

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROPESS 10 mg/24 ore sistem cu cedare vaginală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare sistem cu cedare vaginală constă dintr-un dispozitiv polimeric ne-biodegradabil de eliberare a medicamentului ce conține dispersată în matricea sa dinoprostona (prostaglandină E2) 10 mg și eliberează dinoprostona aproximativ 0,3 mg/oră în decurs de 24 ore.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sistem cu cedare vaginală

PROPESS se prezintă ca un sistem cu cedare vaginală polimeric, subțire, de 0,8 mm, plat, semi-transparent, dreptunghiular (cu laturi de 29 mm și 9,5 mm), cu colțuri rotunjite, atașat în interiorul unui sistem de recuperare din fire de poliester.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inițierea maturării colului uterin la femeile gravide cu sarcină ajunsă la termen (după 37 de săptămâni încheiate de sarcină).

4.2 Doze și mod de administrare

PROPESS trebuie administrat numai de către personal medical calificat, în spitale și clinici cu unități de obstetrică specializate ce dispun de facilități pentru monitorizare fetală și uterină continuă.

După inserție, activitatea uterină și starea fătului trebuie monitorizate cu atenție, periodic.

Doze

Dispozitivul vaginal se administrează cât mai profund în fundul de sac vaginal posterior.

Dispozitivul vaginal trebuie scos după 24 ore, indiferent dacă s-a obținut sau nu dilatarea colului uterin.

După scoaterea dispozitivului vaginal, se recomandă un interval de cel puțin 30 de minute înaintea administrării secvențiale a oxitocinei. Se recomandă o singură utilizare a PROPESS.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea PROPESS la gravide cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare

PROPESS trebuie scos din congelator imediat înaintea administrării. Nu este necesară decongelarea înaintea utilizării.

Pe marginea plicului din folie este un ”semn de rupere”. Se deschide ambalajul de-a lungul semnului de rupere din partea de sus a plicului. A nu se utiliza foarfece sau alte obiecte ascuțite care ar putea să taie sistemul de recuperare.

Dispozitivul vaginal se administrează cât mai profund în fundul de sac vaginal posterior, folosind doar cantități mici de lubrifianți hidrosolubili, pentru a ajuta introducerea sa. După ce dispozitivul vaginal a fost introdus, banda de recuperare poate fi tăiată cu foarfecele, asigurându-se întotdeauna faptul că există o bucată suficientă de bandă în afara vaginului, pentru a permite scoaterea sistemului. Nu trebuie efectuată nicio tentativă de a introduce capătul benzii în vagin, deoarece astfel scoaterea va fi mai dificilă.

Pacienta trebuie să stea culcată 20-30 de minute după inserare. Deoarece dinoprostona va fi eliberată continuu timp de 24 ore, este important să se monitorizeze contracțiile uterine și starea fătului la intervale regulate de timp.

Scoatere

Sistemul cu cedare vaginală poate fi scos rapid și ușor trăgând încet de banda de recuperare.

Este necesar să se scoată dispozitivul vaginal, pentru a se opri administrarea medicamentului, atunci când se consideră că dilatarea colului uterin este completă sau pentru oricare dintre motivele enumerate mai jos.

1. Declanșarea travaliului. În cazul inducerii travaliului prin utilizarea PROPESS, declanșarea travaliului este definită ca prezența contracțiilor uterine dureroase regulate, care survin la interval de 3 minute, indiferent de starea colului uterin. Trebuie remarcate două elemente importante:
 - (i) Odată ce s-au stabilit contracții dureroase regulate folosind PROPESS, acestea nu se vor reduce ca frecvență sau intensitate atât timp cât PROPESS rămâne *in situ*, deoarece dinoprostona continuă să fie administrată.
 - (ii) Paciente, în special multiparele, pot să prezinte contracții dureroase regulate în absența vreunei modificări aparente a colului uterin. Este posibil ca înmuierea și dilatarea colului uterin să nu survină până la stabilirea activității uterine. Din acest motiv, o dată ce activitatea uterină dureroasă regulată a fost stabilită folosind PROPESS *in situ*, dispozitivul vaginal trebuie scos, indiferent de starea colului uterin, pentru a evita riscul hiperstimulării uterine.
2. Ruptura spontană a membranelor sau amniotomia.
3. Orice suspiciune de hiperstimulare uterină sau de contracții uterine hipertone.
4. Simptome de suferință fetală.
5. Simptome de reacții adverse sistemice materne cauzate de dinoprostona, cum ar fi greață, vărsături, hipotensiune arterială sau tahicardie.
6. Cu cel puțin 30 de minute înainte de a începe o perfuzie intravenoasă cu oxitocină, deoarece riscul de hiperstimulare este mult mai mare dacă nu se înlătură sursa de dinoprostona înainte de administrarea oxitocinei.

Deschiderea pe o parte a dispozitivului de recuperare este prevăzută doar pentru a permite producătorului să atașeze sistemul cu cedare vaginală în interiorul dispozitivului de recuperare, în timpul fabricației. Sistemul cu cedare vaginală nu trebuie scos niciodată din dispozitivul de recuperare.

La scoaterea sistemului din vagin, sistemul cu cedare vaginală va fi umflat de 2–3 ori față de dimensiunea sa inițială și va fi pliabil.

4.3 Contraindicații

PROPESS nu trebuie utilizat sau lăsat în poziție:

1. Dacă a început travaliul.
2. Dacă sunt administrate medicamente ocitocice sau alte substanțe pentru inducerea travaliului.
3. Atunci când contracțiile uterine puternice și prelungite ar fi inadecvate pentru paciente cum sunt:
 - a. cele cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale uterine importante, spre exemplu, cezariană, miomectomie etc (vezi pct. 4.4 și 4.8)
 - b. cele cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale importante la nivelul colului uterin (de exemplu, altele decât biopsii și abraziune de col uterin) sau au avut rupturi ale colului uterin.
 - c. cele cu disproporție cefalopelvică
 - d. cele cu prezentație anormală a fătului
 - e. cele la care există suspiciune sau simptome de suferință fetală
4. Atunci când există o boală inflamatorie pelvină, dacă nu s-a instituit anterior un tratament adecvat.
5. Dacă există hipersensibilitate la dinoprostona sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
6. În caz de placenta praevia sau hemoragie vaginală de origine necunoscută pe parcursul sarcinii curente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Starea colului uterin trebuie evaluată cu atenție înainte de a utiliza PROPESS. După introducerea, activitatea uterină și starea fătului trebuie monitorizate cu atenție și cu regularitate de către personal medical calificat. PROPESS trebuie utilizat doar în spitale și clinici cu unități de obstetrică specializate, ce dispun de facilități pentru monitorizare fetală și uterină continuă. Dacă există orice suspiciune de complicații materne sau fetale, sau dacă survin efecte adverse, dispozitivul vaginal trebuie scos din vagin.

S-a raportat ruptură uterină asociată cu administrarea de PROPESS, în special la pacientele care prezintă contraindicații (vezi pct. 4.3). Ca urmare, PROPESS nu trebuie administrat la pacientele care au antecedente de cezariană sau alte intervenții chirurgicale uterine, dat fiind riscul potențial de ruptură uterină și de complicații obstetricale asociate.

În cazul în care contracțiile uterine sunt prelungite sau excesive, există posibilitatea hipertoniei sau rupturii uterine, iar dispozitivul vaginal trebuie scos imediat.

Nu este recomandată o a doua doză de PROPESS, deoarece nu au fost studiate efectele unei a doua doze.

PROPESS trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu antecedente de hipertonie uterină, glaucom sau astm bronșic.

Experiența privind administrarea PROPESS la gravidele cu ruptură de membrane este limitată. Prin urmare, PROPESS trebuie utilizat cu prudență la aceste paciente. Deoarece eliberarea dinoprostinei din dispozitiv poate fi afectată de prezența lichidului amniotic, trebuie acordată o atenție deosebită activității uterine și stării fetale.

