

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREPIDIL 1 mg/3 g GEL VAGINALE

PREPIDIL 2 mg/3 g GEL VAGINALE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREPIDIL 1 mg/3 g gel vaginale:

una siringa preriempita da 3 g contiene:

principio attivo: dinoprostone 1 mg.

PREPIDIL 2 mg/3 g gel vaginale:

una siringa preriempita da 3 g contiene:

principio attivo: dinoprostone 2 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel vaginale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione del travaglio di parto in gravide a termine o prossime ad esso e nella gravidanza protratta, in presenza di condizioni favorevoli all'induzione e con feto singolo in presentazione cefalica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di PREPIDIL gel vaginale è di 1 mg, somministrata nel fornice vaginale posteriore.

Dopo 6 ore, può essere somministrata una seconda dose di PREPIDIL gel vaginale pari a 1 mg o a 2 mg, in funzione della necessità e regolandosi in base al seguente criterio: in assenza di risposta alla dose iniziale di 1 mg, somministrare una dose di 2 mg, mentre per aumentare una risposta già presente con la dose iniziale, somministrare 1 mg.

L'utilizzo è limitato agli operatori sanitari qualificati, agli ospedali e alle cliniche con unità ostetriche specializzate dotate di attrezzature per il monitoraggio continuo.

La dose raccomandata non deve essere superata e l'intervallo tra le somministrazioni non deve essere ridotto poiché questo aumenta il rischio di iperstimolazione uterina, rottura dell'utero, emorragia uterina, morte fetale e neonatale.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di PREPIDIL gel non è indicata nelle pazienti per le quali i farmaci ossitocici sono generalmente controindicati e quando contrazioni uterine prolungate sono considerate inappropriate, come nei seguenti casi:

- precedenti interventi chirurgici a livello uterino, quali taglio cesareo o isterotomia
- sproporzione cefalo-pelvica;
- precedenti travagli di parto difficili e/o parti traumatici;
- grandi multipare (6 o più precedenti gravidanze a termine)

Inoltre è controindicata nelle seguenti situazioni:

- presentazione non cefalica del feto;
- in presenza di perdite ematiche vaginali di natura sconosciuta durante l'attuale gravidanza;
- quando l'andamento della frequenza cardiaca fetale suggerisce una incipiente compromissione fetale;
- in presenza di condizioni ostetriche tali per cui il rapporto beneficio/rischio, sia materno sia fetale, è a favore di un intervento chirurgico;
- ipersensibilità al principio attivo, verso le prostaglandine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le prostaglandine sono in grado di potenziare l'effetto dell'ossitocina.

L'uso contemporaneo con ossitocina è sconsigliabile. Qualora si decida di somministrare i due farmaci in sequenza, deve essere trascorso un intervallo minimo di 6-12 ore.

Durante l'induzione del travaglio di parto con PGE₂ intravaginale, si raccomanda di effettuare un continuo monitoraggio dell'attività uterina e del battito fetale.

Come con qualsiasi agente ossitocico deve essere considerato il rischio di rottura dell'utero quando ci si trovi in presenza di eccessiva attività miometriale o inusuale dolore uterino.

La risposta all'ossitocina può essere accentuata in presenza di terapia con prostaglandine esogene.

Devono essere presi in considerazione le terapie concomitanti e lo stato di salute materno e del feto al fine di ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione uterina, rottura uterina, emorragia uterina, morte fetale e neonatale. Durante l'uso di dinoprostone deve essere condotto un monitoraggio elettronico continuo dell'attività uterina e della frequenza cardiaca fetale. Le pazienti che sviluppano ipertono o ipercontrattilità uterina, o nelle quali si sviluppano schemi di frequenza cardiaca fetale insoliti, devono essere gestite in modo da tutelare il benessere del feto e della madre.

PREPIDIL gel deve essere somministrato con cautela nelle pazienti con compromessa funzionalità cardiovascolare, epatica, renale o nelle pazienti asmatiche, affette da glaucoma, o con membrane corioamniotiche rotte. Il dinoprostone deve essere usato con cautela nelle pazienti con gravidanze multiple.

Il rapporto cefalo-pelvico deve essere attentamente valutato prima dell'impiego del farmaco.

