

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysodelle 200 microgrammi dispositivo vaginale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mysodelle contiene 200 microgrammi di misoprostolo. Il misoprostolo è rilasciato *in vivo* ad una velocità media di circa 7 microgrammi/ora in un periodo di 24 ore. Il rilascio del farmaco continua finchè Mysodelle si trova nella vagina.

Eccipienti con effetto noto: 0,13 mg di idrossianisolo butilato per dose (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

L'inserto polimerico è contenuto in un sistema di recupero che si compone di una tasca e una coda in tessuto poliestere inerte. L'inserto polimerico è di forma rettangolare con angoli arrotondati, color camoscio, semi-trasparente, non biodegradabile e misura circa 30 mm di lunghezza, 10 mm di larghezza e 0,8 mm di spessore. Mysodelle si rigonfia in presenza di umidità.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mysodelle è indicato a partire dalla 36^a settimana di gestazione per l'induzione del travaglio in donne con cervice sfavorevole, nelle quali l'induzione è indicata clinicamente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Mysodelle 200 microgrammi è una formulazione a rilascio controllato che rilascia misoprostolo ad una velocità di circa 7 microgrammi/ora in un periodo di 24 ore.

La dose massima raccomandata è di un dispositivo vaginale Mysodelle (200 microgrammi).

Rimuovere Mysodelle:

- All'inizio del travaglio:
 - con contrazioni uterine ritmiche (3 o più in 10 minuti), intense e di qualità tale da causare un cambiamento della cervice e/o al più tardi quando la dilazione della cervice raggiunge 4 cm.
- In caso sopraggiungano contrazioni uterine eccessive:
 - Tachisistole: più di 5 contrazioni in un arco temporale di 10 minuti, calcolate come media in un intervallo di 30 minuti
 - Contrazioni prolungate: contrazioni singole che durano 2 minuti o più
 - Contrazioni ipertoniche: contrazioni troppo frequenti e un elevato tono uterino a riposo.
- Se vi è una preoccupazione clinica per la madre e/o per il bambino
- Quando sono trascorse 24 ore dall'inserimento.

Se Mysodelle esce, non sostituirlo.

In caso di successiva somministrazione di ossitocina, si raccomanda di attendere almeno 30 minuti dopo la rimozione del dispositivo vaginale (vedere paragrafo 4.5).

Un criterio di inclusione nello studio clinico principale di fase III è stato una cervice sfavorevole (punteggio Bishop modificato ≤ 4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mysodelle in donne gravide di età inferiore a 18 anni non è stata studiata.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Mysodelle deve essere somministrato solo da personale ostetrico addestrato, in ambiente ospedaliero ove siano disponibili le apparecchiature per il monitoraggio continuo del feto e dell'attività

uterina. Prima di usare Mysodelle, devono essere valutate attentamente le condizioni della cervice. Dopo inserimento, sia l'attività uterina che le condizioni del feto devono essere regolarmente monitorate da personale addestrato nell'interpretazione cardiocografia. Mysodelle deve essere utilizzato solo negli ospedali dove sono prontamente disponibili strutture per parto cesareo d'emergenza.

Mysodelle è fornito in bustine di alluminio singole e deve essere conservato in congelatore. Non è necessario scongelare prima dell'uso.

Su un lato della bustina in alluminio c'è un segno di strappo. Aprire la confezione lungo il segno di strappo nella parte superiore della bustina. Non usare forbici o altri oggetti taglienti che potrebbero tagliare il sistema di recupero.

Posizionare Mysodelle in alto nel fornice vaginale posteriore (Figura a). Per assicurarsi che Mysodelle rimanga *in situ*, ruotarlo di 90° in modo che si posizioni trasversalmente nel fornice posteriore della vagina (Figura b). Se necessario, è possibile favorire l'inserimento utilizzando lubrificanti idrosolubili.

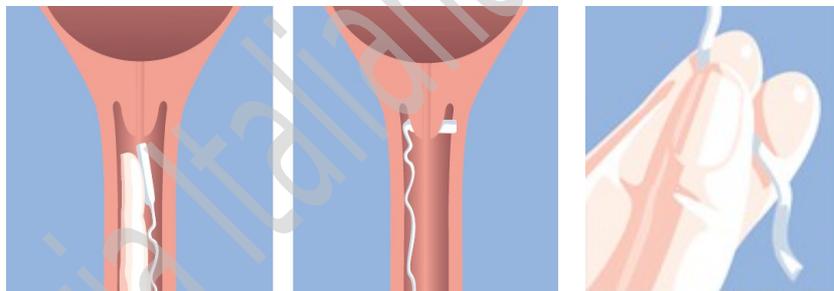


Figura a.

