



**PREPIDIL® GEL STERILE INTRACERVICAL 0.5mg/2.5ml**  
Gel vaginal, boîte de 1 ser/2.5ml + cathéter

Dinoprostone

Date :09/2021, V0..02

Tunisie

Pays de référence : France

**Mentions Légales Longues**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

## **PREPIDIL INTRACERVICAL, gel stérile intracervical**

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Dinoprostone ..... 0,5 mg

Pour une seringue pré-remplie de 2,5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gel stérile intracervical.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Les indications sont limitées à:

Induction de la maturation cervicale et dilatation du col à terme ou à proximité du terme, quand les conditions cervicales sont défavorables à une induction standard du travail.

Dans cette indication, l'utilisation de la dinoprostone pour maturer le col avant l'induction standard, améliore le déroulement du déclenchement et du travail obstétrical.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Ce médicament est réservé à un usage exclusivement hospitalier.

L'utilisation de ce médicament est réservée aux professionnels de santé qualifiés et aux hôpitaux et cliniques dotés d'unités obstétricales spécialisées et équipés d'installations pour 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 mort fœtale et néonatale.

La dinoprostone gel est contenue dans une seringue, accompagnée d'un cathéter: son administration doit se faire en intracervical strict. L'intégralité du contenu de la seringue (0,5 mg) doit être administrée lentement, dans le canal cervical 1 cm au-dessus de l'orifice externe du col, afin d'éviter le passage du principe actif dans l'espace extra-amniotique.

Après administration du gel, la patiente doit demeurer en décubitus dorsal au minimum 1 heure, afin d'éviter toute expulsion du gel.

En cas de contact de PREPIDIL INTRACERVICAL avec la peau, éliminer immédiatement par un lavage abondant à l'eau et au savon.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La dinoprostone ne doit être utilisée que lorsque l'induction du travail est cliniquement indiquée. La dinoprostone ne doit pas être utilisée chez les patientes présentant une contre-indication à une induction du travail par ocytociques, telle que, sans que la liste soit exhaustive :

- Antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine comportant un risque de rupture,
- Anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal,
- Disproportion fœto-pelvienne,
- Présentation fœtale autre que céphalique,

- Saignements vaginaux durant la grossesse faisant suspecter un placenta prævia ou toute autre anomalie du placenta,

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

##### **Mises en garde spéciales :**

Des accidents cardio-vasculaires graves, potentiellement mortels, (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire) ont été rapportés avec des prostaglandines et analogues de prostaglandines injectables. Certaines de ces complications ont été considérées comme liées à des spasmes des artères coronaires. Le risque d'accidents est majoré par l'âge, le tabagisme chronique et la consommation récente de tabac.

Ces accidents n'ont jusqu'à présent jamais été rapportés avec la PGE2 administrée par voie intracervicale.

Cependant, par mesure de prudence il sera demandé aux patientes de s'abstenir de fumer pendant les jours précédant l'administration de dinoprostone.

Outre le tabagisme et l'âge des patientes, prendre en compte les autres facteurs de risque cardio-vasculaires (hyperlipidémie, diabète, hérédité, antécédents cardio-vasculaires, HTA sévère).

Les prostaglandines potentialisent les effets de l'ocytocine. Par conséquent, PREPIDIL INTRACERVICAL ne doit pas être utilisé en même temps que l'ocytocine. L'administration séquentielle doit être effectuée avec prudence. Il est recommandé d'utiliser de l'ocytocine au plus tôt 6 heures après l'administration de prostaglandines.

Il a été décrit des accidents de prolifération osseuse lors du traitement prolongé d'enfants nés avec une autre prostaglandine : la PGE1. Il n'a pas été démontré que l'administration de courte durée de PGE2 (dinoprostone) puisse occasionner de semblables effets.