È stato osservato un incremento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata post-partum nelle donne aventi un'età pari o superiore a 35 anni, nelle donne con complicanze durante la gravidanza e nelle donne che si trovano in un periodo di gestazione superiore a 40 settimane. In aggiunta, tali fattori possono ulteriormente aumentare il rischio associato all'induzione del travaglio (vedere sez. 4.8 "Effetti indesiderati"). Quindi, in queste donne PREPIDIL gel deve essere usato con cautela. Devono essere adoperate delle precauzioni per individuare quanto prima l'evolversi di una fibrinolisi nella fase immediatamente successiva al parto.

Il medico deve essere consapevole che la somministrazione intracervicale di Prepidil gel può causare una interruzione involontaria ed una successiva embolizzazione di tessuto antigenico determinando in rari casi lo sviluppo di Sindrome Anafilattoide della Gravidanza (Embolia da Liquido Amniotico).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La risposta all'ossitocina può essere accentuata in presenza di terapia con prostaglandine esogene.

L'uso concomitante con altri agenti ossitocici non è raccomandato. Si raccomanda un intervallo di somministrazione di almeno 6 ore nel caso in cui si ritenga necessario l'uso di ossitocina dopo la somministrazione di dinoprostone. I farmaci beta-mimetici sono in grado di antagonizzare gli effetti indotti dalla PGE₂.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

PREPIDIL gel è un agente ossitocico, pertanto il suo impiego appropriato durante la gravidanza è al termine della gestazione o in prossimità di esso.

Allattamento:

Le prostaglandine sono escrete nel latte materno a concentrazioni molto basse. Non sono state osservate differenze rilevabili tra il latte delle donne che hanno partorito prematuramente e il latte di quelle che hanno portato a termine la gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Eventi avversi materni:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità (ad es. reazione anafilattica, shock anafilattico, reazione anafilattoide)

Patologie gastrointestinali: nausea e/o vomito, diarrea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: lombalgia

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali: ipercinesia o ipertono uterino, rottura dell'utero, emorragia post-partum

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: sensazione di calore in vagina

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre

Eventi avversi fetali:

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali (frequenza non nota): feto nato morto *, morte fetale *, morte neonatale *

* feto nato morto, morte fetale, morte neonatale sono state riportate dopo l'applicazione di dinoprostone, specialmente a seguito di eventi gravi come la rottura dell'utero (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Esami diagnostici: alterazioni del battito cardiaco fetale durante il travaglio e sofferenza fetale, depressione neonatale alla nascita, con indice di Apgar inferiore a 7

Sorveglianza post-marketing:

Patologie del sistema emolinfopoietico: è stato riportato un aumento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata post-partum in quelle pazienti nelle quali il travaglio era stato indotto

farmacologicamente, sia con dinoprostone sia con ossitocina. (vedere sez. 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). Tuttavia, la frequenza di questo evento avverso sembra essere rara (<1/1000 parti).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le principali manifestazioni di una eccessiva risposta a PREPIDIL gel sono ipertono o ipercinesia miometriale con possibilità di sofferenza fetale. Per il trattamento sintomatico, provvedere alla rimozione del farmaco e porre la paziente in posizione supina laterale e somministrare ossigeno.

La somministrazione endovenosa di un farmaco beta-simpaticomimetico si è mostrata efficace nell'abolire l'ipercinesia uterina indotta da PGE₂ endocervicale e intravaginale.

Qualora il trattamento non dovesse dare alcun risultato, si raccomanda di procedere senza indugio all'espletamento del parto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, oitocici

Codice ATC: G02AD02

Attività farmacologica

L'impiego clinico della PGE₂ esogena si basa sulla sua capacità di indurre la maturazione della cervice uterina e di stimolare le contrazioni della muscolatura liscia dell'utero.

Queste due proprietà hanno portato al suo sviluppo nella pre-induzione e nella induzione del travaglio di parto in gravide a termine o prossime ad esso.

Come è noto, prima dell'inizio del travaglio, devono avvenire alcune modificazioni biochimiche a livello della cervice uterina.

Questa, composta principalmente da tessuto connettivo fibroso e da collagene, non può dilatarsi efficacemente anche in presenza di forti contrazioni uterine se non avvengono modificazioni di tipo collagenolitico.

La PGE₂ esogena si è dimostrata in grado di indurre modificazioni biochimiche a livello cervicale simili a quelle che avvengono durante la maturazione spontanea.

