVES POUR LA PREPARATION DES SOLUTIONS DILUEES

- A. A partir de la solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml:
Administration intraveineuse en vue de l'induction du travail (perfusion diluée à 1,5 microgrammes/ml).
Un goutte-à-goutte intraveineux à 60 gouttes par ml ou une pompe à perfusion à vitesse constante sera utilisée: dans des conditions d'asepsie, prélever 0,75 ml de la préparation à 1 mg/ml et diluer avec 500 ml d'une solution physiologique stérile ou d'une solution aqueuse stérile de dextrose à 5%. Bien secouer de façon à obtenir un mélange homogène. La solution diluée doit être utilisée endéans les 24 heures après sa préparation.
- B. A partir de la solution à diluer pour perfusion à 10 mg/ml:
Administration par voie intraveineuse pour le traitement de la rétention fœtale et de la môle hydatiforme (perfusion diluée à 5,0 microgrammes/ml).
Un goutte-à-goutte intraveineux à 60 gouttes par ml ou une pompe à perfusion à vitesse constante sera utilisée: dans des conditions d'asepsie, prélever 0,5 ml de la préparation à 10 mg/ml et diluer le produit avec 1000 ml d'une solution physiologique stérile ou d'une solution aqueuse stérile de dextrose à 5% (ou 0, 25 ml dans 500 ml). Bien secouer de façon à obtenir un mélange homogène. La solution diluée doit être utilisée endéans les 24 heures après sa préparation.

POSOLOGIE

Dans tous les cas, la dose sera adaptée individuellement

1. Pour l'induction du travail par voie IV (1,5 microgrammes/ml de solution diluée pour perfusion):
La vitesse de perfusion initiale sera de 0,25 microgrammes/min.; elle sera maintenue pendant les 30 premières minutes au moins. Si les contractions utérines sont satisfaisantes, cette vitesse sera maintenue. Si les contractions ne sont pas satisfaisantes, la vitesse de perfusion peut être portée à 0,5 microgrammes/min. Après un certain temps (1 à 2 heures), il est possible, dans certaines circonstances, de porter la vitesse à 1,0 microgrammes/min. ou, dans des cas plus rares, à 2,0 microgrammes/min. afin d'obtenir finalement une contractilité satisfaisante. Lors de l'augmentation de la vitesse de perfusion, il faut cependant tenir compte des effets indésirables et de la réaction de l'utérus. En cas d'apparition d'une hypertonie utérine ou d'une détresse fœtale, la perfusion sera interrompue jusqu'à ce que l'état de la patiente et du fœtus se soit normalisé. L'administration de la perfusion pourra ensuite être reprise. La vitesse de perfusion sera alors ramenée à la moitié de la dose administrée en dernier lieu. Elle pourra ensuite être à nouveau augmentée avec prudence.
En cas de mort fœtale in utero, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La vitesse initiale peut être de 0,5 microgrammes/min.; elle pourra être augmentée par paliers, à intervalles d'au moins 1 heure, comme décrit ci-dessus. En fonction des effets indésirables, la vitesse de perfusion finale pourra être portée à 4,0 microgrammes/min. si la contractilité utérine n'est pas satisfaisante à des vitesses moindres.
L'administration continue pendant plus de 2 jours est déconseillée.
2. Pour le traitement de la rétention fœtale et de la môle hydatiforme par voie intraveineuse (5,0 microgrammes/ml de solution diluée pour perfusion):
La vitesse de perfusion initiale doit être de 2,5 microgrammes/min.; elle sera maintenue pendant les 30 premières minutes au moins. Si les contractions utérines sont satisfaisantes, cette vitesse sera maintenue. Dans le cas contraire, la vitesse sera portée à 5 microgrammes/min. Si après au moins 4 heures, les contractions utérines obtenues ne sont pas encore satisfaisantes, la vitesse de perfusion pourra, en fonction des effets indésirables, être portée à 10 microgrammes/min. Cette vitesse sera maintenue jusqu'à l'évacuation du contenu utérin ou jusqu'à ce que le traitement soit considéré comme un

échec. En cas d'effets indésirables graves, la vitesse de perfusion sera réduite de 50% ou interrompue. En fonction du type de pompe à perfusion, une concentration différente peut être nécessaire (15 microgrammes/ml, par exemple). La vitesse de perfusion (microgrammes/min.) doit cependant être la même que celle décrite ci-dessus.

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'utilisation 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 (6 grossesses ou plus, menées à terme)
 - Mauvais engagement de la tête
 - Chirurgie utérine antérieure (après césarienne, 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 favorise une intervention chirurgicale
 - Saignements vaginaux inexpliqués et/ou hémorragies utérines anormales pendant la grossesse en cours
 - Non-présentation par la tête
 - Pathologie vasculaire (en particulier maladie coronarienne)
 - Décompensation cardiaque, hypertension artérielle chronique sévère
 - Antécédents d'accouchement difficile et/ou traumatique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit est strictement réservé à l'usage hospitalier et doit être administré sous surveillance médicale.

Chez les patientes présentant des infections pelviennes connues, un traitement adéquat sera tout d'abord instauré.

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.

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.