L'induction pharmacologique du travail par dinoprostone ou ocytocine augmente le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) en post-partum, dans de très rares circonstances. Ce risque est augmenté d'autant plus que la femme est âgée de 35 ans ou plus, qu'il y a eu des complications pendant la grossesse et que l'âge gestationnel est supérieur à 40 semaines. Chez ces femmes, PREPIDIL INTRACERVICAL doit être utilisé avec prudence et le praticien doit être alerté par des signes de CIVD (fibrinolyse).

##### **Précautions d'emploi :**

Comme pour tout agent ocytocique, le risque de rupture utérine doit être pris en compte. Les médicaments 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 mort fœtale et néonatale.

Une surveillance électronique continue de l'activité utérine et de la fréquence cardiaque fœtale doit être effectuée pendant l'utilisation de la dinoprostone. Lors de l'utilisation de dinoprostone, on surveillera de façon stricte et continue avant et au décours de l'administration de dinoprostone:

- le rythme cardiaque fœtal,
- l'activité utérine par tocométrie externe,
- l'état du col,
- les fonctions cardiaques, respiratoires et circulatoires maternelles,
- la température maternelle.

Ce monitoring fœto-maternel permet de détecter toute anomalie de la contractilité utérine et toute anomalie du rythme cardiaque fœtal, surtout quand il existe des antécédents d'anomalie de la contractilité (hypertonie). Les patientes qui développent une hypertonie ou une hypercontractilité utérine, ou chez lesquelles des rythmes cardiaques fœtaux inhabituels apparaissent, doivent être prises en charge de manière à assurer le bien-être du fœtus et de la mère.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patientes dans les situations suivantes :

- En cas d'antécédents cardiovasculaires, de glaucome, ou de pression intra-oculaire élevée, d'asthme ou d'antécédents d'asthme, de troubles rénaux et/ou hépatiques graves ou de rupture des membranes chorioamniotiques. La dinoprostone doit être utilisée avec prudence chez les patientes présentant une grossesse multiple.
- Chez les patientes présentant une fragilité utérine due à un utérus cicatriciel, une grande multiparité, des antécédents de travail difficile et/ou d'accouchement traumatique.

Il faut garder à l'esprit le risque d'hypertonie utérine durable pouvant aller jusqu'à la rupture (voir rubrique 4.3).

Le médecin doit savoir que l'application intracervicale du gel de dinoprostone peut entraîner une rupture et une embolisation du tissu antigénique pouvant provoquer, dans de rares cas, un syndrome anaphylactique de grossesse (embolie de liquide amniotique).

#### Rupture prématurée des membranes

En raison de l'ouverture de l'œuf, il convient de s'abstenir de toute introduction du gel dans l'orifice cervical qui pourrait provoquer une hypertonie utérine (en cas de passage intra-amniotique des prostaglandines) et surtout qui pourrait favoriser l'ascension de germes à l'intérieur de la cavité amniotique avec un risque d'infection amniotique fœtale et maternelle.

L'administration extra-amniotique du gel de dinoprostone ayant été associée à des cas d'hypertonie utérine, on ne devra utiliser la spécialité que par voie intracervicale stricte (ne pas dépasser l'orifice interne).

#### **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 concomitante avec d'autres agents ocytociques n'est pas recommandée. Si l'utilisation d'ocytocine est considérée comme nécessaire après l'administration de la dinoprostone, un intervalle d'au moins 6 heures est recommandé entre l'administration des deux médicaments.

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

##### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (voir rubrique 5.3). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la dinoprostone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (hormis l'accouchement).

##### **Allaitement**

Du fait de la demi-vie très brève de la dinoprostone, l'allaitement maternel peut être démarré immédiatement après l'accouchement.

Sans objet.

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

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables maternels suivants ont été rapportés :

##### *Affections du système immunitaire :*

Réactions d'hypersensibilité (par exemple réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde).