Femeile cu vârsta de 35 ani și peste, femeile cu complicații în timpul sarcinii, cum ar fi diabet gestațional, hipertensiune arterială și hipotiroidism și femeile cu vârsta gestațională de peste 40 săptămâni, prezintă un risc mai mare de a dezvolta în perioada post-partum coagulare intravasculară

diseminată (CID). Acești factori pot spori suplimentar riscul de coagulare intravasculară diseminată la gravidele cu travaliu indus farmacologic (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicamente uterotonice, precum dinoprostona, trebuie utilizate cu prudență la aceste femei. În faza post-partum imediată, medicul trebuie să urmărească cu atenție semnele precoce ale apariției CID (de exemplu, fibrinoliză).

Clinicianul trebuie să aibă în vedere faptul că, la fel ca și în cazul altor metode de inducere a travaliului, utilizarea dinoprostonei poate duce la placenta abruptio și la embolizarea ulterioară a țesutului antigenic care, în cazuri rare, poate avea ca rezultat dezvoltarea sindromului anafilactoid din sarcină (embolia cu lichid amniotic).

PROPESS trebuie utilizat cu precauție la gravidele cu sarcină multiplă. Nu s-au efectuat studii pentru sarcini multiple.

PROPESS trebuie utilizat cu prudență în cazul în care gravida a avut mai mult de trei nașteri la termen. Nu s-au efectuat studii la femei cu mai mult de trei nașteri la termen.

Înainte de administrarea dinoprostonei, trebuie oprită administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic.

Nu a fost studiată în mod specific utilizarea dispozitivului la pacienți cu boli care ar putea afecta metabolizarea sau excreția dinoprostonei, de exemplu boli pulmonare, hepatice sau renale. Nu este recomandată utilizarea medicamentului la astfel de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Prostaglandinele potențează efectul uterotonic al medicamentelor ocitocice. Prin urmare, PROPESS nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente ocitocice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

PROPESS nu trebuie utilizat decât după 37 de săptămâni încheiate de sarcină.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua cantitatea de dinoprostona din colostru sau din laptele matern în urma utilizării PROPESS.

Dinoprostona poate fi excretată în colostru și laptele matern, dar cantitatea și durata se așteaptă să fie foarte limitate și nu ar trebui să împiedice alăptarea. În studiile clinice efectuate cu PROPESS nu s-au observat efecte asupra nou-născuților alăptați.

Fertilitatea

Fără relevanță.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice pentru demonstrarea eficacității controlate cu placebo și cu comparator activ (N =1116) au fost ”tulburări de ritm cardiac fetal” (6,9%), ”anomalii ale contracțiilor uterine” (6,2%) și ”anomalii de travaliu cu suferință fetală”(2,6%).

Tabelul de mai jos prezintă principalele RAM prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. În plus, RAM observate în timpul experienței de după punerea pe piață sunt menționate cu frecvență necunoscută.

Reacțiile adverse observate în studiile clinice sunt prezentate în funcție de frecvență; reacțiile adverse raportate post-autorizare sunt prezentate în coloana cu frecvență necunoscută.

Aparate, sisteme, organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări cardiace	Tulburări de ritm cardiac fetal ^{1*}		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tulburări asociate detresei respiratorii neonatale	
Tulburări gastro-intestinale			Durei abdominale, Greață, vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie neonatală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Anomalii de travaliu cu suferință fetală ^{2*} Anomalii ale contracțiilor uterine, tahisistolie uterină, hiperstimulare uterină, hipertonie uterină Meconiu în lichidul amniotic	Hemoragie post-partum, Dezlipire prematură a placentei, Scor Apgar scăzut Întreruperea travaliului Corioamnionită Atonie uterină	Sindrom anafilactoid din sarcină Sindrom de suferință fetală ^{3*} Deces fetal, făt născut mort, moarte neonatală ^{4*}
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Senzație de arsuri vulvo-vaginale	Edem genital

Aparate, sisteme, organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Tulburări febrile	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Ruptură uterină

1* "Tulburările de ritm cardiac fetal" au fost raportate în studii clinice ca "anomalii ale ritmului cardiac fetal", "bradicardie fetală", "tahicardie fetală", "absența inexplicabilă a variabilității normale", "scăderea ritmului cardiac fetal", "decelerarea ritmului cardiac fetal", "decelerații precoce sau tardive", "decelerații variabile", "decelerații prelungite".