Quando somministrato per via endocervicale PREPIDIL gel induce, nella maggioranza dei casi, il rammollimento della cervice.

Questo effetto può essere atteso dopo 5-6 ore.

Spesso la maturazione è raggiunta senza una apparente stimolazione simultanea del miometrio. È relativamente frequente, tuttavia, che avvenga l'induzione del travaglio di parto dopo l'applicazione endocervicale del gel.

PREPIDIL gel somministrato per via vaginale in donne gravide a termine provoca l'insorgenza di contrazioni ritmiche miometriali. Tali contrazioni simili a quelle che si verificano in condizioni fisiologiche sono in grado di indurre il travaglio di parto.

Sperimentalmente è stato osservato sia nell'animale che nell'uomo, che dosi elevate di PGE₂ possono indurre una diminuzione della pressione arteriosa, probabilmente come conseguenza di un effetto diretto sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni. La PGE₂ può inoltre stimolare la muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Questa proprietà può essere responsabile del vomito e/o diarrea a volte associati all'uso di PGE₂.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endocervicale di PGE₂ gel, il picco della concentrazione plasmatica di dinoprostone nel sangue periferico è raggiunto tra 30 e 40 minuti. Successivamente la concentrazione torna rapidamente ai valori basali.

Il dinoprostone è rapidamente metabolizzato nei polmoni, fegato, reni e milza.

In un singolo passaggio attraverso il torrente circolatorio il 90% di una dose di dinoprostone viene trasformato in metaboliti.

L'emivita plasmatica della PGE₂ è inferiore a 1 minuto, mentre quella del suo metabolita principale, il 15-cheto-13,14-diidro PGE₂, è compresa tra 5 e 10 minuti.

Il dinoprostone è escreto per via urinaria (>70% dopo 12 ore).

Il dinoprostone si lega in vitro per circa il 73% alle proteine plasmatiche, prevalentemente alla albumina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta nell'animale da esperimento è la seguente:

Specie animale	Via di somministrazione	DL50
Topo	EV	47 mg/kg
Topo	OS	>500 mg/kg
Ratto	EV	45 mg/kg
Ratto	OS	430 mg/kg

Le manifestazioni cliniche della tossicità acuta, nel topo e nel ratto, dopo somministrazione E.V. di dosi di PGE₂ superiori a 25 mg/kg erano a carico del SNC (depressione, perdita di coscienza e convulsioni); dopo somministrazione orale di dosi elevate tali manifestazioni erano a carico dell'apparato gastrointestinale (diarrea).

Negli studi di tossicità cronica, condotti in varie specie animali mediante somministrazione orale e parenterale, le manifestazioni tossiche sono state osservate solo con dosaggi elevati di PGE₂ e comprendevano depressione, vomito e diarrea. Queste manifestazioni, eccettuata la depressione, sono correlate agli effetti stimolanti la muscolatura liscia.

PREPIDIL gel non influenza la fertilità e non induce effetti peri-natali avversi.

A dosi elevate (>4 mg/kg) sono state osservate anomalie scheletriche nel ratto, ma non nel coniglio.

PREPIDIL gel non è mutageno.

Le prostaglandine E2 hanno determinato un aumento delle anomalie dell'apparato scheletrico nel ratto e nel coniglio. Il dinoprostone è risultato embriotossico nel ratto e nel coniglio, e qualunque dosaggio che produca un prolungato ipertono uterino può mettere a rischio l'embrione o il feto (vedere sez. 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, triacetina

6.2 Incompatibilità

PREPIDIL gel è confezionato in dose unitaria in siringhe monouso e non si presta quindi ad essere somministrato in miscela con altri medicinali. La sua incompatibilità chimica con alcali e acidi non può pertanto rappresentare un problema.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa in politene a bassa densità.

- . 1 siringa preriempita da 3 g di gel (1 mg/3 g)
- . 1 siringa preriempita da 3 g di gel (2 mg/3 g)

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'intero contenuto della siringa deve essere somministrato intravaginalmente, mediante estrusione lenta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.
Via Isonzo 71 – 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PREPIDIL 1 mg/3 g gel vaginale – 1 siringa preriempita da 3 g, AIC 028439026
PREPIDIL 2 mg/3 g gel vaginale – 1 siringa preriempita da 3 g, AIC 028439038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO