

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROPESS 10 mg - Dispositivo vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dispositivo vaginale è costituito da un dispositivo di rilascio di natura polimerica non-biodegradabile che contiene 10 mg di dinoprostone (Prostaglandina E₂) disperso nella sua matrice e rilascia approssimativamente 0,3 mg/ora di dinoprostone per un periodo di 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

PROPESS si presenta in forma di un dispositivo di rilascio vaginale costituito da materiale di natura polimerica sottile da 0,8 mm, piatto e semi-trasparente, a forma rettangolare (29 mm x 9,5 mm) con angoli arrotondati avvolto in un sistema a rete in poliestere che ne consente il recupero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROPESS è indicato per l'induzione del processo di maturazione della cervice uterina in pazienti gravide a termine (dalla 37a settimana di gestazione completata).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Inserire un solo dispositivo vaginale in alto nel fornice vaginale posteriore.

Il dispositivo vaginale deve essere rimosso dopo 24 ore a prescindere dal fatto che la maturazione cervicale sia stata raggiunta.

Si raccomanda un intervallo di almeno 30 minuti prima di procedere alla somministrazione sequenziale di ossitocina, dopo rimozione del dispositivo vaginale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PROPESS in donne in gravidanza di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Somministrazione

PROPESS deve essere rimosso dal congelatore immediatamente prima del suo utilizzo. Non è necessario scongelare prima dell'uso.

Sul lato della bustina di alluminio è presente un segno di strappo. Aprire l'involucro lungo il segno di strappo nella parte superiore della bustina. Non

utilizzare forbici o altri oggetti affilati che potrebbero tagliare il sistema di recupero.

Il dispositivo vaginale deve essere inserito in alto nel fornice vaginale posteriore utilizzando solo piccole quantità di lubrificante idrosolubile per favorirne l'inserimento. Dopo l'inserimento, l'eccedenza del nastro per la rimozione può essere tagliata assicurandosi sempre di lasciarne all'esterno della vagina una lunghezza sufficiente per consentire la rimozione dello stesso. Si raccomanda di non cercare di inserire la fine del nastro nella vagina poiché questo può renderne più difficoltoso il recupero.

Dopo l'inserimento, la paziente deve rimanere distesa per 20-30 minuti. Inoltre poiché il dinoprostone è rilasciato in modo continuo per 24 ore, si raccomanda di monitorare le contrazioni uterine e la condizione del feto ad intervalli regolari e frequenti.

Rimozione

Il dispositivo vaginale può essere rimosso velocemente e facilmente esercitando una leggera trazione sul nastro di recupero.

E' necessario rimuovere il dispositivo vaginale per interrompere la somministrazione del farmaco, qualora la maturazione della cervice sia stata giudicata completa o qualora si verificassero le seguenti circostanze:

1. Inizio del travaglio da parto. Nell'utilizzare PROPESS per indurre il travaglio, bisogna tenere presente che per inizio di travaglio si definisce quel periodo caratterizzato dalla presenza di contrazioni regolari dolorose dell'utero che si verificano ogni 3 minuti a prescindere dai cambiamenti della cervice. A questo proposito è importante considerare due fattori:
 - (i) Le contrazioni regolari dolorose che siano state indotte con PROPESS, rimarranno tali per frequenza o intensità tanto a lungo quanto PROPESS rimarrà *in situ* poiché il dinoprostone continuerà ad essere rilasciato.
 - (ii) Le pazienti, specie se poligravidiche, possono sviluppare contrazioni regolari dolorose senza che si abbiano evidenti modificazioni della cervice. La scomparsa e la dilatazione del collo dell'utero possono non verificarsi fino a che l'attività uterina non si è instaurata. Ne consegue quindi che una volta che PROPESS *in situ* ha indotto una regolare attività uterina accompagnata dalla comparsa di dolori, il dispositivo vaginale deve essere rimosso, indipendentemente dallo stato della cervice, al fine di evitare un'eventuale iperstimolazione dell'utero.
2. Rottura spontanea o artificiale (amniotomia) delle membrane.
3. Qualsiasi evidenza di iperstimolazione uterina o di contrazioni uterine ipertoniche.
4. Evidenza di sofferenza fetale.
5. Rilevazione di eventi avversi sistemici al dinoprostone nella partoriente, quali nausea, vomito, ipotensione o tachicardia.
6. Almeno 30 minuti prima di iniziare l'infusione endovenosa di ossitocina, dal momento che vi è un maggior rischio di iperstimolazione se la fonte di dinoprostone non viene rimossa prima della somministrazione di ossitocina.