En conséquence :

- il importe de prendre en compte ces risques chez les patientes de plus de 35 ans et chez les fumeuses ;
- il faut prendre en compte les autres facteurs de risque cardiovasculaires (hyperlipidémie, diabète, antécédents familiaux) ;
- en cas de suspicion de spasme coronaire (douleur thoracique, troubles du rythme, hypotension artérielle importante, collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance), un ECG doit être effectué immédiatement ;
- en cas de confirmation électrocardiographique du diagnostic de spasme coronaire, il convient d'utiliser dans les meilleurs délais des dérivés nitrés injectables ou antagonistes du calcium injectables, ce type d'accident ne relevant pas d'un traitement antithrombotique.

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.

Avant l'induction du travail au moyen de PROSTIN E2, la compatibilité céphalo-pelvienne doit être soigneusement mesurée. Pendant l'induction et certainement aussi par la suite, il est indispensable de surveiller étroitement la progression du travail (dilatation, engagement). L'usage de PROSTIN E2 solution à diluer pour perfusion est réservé aux grands centres obstétricaux bien équipés, où du personnel médical et paramédical compétent est présent en permanence.

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.

Informations sur l'excipient

PROSTIN E2 0,75 mg contient 600 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 0,75 ml équivalent à 800 mg/ml (80% p/v) (voir rubrique 2). La quantité par ampoule de 0,75 ml de ce médicament équivaut à moins de 15 ml de bière ou 6 ml de vin.

PROSTIN E2 5 mg contient 400 mg d'alcool (éthanol) par ampoule de 0,5 ml équivalent à 800 mg/ml (80% p/v) (voir rubrique 2). La quantité par ampoule de 5 ml de ce médicament équivaut à moins de 10 ml de bière ou 4 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable, certainement pas après dilution.

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 ocytotiques 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. Il est dès lors

recommandé de bien surveiller la patiente si ces médicaments sont administrés l'un après l'autre.

En raison de la pluralité des effets pharmacologiques des prostaglandines, l'administration simultanée d'AINS ou d'autres substances agissant sur le métabolisme des prostaglandines requiert une prudence particulière.

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

Profil de sécurité

Les réactions indésirables au médicament le plus souvent rapportées lors des essais cliniques concernant les formulations intraveineuses 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, l'érythème au site d'injection, l'irritation au site d'injection, 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				Coagulation		

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

hématologique s et du système lymphatique				intravascu- laire 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)	Convulsion			
Affections cardiaques						Arrêt cardiaque
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Broncho- spasmes			Asthme, œdème pulmonaire, Dyspnée, Apnée
Affections gastro- intestinales	Diarrhée, Nausée, Vomissemen ts					
Affections de la peau et du tissus 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 in utero [§] , décès néonatal [§]
Troubles généraux et anomalies au site	Erythème au site d'injection, Irritation au		Pyrexie			

d'administration	site d'injection					
Investigations	Faible score d'APGAR, Rythme cardiaque fœtal anormal					Taux de globules blancs élevé

§ 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).

• **Traitement de la rétention fœtale et de la môle hydatiforme (10 mg/ml)**

Les études cliniques ont montré que les doses recommandées n'induisaient pas d'effets indésirables potentiellement fatals. Les effets indésirables observés étaient la plupart du temps liés à la dose; ils étaient de nature passagère et réversibles à l'arrêt du traitement.

- **Dans des cas isolés** : il peut y avoir une bronchoconstriction chez des patientes prédisposées.

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 symptômes de surdosage peuvent être une hypercontractilité utérine ou une hypertonie utérine.

En raison du caractère passager de l'hyperstimulation myométriale induite par la PGE₂, une prise en charge conservatrice, non spécifique, consistant en la modification de la position de la mère et en l'administration d'oxygène à la mère, s'est révélée efficace dans l'immense majorité des cas. 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 fait partie d'une famille d'acides gras insaturés naturels. Les prostaglandines possèdent des propriétés pharmacologiques très diverses dont celle de stimuler les organes qui contiennent du tissu musculaire lisse et de moduler la réponse des organes à d'autres stimuli hormonaux.

La dinoprostone induit des contractions utérines rythmiques qui, si elles sont maintenues suffisamment longtemps, permettent d'évacuer le contenu utérin. Contrairement à l'ocytocine, la dinoprostone agit sur l'utérus à n'importe quel moment de la grossesse et n'a aucun effet antidiurétique.

Au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, la femme enceinte est moins sensible à la dinoprostone qu'au cours du 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 des modifications importantes, après quoi elles sont rapidement transformées en métabolites inactifs. Après injection intraveineuse, la demi-vie de la dinoprostone est inférieure à 1 minute, alors que celle de tous ses métabolites primaires est d'environ 8 minutes.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol anhydre (voir rubrique 4.4 – Informations sur l'excipient).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PROSTIN E2 0,75 mg solution à diluer pour perfusion : 1 ampoule contenant 0,75 ml de la solution à 1 mg/ml.

PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion : 1 ampoule contenant 0,5 ml de la solution à 10 mg/ml.

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 0,75 mg solution à diluer pour perfusion : BE130672.

PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion : BE130681.

Mode de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

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

Date de première autorisation : 14/02/1985.

Date de dernier renouvellement: 13/11/2006.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2021

BEL 21H11