2* "Anomalii de travaliu cu suferință fetală" pentru exprimarea sindromului de hiperstimulare au fost raportate în studiile clinice ca "tahi-sistole uterine" combinate cu "decelerații tardive", "bradicardie fetală" sau "decelerații prelungite".

3* "Sindromul de suferință fetală" a fost de asemenea raportat ca "acidoză fetală", "CTG patologică", "anomalii de ritm cardiac fetal", "hipoxie intrauterină" sau "asfixie iminentă". Termenul în sine este nespecific, are o valoare predictivă scăzută și este deseori asociat cu un nou-născut care are o stare bună la naștere.

4* Decesul fetal, fătul născut mort și moartea neonatală au fost raportate după utilizarea dinoprostonei, mai ales în urma apariției reacțiilor adverse grave, precum ruptura uterină (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul sau hipersensibilitatea pot duce la hiperstimularea contracției mușchiului uterin însoțită sau nu de suferințe fetale. În caz de suferință fetală, sistemul cu cedare vaginală Propess trebuie scos imediat și pacienta trebuie tratată în conformitate cu protocolul local.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: uterotonice, prostaglandine, codul ATC: G02AD02

Prostaglandina E₂ (PGE₂) este un compus natural care se regăsește în concentrații scăzute în majoritatea țesuturilor din corp. Acesta funcționează ca un hormon local.

Prostaglandina E₂ joacă un rol important în setul complex de modificări biochimice și structurale implicate în maturarea colului uterin. Maturarea colului uterin implică modificarea colului uterin care trebuie să se transforme dintr-o structură rigidă într-o structură moale, dilatată, pentru a permite trecerea fătului prin canalul de naștere. Acest proces implică activarea enzimei collagenază care este responsabilă pentru descompunerea collagenului.

Administrarea locală a dinoprostonei la nivelul colului uterin determină dilatarea colului uterin, inducând evenimentele ulterioare care completează travaliul.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

PGE₂ este metabolizată rapid, în primul rând în țesutul de sinteză. Dacă se omite inactivarea locală, aceasta este eliminată rapid din circulație, cu un timp de înjumătățire estimat în general la 1-3 minute. Nu s-a putut stabili o corelație între eliberarea PGE₂ și concentrațiile plasmatice ale metabolitului său, PGE_m. Contribuțiile relative ale PGE₂ eliberate endogen și exogen la valorile concentrațiilor plasmatice ale metabolitului PGE_m nu au putut fi determinate.

Sistemul cu cedare vaginală care conține 10 mg dinoprostona servește pentru menținerea unei eliberări controlate și constante. La femeile cu membrane intacte rata de eliberare este de aproximativ 0,3 mg pe oră, în decurs de 24 ore, în timp ce eliberarea este mai rapidă și mai variabilă la femeile cu ruptură prematură de membrane. PROPESS eliberează continuu dinoprostona la nivelul țesuturilor colului uterin, la o rată care permite dilatarea colului uterin până la nivelul dorit, având posibilitatea de a elimina sursa de dinoprostona atunci când clinicianul decide că dilatarea este completă sau că s-a declanșat travaliul, moment în care dinoprostona nu mai este necesară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice au demonstrat că dinoprostona este o substanță care acționează local și care este rapid inactivată și, prin urmare, nu prezintă toxicitate sistemică semnificativă.

Polimerii hidrogel și poliesteri sunt compuși inerți cu toleranță locală bună.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectele genotoxice sau carcinogene ale polimerilor nu au fost investigate, dar expunerea sistemică este neglijabilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol reticulat (hidrogel)

Fire din poliesteri

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator (între -10°C și -25°C). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu este necesară decongelarea înainte de administrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare sistem cu cedare vaginală este introdus în interiorul unui plic individual din folie etanșă produsă dintr-o bandă laminată din folie de aluminiu/polietilenă și este ambalat într-o cutie.

Ambalaj ce conține 5 sisteme cu cedare vaginală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

PROPESS trebuie scos din congelator imediat înainte de introducere.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14996/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023