Figura b.

Figura c.

Dopo l'inserimento del dispositivo vaginale, si può tagliare con delle forbici l'eccedenza del nastro per la rimozione, assicurandosi di lasciare all'esterno della vagina una lunghezza sufficiente per consentire la rimozione dello stesso.

Dopo l'inserimento la paziente deve rimanere coricata per 30 minuti, oltre i quali può deambulare. Fare attenzione a non rimuovere inavvertitamente Mysodelle quando ci si reca in bagno e durante i controlli vaginali.

Rimozione

Mysodelle può essere rimosso esercitando una leggera trazione sul nastro di recupero (Figura c).

Il dispositivo vaginale non deve MAI essere rimosso dal sistema di recupero.

Mysodelle è una formulazione a rilascio controllato che in presenza di umidità si gonfia, permettendo così il rilascio del farmaco. Durante l'inserimento, Mysodelle può gonfiarsi fino a 2-3 volte rispetto alla sua dimensione originale e diventa flessibile. Dopo la rimozione, assicurarsi che l'intero prodotto (dispositivo e sistema di recupero) sia stato estratto dalla vagina.

4.3 Controindicazioni

Mysodelle è controindicato nelle seguenti circostanze:

- In caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Quando il travaglio è iniziato
- In caso di evidente o sospetta sofferenza fetale prima dell'induzione (ad es.: alterata risposta a non-stress test o stress test, colorazione del meconio o diagnosi o anamnesi di sofferenza fetale)
- Quando siano stati somministrati farmaci ad attività ossitocica e/o altri induttori di parto (vedere paragrafo 4.4)
- In caso di evidente o sospetta cicatrice uterina derivante da precedenti interventi chirurgici sull'utero o sulla cervice, ad esempio parto cesareo
- In caso di anomalie uterine (es. utero bicorni)
- In presenza di placenta previa o immotivate emorragie vaginali durante la gravidanza dopo le 24 settimane della gestazione in corso
- In caso di presentazione anormale del feto
- In presenza di segni o sintomi di corioamnionite, a meno che sia stato istituito in precedenza un adeguato trattamento
- Prima della 36^a settimana di gestazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mysodelle può causare una eccessiva tachisistole uterina che può non rispondere al trattamento tocolitico e che può non risolversi prima del travaglio. Mysodelle può inoltre causare una stimolazione uterina eccessiva se lasciato in loco dopo l'inizio della fase attiva del travaglio (vedere paragrafo 4.9).

Pertanto, il dispositivo vaginale deve essere rimosso immediatamente (vedere paragrafo 4.2):

- All'inizio del travaglio: in caso di contrazioni ritmiche, intense e di qualità tale da causare cambiamenti della cervice e/o al più tardi quando la dilatazione della cervice raggiunge 4 cm, dal momento che possono sopraggiungere contrazioni uterine eccessive.
- Se sopraggiungono contrazioni uterine prolungate o eccessive.
- Quando sono trascorse 24 ore dall'inserimento.

Qualora fosse necessario, si raccomanda di prepararsi per la somministrazione di una terapia tocolitica, la quale può essere somministrata senza indugio dopo la rimozione di Mysodelle.

In donne con pre-eclampsia, deve essere esclusa qualsiasi evidenza o sospetto di sofferenza fetale (vedere paragrafo 4.3). Non sono state studiate, nello studio principale di fase III (Miso-Obs-303; The EXPEDITE Study), le donne in gravidanza con grave pre-eclampsia contrassegnata da anemia emolitica; livelli elevati di enzimi epatici; sindrome di bassa conta piastrinica (HELLP), affezione di altro organo periferico o esiti del SNC oltre a mal di testa lieve.

Mysodelle non è stato studiato in donne nelle quali la rottura delle membrane sia avvenuta più di 48 ore prima dell'inserimento di Mysodelle.

In donne positive per Streptococco di gruppo B che richiedono profilassi antibiotica, si deve prestare particolare attenzione ai tempi di somministrazione della terapia antibiotica in modo da raggiungere una protezione adeguata per il neonato. Nello studio principale di fase III (Miso-Obs-303; The EXPEDITE Study), il minor tempo di induzione osservato è stato 2,95 ore.