##### *Affections gastro-intestinales :*

Diarrhée, nausées, vomissements

*Affections musculo-squelettiques :*

Douleur dorsale

*Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :*

Anomalies de la contractilité utérine (augmentation de la fréquence, de l'amplitude et de la durée)

Rupture de la paroi utérine

Des cas de mort fœtale, mortinatalité, mort néonatale ont été rapportés après application de la dinoprostone, en particulier suite à la survenue d'événements graves tels qu'une rupture utérine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4). La fréquence de ces événements n'est pas connue.

*Affections des organes de reproduction et du sein :*

Sensation de brûlure vulvo-vaginale

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fièvre

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez le fœtus et/ou le nouveau-né :

*Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :*

Enfants mort nés

*Investigations :*

Détresse fœtale

Modifications du rythme cardiaque fœtal

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Dépression respiratoire du nouveau-né avec score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes

Lors du suivi après commercialisation, des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée ont été rapportés (voir rubrique 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 le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage, on peut craindre principalement des accidents d'hypercinésie, hypertonie avec retentissement fœtal éventuel.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prostaglandine E2 et le traitement sera purement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : PROSTAGLANDINES E2, code ATC: G02AD02**

La dinoprostone gel, administrée par voie intracervicale, induit une maturation cervicale chez des patientes présentant des conditions cervicales défavorables à une induction du travail par méthode standard.

Son mode d'action n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les études cliniques montrent que la dinoprostone entraîne des modifications hémodynamiques du tissu cervical, conduisant à sa maturation. Une réduction du délai induction-délivrance a été montrée.

La dinoprostone, de par l'action pharmacologique de la PGE2 sur le muscle lisse, peut induire des contractions utérines.

Enfin, l'action pharmacologique de la dinoprostone peut également induire des vomissements et de la diarrhée (stimulation des muscles lisses gastro-intestinaux).

Dans certaines conditions expérimentales animales, et à haute dose en clinique humaine, la dinoprostone peut entraîner :

- une chute de la pression artérielle, probablement en raison de son effet sur les muscles lisses des vaisseaux. A la dose de dinoprostone recommandée pour la maturation cervicale, cet effet n'est pas observé ;
- une hyperthermie.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La prostaglandine E2 est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

L'absorption cervicale de la PGE2 sous forme de gel est corrélée à la détection dans le sérum du métabolite principal de la PGE2.

La PGE2 subit un captage tissulaire hépatique important au premier passage chez l'homme. Le coefficient d'extraction hépatique est de 80 %.

Le métabolisme s'effectue exclusivement par biotransformation avec oxydation du groupement en 15 alpha, réduction de la double liaison en 13-14, bêta ou omega oxydation.

Dans le plasma, le principal métabolite est la 13, 14 dihydro-15 keto PGE2: sa demi-vie est de 5 à 10 minutes.

Dans les urines, le métabolite principal est l'acide 7 alpha hydroxy-5,11 dioxo-tétranoïque, prosta 1-16 dioïque.

Enfin, la demi-vie de la prostaglandine E2, de par la rapidité de sa biotransformation, ne dépasse pas une minute.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets toxiques sont limités à ceux prédits à partir de la pharmacologie primaire, principalement des effets sur le tonus du muscle lisse (une augmentation du tonus de l'utérus, une diminution du tonus bronchique et trachéal) et sur la pression artérielle (une diminution de la pression artérielle moyenne à la suite d'une vasodilatation périphérique).

Dans les études de toxicité pour la reproduction, il a été mis en évidence une augmentation des anomalies squelettiques et une embryotoxicité.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale, triacétine.

## **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à l'abri de la lumière, au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

NE PAS CONGELER.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2,5 ml en seringue (polyéthylène) pré-remplie avec cathéter.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**PFIZER HOLDING FRANCE**

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

FRANCE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

4133011H: 2,5 ml en seringue (polyéthylène) pré-remplie avec cathéter.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 21 Décembre 2000

Date de renouvellement : 21 Décembre 2020

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

23 juillet 2021

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A

Réservé à l'usage hospitalier.