



Luxembourg, date de la poste

**Information transmise sous l'autorité de la Direction de la santé  
Division de la pharmacie et des médicaments**

**Communication directe aux professionnels de la santé**

**PROSTIN E2 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion (2006119116)  
PROSTIN E2 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion (2006119117)  
PROSTIN E2 0,5 mg comprimés (1987060886)  
PROSTIN E2 3 mg comprimés vaginaux (1994103031)  
PREPIDIL 0,5 mg/3 g gel endocervical (2007069302)  
PROPESS 10 mg système de diffusion vaginal (2008099924)**

**DINOPROSTONE**

**AJOUT D'UNE RESTRICTION D'UTILISATION ET MISE À JOUR DES  
RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES, DES MISES EN GARDE ET NOTAMMENT  
AJOUT DE RECOMMANDATIONS SUR LES RISQUES D'HYPERSTIMULATION  
UTÉRINE, DE RUPTURE UTÉRINE ET DE MORTALITÉ FŒTALE/NÉONATALE**

Cher Professionnel de la santé,

En accord avec la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, au Luxembourg, Pfizer NV/SA et Ferring SA souhaitent vous informer de la prochaine mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice des médicaments à base de dinoprostone mentionnés ci-dessus, ce, sur la recommandation du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), de l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), et du Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée – humain (CMDh : Co-ordination group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human).

**Résumé**

**Les RCP et notices des médicaments précités seront mis à jour afin de :**

- **réserver leur utilisation aux professionnels de la santé qualifiés et aux hôpitaux et cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées d'installations permettant une surveillance continue.**
- **mettre en exergue la mise en garde et les recommandations concernant les risques d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine ainsi que leurs complications graves telles que la mortalité fœtale et néonatale.**

- **mettre en exergue la mise en garde et les recommandations sur la dose maximale (pour PROPESS, PROSTIN E2 et PREPIDIL) et l'intervalle d'administration (uniquement pour PROSTIN E2 et PREPIDIL).**
- **renforcer les contre-indications (uniquement pour PROPESS), les mises en garde et les précautions d'emploi, y compris celles concernant l'utilisation concomitante et/ou séquentielle de la dinoprostone et de l'ocytocine.**
- **ajouter la « mortalité fœtale », la « mortinatalité » et la « mort néonatale » comme effets indésirables avec une fréquence indéterminée.**

### **Indications**

- PROSTIN E2 0,75 mg solution à diluer pour perfusion à 1mg/ml peut être utilisé pour l'induction médicalement indiquée du travail en l'absence de contre-indications chez la mère et le fœtus ou en cas de mort fœtale in utero
- PROSTIN E2 5 mg solution à diluer pour perfusion à 10mg/ml peut être utilisé pour obtenir l'évacuation du contenu utérin en cas de rétention fœtale (fausse couche) ou est utile pour l'évacuation non-chirurgicale de la môle hydatiforme
- PROSTIN E2 comprimés à usage oral et comprimés vaginaux à usage vaginal 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.
- PREPIDIL 0,5 mg gel endocervical est indiqué pour la maturation d'un col défavorable chez les femmes enceintes arrivées à terme ou presque à terme et présentant une nécessité médicale ou obstétricale d'induction du travail
- PROPESS 10 mg système de diffusion vaginal est indiqué pour l'induction de la maturation cervicale chez des patientes à terme (à partir de 37 semaines de gestation révolues).

### **Informations générales sur la problématique de sécurité et recommandations**

Dans le cadre d'une procédure de suivi d'une PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) relative à la dinoprostone (SE/H/PSUFU/00001104/201909) qui a été clôturée le 27 avril 2021, une analyse des données de post-commercialisation a montré que des cas d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine menant à des complications graves incluant une mortalité fœtale et néonatale ont été rapportés lors d'erreurs médicamenteuses et d'utilisation hors indication (dosage, fréquence et/ou mode d'administration) de PROPESS, PROSTIN E2 ou PREPIDIL, chez des patientes spécifiques (ayant des antécédents de césarienne ou d'utérus cicatriciel pour toute autre raison).

Sur base de cette analyse, le PRAC et le CMDh ont conclu que les RCP et notices des médicaments à base de dinoprostone doivent être mis à jour (voir l'annexe I qui précise notamment les modifications à apporter aux rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et la notice) afin de :

- réserver leur utilisation aux professionnels de la santé qualifiés et aux hôpitaux et cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées d'installations

permettant une surveillance continue.