L'apertura su un lato del sistema di recupero è presente solo per permettere al produttore di includere il dispositivo vaginale nello stesso durante il

processo di fabbricazione. Il dispositivo vaginale NON deve mai essere rimosso dal sistema di recupero.

Dopo la rimozione del prodotto dalla vagina, il dispositivo vaginale si sarà gonfiato di 2-3 volte rispetto alla sua dimensione originale e sarà flessibile.

4.3 Controindicazioni

PROPESS non deve essere usato o lasciato nella sede di applicazione nelle seguenti circostanze:

1. Quando il travaglio è iniziato.
2. Quando siano stati somministrati farmaci ad attività ossitocica e/o altri agenti di induzione del travaglio.
3. Quando la presenza di contrazioni uterine forti e prolungate risulti inopportuna, come ad esempio nelle pazienti:
 - a) che hanno già subito un'operazione chirurgica importante a livello uterino come per esempio taglio cesareo, miomectomia, ecc. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
 - b) con disproporzione cefalopelvica
 - c) con presentazione anomala del feto
 - d) con sospetto o evidenza di sofferenza fetale
 - e) con precedenti di interventi chirurgici maggiori (es: diversi da biopsie e abrasioni cervicali) o rottura della cervice uterina
4. Quando è presente uno stato infiammatorio a livello pelvico, se non prima di aver istituito un'adeguata terapia.
5. In caso di ipersensibilità al dinoprostone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
6. Quando si è in presenza di placenta previa o immotivate emorragie vaginali durante la gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con PROPESS si raccomanda di valutare attentamente lo stato della cervice della paziente. Dopo l'applicazione del dispositivo è bene monitorare regolarmente sia l'attività uterina sia le condizioni del feto. PROPESS deve essere usato solo se sono disponibili le apparecchiature per il monitoraggio continuo del feto e dell'attività uterina. Alla comparsa di segni o sintomi che facciano pensare a complicazioni materne o fetali o qualora si verificano effetti collaterali, il dispositivo vaginale deve essere rimosso dalla vagina.

L'esperienza d'uso di PROPESS in pazienti con rottura delle membrane è limitata. Pertanto PROPESS deve essere usato con cautela in queste pazienti. Poiché il rilascio di dinoprostone dal dispositivo può essere influenzato dalla presenza di liquido amniotico, si deve prestare particolare attenzione all'attività uterina e alle condizioni del feto.

PROPESS deve essere usato con cautela in pazienti che hanno avuto anamnesi di ipertono uterino, glaucoma o asma.

La terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, tra cui l'acido acetilsalicilico, deve essere interrotta prima di somministrare dinoprostone.

Qualora si manifestino contrazioni eccessive o prolungate, vi è la possibilità che si verifichi un ipertono uterino o la rottura dell'utero stesso e in questo caso è necessario rimuovere immediatamente il dispositivo vaginale.

E' stata segnalata la rottura dell'utero in associazione all'uso di PROPESS, principalmente nelle pazienti nelle condizioni controindicate (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, PROPESS non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di parto cesareo o di chirurgia a carico dell'utero per il potenziale rischio di rottura uterina e delle complicanze ostetriche associate.

PROPESS deve essere usato con cautela nei casi di gravidanza multipla, in quanto a questo proposito non sono stati condotti studi specifici.

PROPESS deve essere usato con cautela in donne che hanno avuto più di tre parti a pieno termine. Non sono stati condotti studi in donne con più di tre parti a termine.

