

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

PREPIDIL 0,5 mg gel endocervical

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

PREPIDIL contient 0,5 mg de dinoprostone dans 3 g de gel endocervical.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gel endocervical.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

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.

**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.

**Posologie**

Afin d'administrer le produit de manière appropriée, la patiente doit être couchée en position de lithotomie et le col utérin doit être visualisé à l'aide d'un spéculum.

Introduire doucement la seringue dans le col (juste en-dessous de l'orifice interne du col) et, en utilisant le cathéter joint, injecter doucement tout le contenu de la seringue (0,5 mg de dinoprostone = 3 g de PREPIDIL) puis retirer le cathéter.

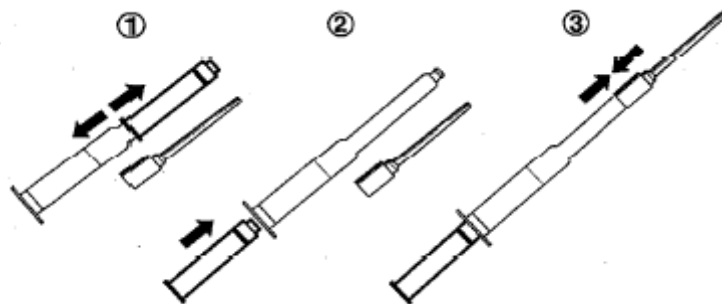
PREPIDIL ne peut être administré au-delà de l'orifice interne du col utérin.

Après l'introduction du gel, la patiente doit rester couchée sur le dos pendant au moins 15 minutes, afin qu'il ne s'écoule que la plus faible quantité possible de gel.

Utiliser le contenu d'une seringue pour une seule patiente. Il n'est pas indiqué d'essayer d'administrer la petite quantité de gel qui reste dans le cathéter. La seringue, le cathéter et toute partie non utilisée du contenu de l'emballage doivent être éliminés après l'emploi.

**Mode d'administration**

Retirer le cathéter stérile et la seringue stérile de l'emballage.



1. Enlever l'embout protecteur (qui servira de tige au piston).
2. Insérer l'embout protecteur dans la seringue.
3. Fixer solidement le cathéter à la seringue (le cathéter doit émettre un déclic) et administrer le contenu de la seringue.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de PREPIDIL chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de PREPIDIL chez des patients pédiatriques autres que des adolescentes.

### **4.3 Contre-indications**

L'administration de PREPIDIL est contre-indiquée:

1. Chez les patientes ayant une hypersensibilité à la substance active 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, 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;
  - Infection des voies génitales inférieures;
  - Antécédents d'accouchement difficile et/ou traumatique;
  - Partie inférieure du fœtus au-dessus du bassin;
  - Maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique active;

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

- Ce produit ne peut être utilisé qu'en milieu hospitalier et doit être administré sous surveillance médicale.
- 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 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.
- Le rapport tête-bassin doit être soigneusement évalué avant d'utiliser PREPIDIL.
- Dans des études animales où des doses élevées ont été administrées pendant plusieurs semaines, il s'est avéré que les prostaglandines des séries E et F peuvent provoquer une prolifération osseuse. Un effet de ce genre a également été observé chez des nouveau-nés qui avaient été traités pendant une période prolongée avec de la prostaglandine E<sub>1</sub>. De tels effets sur l'os n'ont pas été mis en évidence lors d'administration de courte durée de PREPIDIL.
- PREPIDIL ne doit pas être administré au-delà de l'orifice interne de l'utérus, une hyperstimulation utérine ayant été observée lors d'administration extra-amniotique.
- En général, l'induction du travail est associée au risque de l'embolie de fluide amniotique (l'ELA) (syndrome anaphylactoïde de grossesse). Des cas d'embolie de fluide 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 la délivrance/césarienne ou peut se produire jusqu'à 48 heures après l'accouchement.
- 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'une embolie de fluide amniotique (syndrome anaphylactoïde de grossesse).
- Comme c'est le cas pour toutes les administrations intra-utérines, il faut tenir compte du risque d'infections locales dues à l'administration extra-amniotique. Dans ce cas, les infections doivent être traitées.
- Des accidents cardiovasculaires graves, potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire), ont été rapportés avec des prostaglandines et analogues de prostaglandines injectables. Ces accidents n'ont jusqu'à présent jamais été rapportés avec la PGE<sub>2</sub> administrée par voie endocervicale. 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.

#### **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.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Fertilité**

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

**Grossesse**

PREPIDIL est indiqué dans le traitement des femmes enceintes 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 sécrétées 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 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, pyrexie, hypertonie de l'utérus, augmentation des contractions utérines, contractions utérines anormales, souffrance fœtale et sensation de brûlure vulvo-vaginale.

