

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

15 luglio 2021

PREPIDIL E PROPESS (DINOPROSTONE) - RAFFORZAMENTO DELLE INFORMAZIONI DEL PRODOTTO SUI RISCHI DI IPERSTIMOLAZIONE UTERINA, ROTTURA UTERINA E MORTE FETALE/NEONATALE E LIMITAZIONE DELL'USO A PROFESSIONISTI QUALIFICATI, OSPEDALI E CLINICHE.

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Pfizer Italia S.r.l. e Ferring S.p.A., in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e con l'Agenzia Italiana del Farmaco, desiderano informarLa su quanto di seguito riportato relativamente ai medicinali a base di dinoprostone **PREPIDIL** (Pfizer Italia S.r.l.) e **PROPESS** (Ferring S.p.A):

Riassunto

Le informazioni del prodotto¹, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo (FI), dei due medicinali PREPIDIL e PROPESS sono state aggiornate con le seguenti informazioni di sicurezza stabilite a livello europeo e di seguito riportate:

- **rischio di iperstimolazione uterina e di rottura uterina e delle loro gravi complicanze, compresa la morte fetale e neonatale.**

- **limiti dell'utilizzo del medicinale solo a professionisti sanitari qualificati, a ospedali e cliniche con unità ostetriche specializzate con attrezzature per il monitoraggio continuo.**

- **rafforzamento dell'avvertenza e raccomandazione relativa alla dose massima (PREPIDIL e PROPESS) e all'intervallo di dosaggio (solo per PREPIDIL).**

- **rafforzamento delle controindicazioni (solo per PROPESS) e delle avvertenze e precauzioni d'uso, comprese quelle sull'uso concomitante e/o sequenziale di dinoprostone e ossitocina.**

¹ Le modifiche delle informazioni del prodotto sono in fase di valutazione

Background di sicurezza

A seguito della conclusione, in data 27 aprile 2021, della procedura PSUFU - PSUR Follow-Up assessment report n.SE/H/PSUFU/00001104/201909 per il principio attivo dinoprostone, il Comitato di sicurezza per i medicinali dell'EMA

(PRAC), ha formulato le raccomandazioni da inserire nelle informazioni del prodotto di PREPIDIL e PROPESS, confermate dal CMDh (Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate).

PREPIDIL (Pfizer Italia s.r.l) è indicato per il trattamento di:

PREPIDIL 0,5 mg/3 g gel endocervicale: induzione della maturazione cervicale (rammollimento e dilatazione) in gravide a termine o prossime ad esso e nella gravidanza protratta quando, per indicazione medica od ostetrica, sia necessario indurre il travaglio di parto.

PREPIDIL 1 mg/3 g e 2 mg/3 g gel vaginale: 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.

Il RCP e il FI verranno aggiornati con le raccomandazioni di sicurezza di seguito riportate:

RCP

PREPIDIL 0,5 mg/3 g gel endocervicale

Sezione 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

La dose di PREPIDIL gel endocervicale è di 0,5 mg.

L'intero contenuto della siringa deve essere somministrato mediante estrusione lenta, nel canale cervicale poco prima dell'orifizio uterino interno, utilizzando l'applicatore appositamente fornito. Dopo la somministrazione del gel, la paziente dovrà rimanere in posizione supina per 10-15 minuti onde evitarne la fuoriuscita dal canale cervicale.

Quando la risposta terapeutica ottenuta è soddisfacente, attendere un intervallo di tempo di 6-12 ore prima dell'eventuale somministrazione di ossitocina ev. In assenza di segni di maturazione cervicale e/o di risposta uterina, può essere somministrata una seconda dose di PREPIDIL gel endocervicale 0,5 mg dopo un intervallo di 6 ore.

L'opportunità di ulteriori somministrazioni ed i relativi intervalli di tempo saranno stabiliti dal medico sulla base dell'evoluzione degli eventi clinici.

Si raccomanda di non superare la dose massima totale di 1,5 mg di PREPIDIL gel endocervicale nelle 24 ore.

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.

Sezione 4.3 - Controindicazioni

Eliminazione delle controindicazioni di utilizzo di PREPIDIL in casi di Gravidanze multiple e in presenza di rottura delle membrane.

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.

Sezione 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.

Prima e durante la somministrazione di PREPIDIL gel deve essere effettuato un continuo monitoraggio dell'attività uterina, della frequenza cardiaca fetale e delle condizioni della cervice (dilatazione e appianamento).

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 gestiti 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 in pazienti con gravidanze multiple.**

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

PREPIDIL gel endocervicale non deve essere introdotto oltre il livello dell'orifizio uterino interno. La sua somministrazione nello spazio extra amniotico è stata associata a iperstimolazione uterina.

E' 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).

Sezione 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.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Eventi avversi fetali

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali: 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).

PREPIDIL 1 mg/3 g e 2 mg/3 g gel vaginale

Sezione 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.

Sezione 4.3 - Controindicazioni

Eliminazione delle controindicazioni di utilizzo di PREPIDIL in casi di Gravidanze multiple e in presenza di rottura delle membrane.

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.

Sezione 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 gestiti 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 in pazienti con gravidanze multiple.**

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

E' 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).

Sezione 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.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Eventi avversi fetali

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali: **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).**

Il FI sarà aggiornato in accordo alle modifiche soprariportate

PROPESS (Ferring S.p.A.) 10 mg dispositivo vaginale è indicato: per l'induzione del processo di maturazione della cervice uterina in pazienti gravide a termine (dalla 37a settimana di gestazione completata).

Il RCP e il FI verranno aggiornati con le raccomandazioni di sicurezza di seguito riportate:

RCP

Sezione 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

"PROPESS deve essere somministrato solo da personale sanitario qualificato in ospedali e cliniche con unità ostetriche specializzate dotate di apparecchiature per il monitoraggio continuo del feto e dell'utero".

Dopo l'inserimento devono essere monitorate attentamente e regolarmente l'attività uterina e le condizioni del feto.

"È raccomandata solo una somministrazione di PROPESS".

Sezione 4.3 - Controindicazioni

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

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 precedenti di interventi chirurgici maggiori alla cervice uterina (es: diversi da biopsie e abrasioni cervicali) o rottura della cervice uterina
- c) con disproporzione cefalopelvica
- d) con presentazione anomala del feto
- e) con sospetto o evidenza di sofferenza fetale.

Sezione 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 **il personale sanitario qualificato deve monitorare regolarmente e attentamente sia l'attività uterina sia le condizioni del feto**. PROPESS deve essere usato **solo in ospedali e cliniche con unità ostetriche specializzate dotate di 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."

"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.

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."

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

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

"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, **farmaci uterotonici come il dinoprostone** 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)."

"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."

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.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Eventi avversi fetali

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali- **Morte fetale***, **feti nati morti***, **morte neonatale*** sono stati aggiunti con frequenza non nota insieme alla nota.

*** 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).**

Il FI sarà aggiornato in accordo alle modifiche soprariportate.

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di PREPIDIL e PROPESS in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.