Una seconda somministrazione di PROPESS non è raccomandata, in quanto non sono stati studiati gli effetti derivanti da una successiva somministrazione.

L'uso del prodotto in pazienti che presentano patologie che possono influenzare il metabolismo o l'escrezione di dinoprostone, come ad esempio quelle polmonari, epatiche o renali, non è stato studiato specificatamente. Si raccomanda pertanto di non usare il prodotto in queste pazienti.

Donne di età uguale o superiore ai 35 anni, donne con complicazioni durante la gravidanza quali diabete gestazionale, ipertensione arteriosa e ipotiroidismo e donne con età gestazionale sopra le 40 settimane, mostrano un più alto rischio di sviluppare coagulazione intravascolare disseminata post-parto (CID). Questi fattori portano ad un aumento addizionale del rischio di CID in donne a cui il parto è stato indotto farmacologicamente (vedere paragrafo 4.8).

Quindi dinoprostone e ossitocina devono essere usati con cautela in queste donne. Nell'immediata fase post-parto il medico deve monitorare attentamente ogni segnale precoce di insorgenza di CID (es. fibrinolisi).

Il medico deve prestare attenzione al fatto che, come per altri metodi di induzione del travaglio, l'impiego di dinoprostone può causare un accidentale distacco della placenta ed una successiva embolizzazione del tessuto antigenico causando in rare circostanze lo sviluppo della Sindrome Anafilattoide della Gravidanza (embolia da liquido amniotico).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con PROPESS.

Le prostaglandine potenziano gli effetti uterotonici di sostanze ossitociche. Pertanto PROPESS non deve essere usato simultaneamente a farmaci ossitocici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

PROPESS non deve essere usato in gravidanza prima della conclusione della 37a settimana di gestazione.

Allattamento

Non sono stati condotti studi per indagare la quantità di dinoprostone nel colostro o nel latte materno a seguito dell'uso di PROPESS.

Il dinoprostone può essere escreto nel colostro e nel latte materno, ma si stima che la quantità e la durata di questa escrezione sia molto limitata e non

dovrebbe ostacolare l'allattamento al seno. Negli studi clinici condotti con PROPESS non sono stati osservati effetti sui neonati allattati al seno.

Fertilità

Non pertinente.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente riportate in studi clinici di efficacia controllati con placebo e con confronto attivo (N = 1116) erano "disturbo della frequenza cardiaca fetale" (6,9%), "contrazioni uterine anomale" (6,2%) e "travaglio anomalo con compromissione fetale" (2,6%).

La tabella seguente mostra le principali reazioni avverse distribuite per classi di sistemi e organi e in base alla frequenza. Inoltre le reazioni avverse osservate durante l'esperienza post-marketing vengono citate con frequenza non nota.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici vengono riportate in base alla loro incidenza, le reazioni avverse osservate a seguito dell'autorizzazione sono riportate con frequenza non nota.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa	
Patologie cardiache	Disturbi della frequenza cardiaca fetale ^{1*}		

Patologie vascolari		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Condizioni legate a sofferenza respiratoria neonatale	
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
Patologie epatobiliari		Iperbilirubemia neonatale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Travaglio anomalo con compromissione fetale ^{2*} Contrazioni uterine anomale ^{4*} Meconio nel liquido amniotico	Emorragia postparto Prematuro distacco della placenta Basso punteggio di Apgar Travaglio interrotto Corionamnionite Atonia uterina	Sindrome anafilattoide della gravidanza Sindrome da sofferenza fetale ^{3*}
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Sensazione di bruciore vulvo-vaginale	Edema vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stati febbrili	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Rottura uterina

1* Negli studi clinici il “disturbo della frequenza cardiaca fetale” è stato riportato come “anomalie nella frequenza cardiaca fetale”, “bradicardia fetale”, “tachicardia fetale”, “inspiegabile assenza di normale variabilità”, “diminuita frequenza cardiaca fetale”, “rallentamento della frequenza cardiaca fetale”, “rallentamenti precoci o tardivi”, “rallentamenti variabili”, “rallentamenti prolungati”.