Tableau des effets indésirables

Le tableau suivant des effets indésirables et de leur fréquence est basé sur les données issues des essais cliniques. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité descendante.

La survenue et la sévérité des effets indésirables de la dinoprostone dépendent de la dose et, jusqu'à un certain point, du mode d'administration. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés lors de l'administration de PREPIDIL et sont classés par fréquence, comme suit :

Très fréquent :  $\geq 1/10$

Fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquent :  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$

Rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$

Très rare :  $< 1/10\ 000$

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* |           | Leucocytose                                                                                                                                                                          |
| Affections du système immunitaire                       |                                |                                                                                                                    |              |                                         |           | Choc anaphylactique, Réaction anaphylactique, Réaction anaphylactoïde, Hypersensibilité                                                                                              |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  |                                |                                                                                                                    |              |                                         |           | Râles, Dyspnée, Malaise thoracique, Toux                                                                                                                                             |
| Affections gastro-intestinales                          | Vomissements                   | Nausée                                                                                                             |              |                                         |           | Diarrhée                                                                                                                                                                             |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         |                                | Douleurs dorsales                                                                                                  |              |                                         |           |                                                                                                                                                                                      |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales      |                                | Contractions utérines anormales, Hypertonie de l'utérus, Augmentation des contractions utérines, Souffrance fœtale |              |                                         |           | Syndrome anaphylactoïde de grossesse*, Rupture utérine, Décès fœtal <sup>§</sup> , Décès <i>in utero</i> <sup>§</sup> , Décès néonatal <sup>§</sup> , Bébé prématuré, Acidose fœtale |
| Affections des organes de reproduction et du sein       |                                | Sensation de brûlure vulvo-vaginale                                                                                |              |                                         |           |                                                                                                                                                                                      |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration |                                | Pyrexie                                                                                                            |              |                                         |           | Douleur                                                                                                                                                                              |
| Investigations                                          | Rythme cardiaque fœtal anormal |                                                                                                                    |              |                                         |           | Faible score d'APGAR                                                                                                                                                                 |

\* voir rubrique 4.4

§ 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).

#### 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](http://www.notifieruneffetindesirable.be) ; e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)).

## **4.9 Surdosage**

Etant donné que PREPIDIL 0,5 mg gel endocervical n'est disponible que sous la forme d'une seringue monodose, les symptômes de surdosage ne peuvent normalement se produire qu'à la suite d'une sensibilité individuelle de la patiente au produit. Comme les études cliniques réalisées avec les antagonistes des prostaglandines ne sont pas encore suffisamment avancées pour émettre des recommandations, un surdosage doit à l'heure actuelle être traité de manière symptomatique.

Les symptômes de surdosage peuvent être une hypercontractilité utérine ou une hypertonie utérine, pouvant provoquer une souffrance fœtale. En raison du caractère passager de l'hyperstimulation myométriale induite par la PGE<sub>2</sub>, 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 reste sans résultat, l'enfant doit être délivré immédiatement.

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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) fait partie d'une famille d'acides gras insaturés naturels. Les prostaglandines possèdent des activités pharmacologiques très diverses, notamment la possibilité de stimuler les organes qui contiennent des muscles lisses et de moduler la réponse des organes à d'autres stimuli hormonaux.

La dinoprostone administrée au niveau endocervical facilite la maturation du col utérin chez les patientes présentant des conditions défavorables pour le déclenchement. Le mécanisme d'action spécifique n'a pas encore été entièrement élucidé. Toutefois, des données expérimentales démontrent que, chez l'être humain, la dinoprostone augmente le volume du flux sanguin au niveau cervical, comme observé aux premiers stades du travail spontané. Ces données permettent fortement de supposer que l'administration endocervicale de dinoprostone stimule l'hémodynamique cervicale et induit ainsi la maturation.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les prostaglandines naturelles sont produites très rapidement à partir des acides gras libres polyinsaturés correspondants. Même en quantité minime, ces substances induisent d'importantes modifications, après quoi elles sont rapidement transformées en métabolites inactifs.

Après administration endocervicale de 0,5 mg de dinoprostone (gel), un pic de concentration sérique a été observé après 30 à 40 minutes dans la circulation périphérique. Ensuite, la concentration retournait rapidement à sa valeur initiale, indépendamment des contractions utérines.

### **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**

Silice colloïdale anhydre – Triacétate de glycérol.

### **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**

1 seringue préremplie contenant 3 g de gel (= 2,5 ml de gel) et un cathéter.

### **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. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE139571

Mode de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

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

Date de première autorisation : 3 novembre 1987.

Date de dernier renouvellement: 28 mai 2007.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 08/2021

BEL 21H11