Rimuovere Mysodelle prima di iniziare la somministrazione di ossitocina. Aspettare almeno 30 minuti dopo la rimozione di Mysodelle prima di iniziare con ossitocina (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Mysodelle è stato studiato solo in gravidanze singole con presentazione cefalica. Non sono stati condotti studi su gravidanze multiple. Mysodelle non è stato studiato in donne con più di 3 precedenti parti vaginali dopo la 24^a settimana di gestazione.

Mysodelle deve essere usato solo quando l'induzione del travaglio è clinicamente indicata.

Mysodelle deve essere usato con cautela in pazienti con punteggio bishop modificato (mBS) >4.

Non si raccomanda l'uso di una seconda dose di Mysodelle, poiché gli effetti di una seconda dose non sono stati studiati.

Nelle pazienti il cui travaglio è stato indotto con un qualsiasi metodo fisiologico o farmacologico, è stato descritto un aumentato rischio di sviluppare coagulazione intravascolare disseminata post-parto.

L'idrossianisolo butilato è utilizzato quale antiossidante nell'idrogel polimerico reticolato. Nel prodotto finito è presente solo in tracce. L'idrossianisolo butilato può causare reazioni cutanee (ad es. dermatite da contatto), o irritazione degli occhi e delle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Mysodelle.

L'uso concomitante di farmaci ossitocici o altri agenti induttori del travaglio è controindicato a causa del potenziale incremento degli effetti uterotonici (vedere paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

Negli studi clinici, sono stati somministrati altri prodotti contenenti prostaglandine dopo la rimozione di Mysodelle in soggetti che li necessitavano, senza apparenti effetti invalidanti. L'uso di tali prodotti è stato autorizzato dopo un periodo di attesa di un'ora dalla rimozione di Mysodelle.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi di fertilità e di sviluppo embrionale precoce nei ratti hanno evidenziato un possibile rischio di effetti indesiderati di misoprostolo sugli impianti, tuttavia ciò non è rilevante per le indicazioni d'uso clinico di Mysodelle (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Mysodelle è stato studiato in donne gravide in età gestazionale \geq 36^a settimana.

Mysodelle non deve essere usato prima della 36^a settimana di gestazione (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non sono stati condotti studi per misurare la quantità di misoprostolo acido nel colostro o nel latte materno dopo utilizzo di Mysodelle.

Il misoprostolo acido è stato trovato nel latte materno dopo somministrazione orale di misoprostolo in compresse.

Dopo rimozione di Mysodelle, l'emivita plasmatica mediana di misoprostolo acido è di circa 40 minuti.

Dopo 5 emivite, ad es. circa 3 ore, i livelli di misoprostolo acido nel plasma materno sono trascurabili. Misoprostolo acido può essere escreto nel colostro e nel latte materno, ma i livelli e la durata attesi sono molto limitati e non dovrebbero ostacolare l'allattamento. Nei programmi di sviluppo clinico con Mysodelle, non sono stati osservati effetti sui neonati allattati al seno.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza dagli studi clinici

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa su cinque studi clinici condotti con Mysodelle in 874 donne gravide al termine della gestazione. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono contrazioni uterine anormali, alterazioni della frequenza cardiaca del feto e travaglio anormale con effetti sul feto.

Tabella 1 - Reazioni avverse osservate negli studi clinici

Classificazi one per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)
Patologie			Encefalopatia

del sistema nervoso			ipossico-ischemica*
Patologie cardiache	Alterazioni del ritmo cardiaco fetale †,		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Depressione respiratoria neonatale Tachipnea transitoria del neonato	
Patologie gastrointestinali			Nausea Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Meconio nel liquido amniotico Contrazioni uterine anomale Anomalie del travaglio con effetto sul feto	Acidosi fetale Emorragia post parto Ipertono uterino	Emorragia anteparto Distacco prematuro della placenta
Patologie dell'apparato			Prurito genitale

riproduttivo e della mammella			
Esami diagnostici		Basso indice Apgar	Aumento della pressione sanguigna
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Rottura dell'utero

† Il termine “disturbi del ritmo cardiaco fetale” comprende differenti tipi di preoccupanti frequenze cardiache fetali.

Nello studio principale con Mysodelle (Miso-Obs-303: The EXPEDITE Study), i neonati sono stati seguiti per il primo mese dopo il parto o in ricovero o al pronto soccorso. Non sono state riportate reazioni avverse successivamente alla dimissione ospedaliera.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono esperienze di utilizzo di più di una applicazione di Mysodelle. La formulazione a rilascio controllato e la facilità di rimozione di Mysodelle e conseguente interruzione del rilascio di misoprostolo limita il rischio di sovradosaggio. L'accidentale permanenza in loco di Mysodelle dopo l'avvio della fase attiva del travaglio spontaneo attivo può causare sintomi da sovradosaggio di prostaglandine (stimolazione eccessiva dell'utero). In caso ciò accadesse, rimuovere Mysodelle e gestire la situazione secondo i protocolli locali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, ossitocici, prostaglandine, Codice ATC: G02AD06.

Meccanismo d'azione

Il misoprostolo è un analogo sintetico della Prostaglandina E1 (PGE1), molecola ossitocica naturale.

E' stato osservato che le prostaglandine della serie F e E aumentano l'attività della collagenasi nei fibroblasti di cervice uterina dei conigli *in vitro* e causano la maturazione della cervice e la contrazione uterina *in vivo*. Questi effetti farmacodinamici sono considerati il meccanismo d'azione pertinente per l'effetto clinico di Mysodelle.

Gli analoghi delle PGE hanno anche altri effetti, ad es.: rilassamento dei muscoli di bronchi e trachea, aumento delle secrezioni mucose e diminuzione delle secrezioni acide e di pepsina nello stomaco, aumento del flusso sanguigno renale, aumento delle concentrazioni circolanti dell'ormone adrenocorticotropo e della prolattina. Questi effetti farmacodinamici non sono considerati importanti dal punto di vista clinico per il trattamento a breve termine.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio pilota di fase III (Miso-Obs-303: The EXPEDITE study) è uno studio in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, condotto negli Stati Uniti su 1358 donne gravide. Lo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Mysodelle con il dispositivo vaginale da 10 mg di dinoprostone (PROPESS). Donne nullipare e con precedenti parti vitali con cervice sfavorevole (punteggio Bishop modificato ≤ 4) sono state randomizzate per essere trattate con Mysodelle o PROPESS fino a 24 ore. L'end-point co-primario di efficacia dello studio era il tempo per il parto vaginale e l'end-point co-primario di sicurezza era l'incidenza di parto cesareo.

La tabella 2 presenta i dati chiave degli endpoint primario e secondario di questo studio.

Tabella 2 Miso-Obs-303: Risultati degli Endpoint principali dello studio EXPEDITE

	Mysodelle 200 mcg (N=678)	PROPESS 10 mg (N=680)	p-value
--	--	--------------------------------------	----------------

Tempo mediano al parto vaginale del neonato (ore)*	21,5 h**	32,8 h**	p < 0,001
Nullipare	29,2 h (n=441)	43,1 h (n=451)	p < 0,001
Con precedenti parti vitali	13,4 h (n=237)	20,1 h (n=229)	p < 0,001
Incidenza di parto cesareo (n %)	176 (26,0%)	184 (27,1%)	p = 0,646
Nullipare	152 (34,5%)	168 (37,3%)	p = 0,386
Con precedenti parti vitali	24 (10,1%)	16 (7,0%)	p = 0,226
Tempo mediano complessivo al parto dei neonati* (Vaginale e Cesareo) (ore)	18,3 h†	27,3 h†	p < 0,001
Tempo mediano complessivo dell'inizio della fase attiva del parto* (ore)	12,1 h††	18,6 h††	p < 0,001
Numero totale di soggetti che hanno ricevuto ossitocina prima del parto [n (%)]	324 (48,1%) (N=674)	497 (74,1%) (N=671)	p < 0,001

* Soggetti che hanno subito parto cesareo, sono stati dimessi prima del parto o hanno ritirato il consenso durante la prima ospedalizzazione sono stati registrati utilizzando il più lungo intervallo di tempo dalla somministrazione del farmaco in studio al parto cesareo o al travaglio e parto (stime Kaplan Meier).