2* “Travaglio anomalo con compromissione fetale” intesa come espressione di una sindrome da iperstimolazione è stata riportata negli studi clinici come “tachisistole uterina” in combinazione con “rallentamento tardivo”, “bradicardia fetale” o “rallentamenti prolungati”.

3* “Sindrome da sofferenza fetale” è stata anche riportata come “acidosi fetale”, “CTG patologico”, “anomalie nella frequenza cardiaca fetale”, “ipossia intrauterina” o “rischiosa asfissia”. Il termine di per sé non è specifico, ha un basso potere predittivo positivo e spesso è associato con un nascituro in buone condizioni.

4* “Contrazioni uterine anomale” vengono riportate come “iperstimolazione uterina” e “ipertono uterino”.

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

Il sovradosaggio o un'ipersensibilità al prodotto possono indurre iperstimolazione della muscolatura uterina con o senza sofferenza fetale. Nel caso sopraggiunga sofferenza fetale, rimuovere immediatamente PROPESS e procedere secondo quanto stabilito dalle procedure mediche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: uterotonici, prostaglandine, codice ATC: G02AD02.

La prostaglandina E₂ (PGE₂) è una molecola endogena presente a basse concentrazioni nella maggior parte dei tessuti e agisce come un ormone locale.

La prostaglandina E₂ gioca un ruolo importante nel determinare tutta quella serie di modificazioni biochimiche e strutturali coinvolte nella maturazione della cervice, che consistono in una trasformazione della cervice uterina che deve modificarsi da struttura rigida a struttura rilassata e dilatata per favorire il passaggio del feto attraverso il canale del parto, processo che coinvolge anche l'attivazione dell'enzima collagenasi, responsabile della demolizione del collagene.

La somministrazione locale di dinoprostone nel collo dell'utero determina la maturazione della cervice che è alla base dell'evoluzione dei successivi eventi che completano il travaglio del parto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La PGE₂, viene rapidamente metabolizzata principalmente nei tessuti sede della sua stessa biosintesi. La quantità che sfugge all'inattivazione locale viene rapidamente eliminata dal circolo ematico con un'emivita generalmente pari a circa 1-3 minuti.

Non è possibile stabilire una correlazione fra il rilascio di PGE₂ e le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita PGE_m. Il contributo relativo della PGE₂, endogena ed esogena, ai livelli plasmatici del suo metabolita PGE_m non può essere stabilito.

Il serbatoio di 10 mg di dinoprostone serve a mantenere un rilascio controllato e costante dello stesso. Il tasso di rilascio è approssimativamente 0,3 mg/ora in 24 ore in donne con membrane intatte, mentre è più alto e più variabile in donne con prematura rottura delle membrane. PROPESS rilascia dinoprostone nel tessuto cervicale ad una velocità costante che permette la progressiva maturazione della cervice fino a completamento della stessa, consentendo, qualora il medico ritenesse completa la maturazione della cervice o in caso le doglie siano iniziate, la facile rimozione della fonte di dinoprostone.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici hanno dimostrato che il dinoprostone è una sostanza ad attività locale che viene rapidamente inattivata e perciò priva di tossicità sistemica rilevante.

I polimeri di idrogel e poliestere sono materiali inerti con una buona tollerabilità locale.

Non sono stati condotti studi per investigare gli effetti dei polimeri sulla tossicità riproduttiva, sulla genotossicità o sulla carcinogenesi poiché l'esposizione sistemica è trascurabile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol reticolato (Idrogel).

Filo in poliestere.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore (tra -10 e -25°C). Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non è necessario scongelare prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun dispositivo vaginale è contenuto all'interno di una singola busta di alluminio sigillata, ricavata da una striscia di laminato di alluminio/polietilene e confezionata in un astuccio.

La confezione contiene 5 dispositivi vaginali.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

PROPESS deve essere tolto dal congelatore immediatamente prima del suo utilizzo. 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

Ferring S.p.A. - Via C. Imbonati 18 - 20159 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.033372018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13.12.1996 / 13.12.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|