- mettre en exergue la mise en garde et les recommandations concernant les risques d'hyperstimulation utérine et de rupture utérine ainsi que leurs complications graves, telles que la mortalité fœtale et néonatale.
- mettre en exergue la mise en garde concernant la dose maximale recommandée et l'intervalle d'administration.
- renforcer les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi.
- ajouter la « mortalité fœtale », la « mortinatalité » et la « mort néonatale » comme effets indésirables avec une fréquence indéterminée.

Malgré de rares complications graves pouvant apparaître après une hyperstimulation utérine ou une rupture utérine, les bénéfices de l'administration de la dinoprostone aux femmes enceintes conformément aux recommandations du RCP et de la notice des médicaments concernés l'emportent sur ces risques possibles.

Cette communication est actuellement diffusée à la demande de la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments.

### **Notification d'effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de PROPESS, PROSTIN E2 et PREPIDIL à :

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, par téléphone au +33 3.83.65.60.85 / 87, par fax au +33 3 83 65 61 33 ou par e-mail à [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou
- La Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments ; 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de PROPESS, PROSTIN E2 et PREPIDIL peuvent également être notifiés pour:

- PROPESS: au service de Pharmacovigilance de Ferring SA par tél. au +32 53 72 92 00 ou par e-mail à [safetymailboxbelgium@ferring.com](mailto:safetymailboxbelgium@ferring.com)
- PROSTIN E2 et PREPIDIL: au service de Pharmacovigilance de Pfizer NV/SA par tél. au +32 2 554 62 11 ou par e-mail à [BEL.AEReporting@pfizer.com](mailto:BEL.AEReporting@pfizer.com).

### **Demande d'informations complémentaires**

**À Ferring**

Pour toute information complémentaire ou questions associées à l'utilisation de Propess, veuillez nous contacter par tél. au +32 53 72 92 00 ou par e-mail à [safetymailboxbelgium@ferring.com](mailto:safetymailboxbelgium@ferring.com).

**À Pfizer**

Pour toute information complémentaire ou questions associées à l'utilisation de Prostin E2 et Prepidil, veuillez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au numéro +32 2 554 62 11.

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « Notices et RCP (résumé de caractéristiques du produit) des médicaments ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.

Veuillez agréer, Cher Professionnel de la santé, nos salutations distinguées,

Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC  
Country Medical Director,  
Pfizer NV/SA BeLux

Phn. Dominique Kinoo  
Regulatory Affairs Manager,  
Ferring SA

Reginald Decraene  
Managing Director  
Pfizer Luxembourg Sarl

# Annexe I

Les modifications suivantes seront apportées au RCP des médicaments contenant le principe actif dinoprostone (le nouveau texte est « **souligné et en gras** », le texte supprimé est « ~~barré~~ », le texte approuvé déplacé est « souligné et ~~barré~~ »):

Pfizer :

## **Résumé des Caractéristiques du Produit (= notice)**

- Rubrique 4.2

**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.**

- Rubrique 4.3

Les contre-indications suivantes ont été supprimées :

~~Grossesse multiple  
Rupture des membranes chorio-amniotiques.~~

- Rubrique 4.4

Des mises en garde ont été ajoutées / actualisées comme suit :

**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 ~~antécédents de troubles des fonctions cardiovasculaires, hépatiques ou rénales, ainsi que chez les patientes atteintes d'~~ **de l'**asthme ou avec antécédents d'asthme, présentant un glaucome (ou une pression intraoculaire 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.

- Rubrique 4.5

La réponse à l'ocytocine peut être augmentée ~~accentuée en cas de~~ **en présence d'un traitement par des 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. ~~L'administration simultanée avec d'autres agents ocytociques est déconseillée.~~ Il est dès lors recommandé de bien surveiller la patiente si ces médicaments sont administrés l'un après l'autre.

~~Il est recommandé de respecter un intervalle de minimum 6 heures entre l'administration d'ocytocine et de dinoprostone.~~

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gravidiques, puerpérales et périnatales » avec une fréquence indéterminée :

**Décès fœtal, décès *in utero*, décès néonatal**

Une note de bas de page doit être ajoutée sous le tableau, comme suit :

**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).**

## Ferring:

### **Résumé des Caractéristiques du Produit**

- Rubrique 4.2

**PROPESS ne doit être introduit que par des professionnels de la santé qualifiés dans des hôpitaux et des cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées de facilités permettant un monitoring fœtal et utérin en continu. Après l'insertion, l'activité utérine et l'état du fœtus doivent être contrôlés et suivis soigneusement et régulièrement.**

### Posologie

Un seul système de diffusion vaginal est introduit haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin.

Le système de diffusion vaginal doit être retiré au bout de 24 heures, que la maturation cervicale ait été obtenue ou non.

Un intervalle de dosage d'au moins 30 minutes est conseillé pour l'utilisation séquentielle d'oxytocine après retrait du système de diffusion vaginal. **Une seule dose de PROPESS est recommandée.**

...

- Rubrique 4.3

PROPESS ne doit pas être utilisé ou ne sera pas laissé en place :

1. Lorsque le travail a commencé.
2. Lorsque des oxytociques et/ou d'autres agents de déclenchement du travail sont administrés.
3. Dans les cas où des contractions utérines fortes et prolongées seraient inappropriées, comme chez les patientes :
  - a. qui ont des antécédents de chirurgie utérine lourde telle qu'une césarienne, une myomectomie ... (voir rubriques 4.4 et 4.8);
  - b. qui ont des antécédents de chirurgie cervicale lourde (telle qu'autre que des biopsies et une abrasion cervicale) ou de rupture cervicale;**
  - c. avec une disproportion céphalopelvienne;
  - d. avec une présentation vicieuse du fœtus;
  - e. avec une souffrance fœtale suspectée ou confirmée.
  - ~~e. qui ont des antécédents de chirurgie cervicale lourde (telle qu'autre que des biopsies et une abrasion cervicale) ou de rupture cervicale;~~
4. En présence d'une maladie inflammatoire pelvienne existante, à moins qu'un traitement précédent adéquat ait été instauré.
5. En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

6. En cas de placenta praevia ou de saignement vaginal inexpliqué pendant la grossesse en cours.

- Rubrique 4.4

Avant l'administration de PROPESS, l'état cervical doit être évalué avec précaution. **Après l'insertion**, l'activité utérine et l'état du fœtus **doivent être** ~~seront~~ **contrôlés et suivis soigneusement et** régulièrement ~~de manière électronique~~ par des professionnels de la santé ~~après l'insertion~~. PROPESS peut uniquement être utilisé **dans des hôpitaux et des cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées** ~~en présence de~~ facilités permettant un monitoring fœtal et utérin en continu. En présence de complications suspectées affectant la mère ou le fœtus, ou si des effets indésirables se manifestent, le système de diffusion vaginal doit être retiré du vagin.

La rupture utérine associée à l'utilisation de PROPESS a essentiellement été rapportée chez des patientes chez qui l'administration du médicament était contre-indiquée (voir rubrique 4.3). PROPESS ne peut dès lors pas être administré à des patientes qui ont subi précédemment une césarienne ou une chirurgie utérine, à cause du risque potentiel de rupture utérine et de complications obstétricales associées.

Si les contractions utérines sont prolongées ou excessives, il y a un risque d'hypertonie ou de rupture utérine. Dans ce cas, le système de diffusion vaginal doit être retiré immédiatement.

Une seconde dose de PROPESS n'est pas recommandée puisque les effets d'une seconde dose n'ont pas été étudiés.

PROPESS doit être utilisé avec précaution chez les patientes qui ont des antécédents d'hypertonie utérine, de glaucome ou d'asthme.

L'expérience avec PROPESS chez les patientes ayant une rupture des membranes est limitée. Pour cette raison, PROPESS doit être utilisé avec précaution chez ces patientes. L'activité utérine et l'état du fœtus doivent être observés rigoureusement puisque la libération de dinoprostone du dispositif inséré peut être influencée par la présence du liquide amniotique.

Les femmes âgées de 35 ans ou plus, les femmes ayant développé des complications de la grossesse, telles qu'un diabète gestationnel, une hypertension artérielle et une hypothyroïdie, et les femmes dont la grossesse a dépassé le terme (plus de 40 semaines), présentent un risque accru de développer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) lors du post-partum. Chez les femmes dont le travail a été déclenché de manière pharmacologique, ces facteurs peuvent encore accroître le risque de coagulation intravasculaire disséminée (voir rubrique 4.8). Chez ces femmes, il faut donc utiliser avec prudence des utérotoniques tels que la dinoprostone. Immédiatement pendant le post-partum, le médecin doit être attentif aux signes précoces d'une CIVD qui se développe (p.ex. fibrinolyse).

Le médecin doit garder en mémoire que, comme avec d'autres méthodes de déclenchement du travail, l'utilisation de dinoprostone peut entraîner un décollement involontaire du placenta et une embolisation consécutive du tissu antigénique provoquant, dans de rares cas, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie du liquide amniotique).

PROPESS doit être utilisé avec précaution en cas de grossesse multiple. Aucune étude n'a été réalisée en cas de grossesse multiple.

PROPESS doit être utilisé avec précaution lorsque la femme a eu plus de trois accouchements à terme. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes ayant eu plus de trois accouchements à terme.

~~PROPESS doit être utilisé avec précaution chez les patientes qui ont des antécédents d'hypertonie utérine, de glaucome ou d'asthme.  
L'administration de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique, doit être interrompue avant l'administration de dinoprostone.  
Si les contractions utérines sont prolongées ou excessives, il y a un risque d'hypertonie ou de rupture utérine. Dans ce cas, le système de diffusion vaginal doit être retiré immédiatement.~~

~~La rupture utérine associée à l'utilisation de PROPESS a essentiellement été rapportée chez des patientes chez qui l'administration du médicament était contre-indiquée (voir rubrique 4.3). PROPESS ne peut dès lors pas être administré à des patientes qui ont subi précédemment une césarienne ou une chirurgie utérine, à cause du risque potentiel de rupture utérine et de complications obstétricales associées.~~

~~PROPESS doit être utilisé avec précaution en cas de grossesse multiple. Aucune étude n'a été réalisée en cas de grossesse multiple.~~

~~PROPESS doit être utilisé avec précaution lorsque la femme a eu plus de trois accouchements à terme. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes ayant eu plus de trois accouchements à terme.~~

~~Une seconde dose de PROPESS n'est pas recommandée puisque les effets d'une seconde dose n'ont pas été étudiés.~~

L'utilisation du médicament chez des patientes présentant des maladies susceptibles d'affecter le métabolisme ou l'excrétion de dinoprostone, comme les maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, n'a pas été étudiée spécifiquement. L'utilisation du médicament chez ces patientes n'est pas recommandée.

Les femmes âgées de 35 ans ou plus, les femmes ayant développé des complications de la grossesse, telles qu'un diabète gestationnel, une hypertension artérielle et une hypothyroïdie, et les femmes dont la grossesse a dépassé le terme (plus de 40 semaines), présentent un risque accru de développer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) lors du post-partum. Chez les femmes dont le travail a été déclenché de manière

pharmacologique, ces facteurs peuvent encore accroître le risque de coagulation intravasculaire disséminée (voir rubrique 4.8). Chez ces femmes, il faut donc utiliser avec prudence la dinoprostone et l'oxytocine. Immédiatement pendant le post-partum, le médecin doit être attentif aux signes précoces d'une CIVD qui se développe (p.ex. fibrinolyse).

Le médecin doit garder en mémoire que, comme avec d'autres méthodes de déclenchement du travail, l'utilisation de dinoprostone peut entraîner un décollement involontaire du placenta et une embolisation consécutive du tissu antigénique provoquant, dans de rares cas, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie du liquide amniotique).

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gravidiques, puerpérales et périnatales» dans la colonne « Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) »:

**tachysystole utérine, hyperstimulation utérine, hypertonie utérine**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gravidiques, puerpérales et périnatales» avec une fréquence indéterminée :

**mort fœtale<sup>4\*</sup>, mortinatalité<sup>4\*</sup>, mort néonatale<sup>4\*</sup>**

Une note de bas de page doit être ajoutée sous le tableau, comme suit :

<sup>4\*</sup> Les contractions utérines anormales ont été rapportées comme hyperstimulation utérine et hypertonie utérine. **La mort fœtale, la mortinatalité et la mort néonatale ont été rapportées après l'insertion de dinoprostone, notamment après la survenue d'événements graves tels que la rupture utérine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).**

#### **Notice : Information de l'utilisateur**

- Rubrique 3

...

**PROPESS vous sera administré par un professionnel qualifié dans un hôpital ou une clinique en présence de facilités permettant un monitoring de vous et votre bébé.**

...

- Rubrique 4

...

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Mort fœtale, mortinatalité et mort du nouveau-né (mort néonatale); notamment après des événements graves tels que le déchirement de l'utérus.**

...