** Riassunto del tempo mediano al parto vaginale (solo soggetti che hanno partorito per via vaginale): Mysodelle, 200 mcg: 16.6 h; PROPESS 10 mg: 25.1 h

† Sintesi del tempo mediano per qualsiasi parto: Mysodelle, 200 mcg: 18.2 h; PROPESS 10 mg: 27.2 h

†† Sintesi del tempo mediano di inizio della fase attiva del travaglio: Mysodelle, 200 mcg: 12.0 h; PROPESS 10 mg: 18.0 h

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Mysodelle in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'induzione del travaglio, nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il misoprostolo, un estere, è rapidamente metabolizzato nel suo metabolita attivo misoprostolo acido. Solo il misoprostolo acido è rilevabile nel plasma. L'acido è ulteriormente metabolizzato in metaboliti acidi inattivi dinor e tetranor prima dell'escrezione nell'urina.

In donne non gravide, il dispositivo vaginale Mysodelle ha una velocità di rilascio controllato medio *in vivo* di circa 7 microgrammi/ora in un periodo di 24 ore. In uno studio su 24 donne in stato di gravidanza a termine di gestazione, è stata osservata una Cmax mediana di 45,8 pg/mL con una Tmax mediana di 4 ore. L'emivita finale mediana (dopo rimozione del dispositivo) è stata di circa 40 minuti.

Il legame di misoprostolo acido alle proteine del siero è inferiore al 90% e la concentrazione è indipendente alle dosi terapeutiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo di Mysodelle, misoprostolo, non presenta particolari rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità.

Non sono stati osservati effetti teratogeni di misoprostolo nei ratti a dosi fino a 10 mg/kg/die. Nei conigli, è stato osservato un aumento di feti con coste soprannumero al dosaggio di 1 mg/kg/die, probabilmente associato a tossicità materna a questo livello di dose. A livelli vicini alla dose letale per i feti di topi, sono stati osservati diversi difetti dei feti. Ci sono evidenze di un possibile effetto avverso di misoprostolo sugli impianti e la Dose senza Eventi Avversi Osservabili è stata individuata in 0,4 mg/kg/die negli studi sulla fertilità e lo sviluppo embrionale precoce nei ratti. I risultati sopra descritti nei topi e nei ratti non hanno rilevanza per Mysodelle, dato che il suo uso è controindicato prima della 36^a settimana di gestazione.

Gli studi di tossicità peri e post natale nei ratti hanno identificato come dosaggio senza effetti, la dose di 1,0 mg/kg/die per gli effetti di misoprostolo orale sui parametri riproduttivi. Dal confronto tra l'esposizione dei ratti e gli studi di cinetica umana, per il rilascio di una dose di Mysodelle di 200 mcg, sottoforma di una miniatura del sistema di rilascio vaginale di misoprostolo, è stato stabilito un fattore di sicurezza pari a 20.

Non è stata evidenziata irritazione locale vaginale o della cervice dopo uso di Mysodelle in ratte gravide.

Non ci sono rischi per l'uomo riferibili alla tossicità sistemica del polimero di idrogel, del sistema di recupero in poliestere e degli eccipienti sulla base degli studi convenzionali *in vitro* e *in vivo* e dei dati di tossicità pubblicati. Infine, i polimeri dell'idrogel e il sistema di recupero in poliestere sono costituiti da composti inerti con buona tollerabilità locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polimero idrogel reticolato (costituito da macrogol, 1,2,6-esantriolo e dicicloesil-metano-4,4'-diisocianato).

Idrossianisolo butilato.

Sistema di recupero in poliestere (maglia in filato di poliestere).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore (da -10 a -25°C). Non è necessario scongelare prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 x 200 microgrammi dispositivo vaginale

5 x 200 microgrammi dispositivi vaginali

5 x 200 microgrammi dispositivi vaginali (confezione multipla).

Ogni dispositivo vaginale è confezionato in bustine singole costituite da un foglio in laminato di alluminio contenente un essiccante e confezionato in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Mysodelle deve essere tolto dal congelatore e estratto dalla bustina in laminato di alluminio immediatamente prima dell'inserimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. L'intero prodotto deve essere eliminato dopo la rimozione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.a. - Via Senigallia 18/2 - 20161 MILANO

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

A.I.C. n. 042447019 "200 microgrammi dispositivo vaginale" 1
dispositivo in bustina Al
A.I.C. n. 042447021 "200 microgrammi dispositivo vaginale" 5
dispositivi in bustina Al
A.I.C. n. 042447033 "200 microgrammi dispositivo vaginale" 5
dispositivi in bustina Al confezione multipla

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO