

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROPESS 10 mg système de diffusion vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque système de diffusion vaginal se compose d'un polymère non biodégradable qui libère le médicament, contenant 10 mg de dinoprostone (prostaglandine E₂), dispersée dans toute sa matrice, et libère environ 0,3 mg/heure dinoprostone pendant 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal.

PROPESS se présente sous la forme d'un système de diffusion vaginal polymérique, 0,8 mm fin, plat, semi-transparent, de forme rectangulaire (29 mm sur 9,5 mm) avec des angles arrondis, enfermé dans un dispositif de retrait en polyester tricoté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Induction de la maturation cervicale chez des patientes à terme (à partir de 37 semaines de gestation révolues).

4.2 Posologie et mode d'administration

PROPESS ne doit être introduit que par des professionnels de la santé qualifiés dans des hôpitaux et des cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées de facilités permettant un monitoring fœtal et utérin en continu.

Après l'insertion, l'activité utérine et l'état du fœtus doivent être contrôlés et suivis soigneusement et régulièrement.

Posologie

Un seul système de diffusion vaginal est introduit haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin.

Le système de diffusion vaginal doit être retiré au bout de 24 heures, que la maturation cervicale ait été obtenue ou non.

Un intervalle de dosage d'au moins 30 minutes est conseillé pour l'utilisation séquentielle d'oxytocine après retrait du système de diffusion vaginal. Une seule dose de PROPESS est recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROPESS chez les femmes enceintes âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Insertion

PROPESS doit être sorti du congélateur immédiatement avant insertion. Il n'est pas nécessaire de décongeler le produit avant utilisation.

Le bord latéral du sachet de film est doté d'une ligne de déchirure. Ouvrir l'emballage sur cette ligne, le long du bord supérieur du sachet. Ne pas utiliser de ciseaux ni d'autres outils pointus, qui pourraient endommager le dispositif de retrait.

Le système de diffusion vaginal doit être introduit haut dans le cul-de-sac postérieur du vagin, en utilisant seulement de petites quantités de lubrifiants hydrosolubles pour faciliter l'insertion. Une fois le système de diffusion vaginal est inséré, le ruban de retrait pourra être coupé avec des ciseaux, toujours en s'assurant d'une longueur de ruban suffisante sortant du vagin pour permettre le retrait du système de diffusion vaginal. Aucune tentative ne doit être faite pour pousser le bout du ruban dans le vagin, car cela rendrait le retrait plus difficile.

Après l'insertion, la patiente doit rester allongée pendant 20 à 30 minutes. Comme la dinoprostone est libérée en continu pendant 24 heures, il est important de contrôler les contractions utérines et l'état du fœtus de manière électronique à intervalles fréquents et réguliers (monitoring).

Retrait

Le système de diffusion vaginal peut être retiré rapidement et facilement en tirant doucement sur le ruban de retrait.

Le système de diffusion vaginal devra être retiré pour terminer l'administration du médicament quand il est considéré que la maturation cervicale est complète, ou pour n'importe laquelle des raisons énumérées ci-dessous.

1. Début du travail. Dans le cadre du déclenchement du travail par PROPESS, le début du travail est défini comme la présence de contractions utérines régulières et douloureuses se produisant toutes les 3 minutes, et ce quelque soient les modifications cervicales. Deux points importants sont à noter :
 - (i) Dès que des contractions régulières et douloureuses surviennent avec PROPESS, la diminution de leur fréquence ou de leur intensité ne pourra être obtenue si PROPESS reste in situ car la dinoprostone continue à être administrée.
 - (ii) Chez les patientes, en particulier les multigravidae, des contractions régulières et douloureuses risquent de se produire sans modification cervicale apparente. L'effacement et la dilatation cervicaux ne sont pas possibles tant qu'il n'y a pas d'activité utérine. Par conséquent, dès l'obtention de l'activité utérine régulière et douloureuse par PROPESS in situ, le système de diffusion vaginal devra être retiré quel que soit l'état cervical afin d'éviter tout risque d'hyperstimulation utérine.
2. Rupture spontanée des membranes ou amniotomie.
3. Hyperstimulation utérine suspectée ou contractions utérines hypertoniques suspectées.
4. Souffrance fœtale confirmée.
5. Chez la mère, des effets indésirables systémiques confirmés de dinoprostone tels que nausées, vomissement, hypotension ou tachycardie.
6. Au moins 30 minutes avant d'instaurer une perfusion intraveineuse d'oxytocine, parce que le risque d'hyperstimulation est beaucoup plus élevé si la source de dinoprostone n'est pas retirée avant l'administration d'oxytocine.

L'ouverture située sur le côté du dispositif de retrait est prévue pour permettre au fabricant d'enfermer, au cours de la fabrication, le système de diffusion vaginal dans le dispositif de retrait. Le système de diffusion vaginal ne devra EN AUCUN CAS être retiré du dispositif de retrait.

Lorsque le système de diffusion vaginal est retiré du vagin, il aura atteint deux à trois fois sa taille d'origine et sera devenu souple.

4.3 Contre-indications

PROPESS ne doit pas être utilisé ou ne sera pas laissé en place :

1. Lorsque le travail a commencé.
2. Lorsque des ocytociques et/ou d'autres agents de déclenchement du travail sont administrés.
3. Dans les cas où des contractions utérines fortes et prolongées seraient inappropriées, comme chez les patientes :
 - a. qui ont des antécédents de chirurgie utérine lourde telle qu'une césarienne, une myomectomie ... (voir rubriques 4.4 et 4.8);
 - b. qui ont des antécédents de chirurgie cervicale lourde (telle qu'autre que des biopsies et une abrasion cervicale) ou de rupture cervicale;
 - c. avec une disproportion céphalopelvienne;
 - d. avec une présentation vicieuse du fœtus;
 - e. avec une souffrance fœtale suspectée ou confirmée.
4. En présence d'une maladie inflammatoire pelvienne existante, à moins qu'un traitement précédent adéquat ait été instauré.
5. En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
6. En cas de placenta praevia ou de saignement vaginal inexplicable pendant la grossesse en cours.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant l'administration de PROPESS, l'état cervical doit être évalué avec précaution. Après l'insertion, l'activité utérine et l'état du fœtus doivent être contrôlés et suivis soigneusement et régulièrement par des professionnels de la santé. PROPESS peut uniquement être utilisé dans des hôpitaux et des cliniques disposant d'unités obstétriques spécialisées et équipées de facilités permettant un monitoring fœtal et utérin en continu. En présence de complications suspectées affectant la mère ou le fœtus, ou si des effets indésirables se manifestent, le système de diffusion vaginal doit être retiré du vagin.

La rupture utérine associée à l'utilisation de PROPESS a essentiellement été rapportée chez des patientes chez qui l'administration du médicament était contre-indiquée (voir rubrique 4.3). PROPESS ne peut dès lors pas être administré à des patientes qui ont subi précédemment une césarienne ou une chirurgie utérine, à cause du risque potentiel de rupture utérine et de complications obstétricales associées.

Si les contractions utérines sont prolongées ou excessives, il y a un risque d'hypertonie ou de rupture utérine. Dans ce cas, le système de diffusion vaginal doit être retiré immédiatement.

Une seconde dose de PROPESS n'est pas recommandée puisque les effets d'une seconde dose n'ont pas été étudiés.

PROPESS doit être utilisé avec précaution chez les patientes qui ont des antécédents d'hypertonie utérine, de glaucome ou d'asthme.

L'expérience avec PROPESS chez les patientes ayant une rupture des membranes est limitée. Pour cette raison, PROPESS doit être utilisé avec précaution chez ces patientes. L'activité utérine et l'état du fœtus doivent être observés rigoureusement puisque la libération de dinoprostone du dispositif inséré peut être influencée par la présence du liquide amniotique.

Les femmes âgées de 35 ans ou plus, les femmes ayant développé des complications de la grossesse, telles qu'un diabète gestationnel, une hypertension artérielle et une hypothyroïdie, et les femmes dont la grossesse a dépassé le terme (plus de 40 semaines), présentent un risque accru de développer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) lors du post-partum. Chez les femmes dont le travail a

été déclenché de manière pharmacologique, ces facteurs peuvent encore accroître le risque de coagulation intravasculaire disséminée (voir rubrique 4.8). Chez ces femmes, il faut donc utiliser avec prudence des utérotoniques tels que la dinoprostone. Immédiatement pendant le post-partum, le médecin doit être attentif aux signes précoces d'une CIVD qui se développe (p.ex. fibrinolyse).

Le médecin doit garder en mémoire que, comme avec d'autres méthodes de déclenchement du travail, l'utilisation de dinoprostone peut entraîner un décollement involontaire du placenta et une embolisation consécutive du tissu antigénique provoquant, dans de rares cas, le développement d'un syndrome anaphylactoïde de la grossesse (embolie du liquide amniotique).

PROPESS doit être utilisé avec précaution en cas de grossesse multiple. Aucune étude n'a été réalisée en cas de grossesse multiple.

PROPESS doit être utilisé avec précaution lorsque la femme a eu plus de trois accouchements à terme. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes ayant eu plus de trois accouchements à terme.

L'administration de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique, doit être interrompue avant l'administration de dinoprostone.

L'utilisation du médicament chez des patientes présentant des maladies susceptibles d'affecter le métabolisme ou l'excrétion de dinoprostone, comme les maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, n'a pas été étudiée spécifiquement. L'utilisation du médicament chez ces patientes n'est pas recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée spécifiquement avec PROPESS.

Les prostaglandines potentialisent l'activité utérotonique des ocytociques. Pour cette raison, l'utilisation simultanée de PROPESS et d'ocytociques n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

PROPESS ne peut pas être utilisé pendant la grossesse avant 37 semaines de gestation révolues.

Allaitement

Aucune étude n'a été réalisée pour analyser la quantité de dinoprostone présente dans le colostrum ou le lait maternel après l'utilisation de PROPESS.

La dinoprostone peut être excrétée dans le colostrum et le lait maternel, mais la concentration et la durée sont très limitées selon les prévisions et ne devraient pas empêcher l'allaitement. Aucun effet n'a été observé chez les nouveau-nés allaités pendant des études cliniques réalisées avec PROPESS.

Fertilité

Sans objet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables au médicament les plus fréquemment rapportés lors d'essais d'efficacité cliniques contrôlés versus placebo et réalisés avec un comparateur actif (N = 1116) ont été un trouble du rythme cardiaque fœtal (6,9%), des contractions utérines anormales (6,2%) et un travail anormal affectant le fœtus (2,6%).

Le tableau ci-dessous inclut les effets indésirables au médicament les plus importants répartis par classe de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence. En outre, les effets indésirables observés lors de l'expérience post-commercialisation sont mentionnés comme un effet indésirable avec une fréquence indéterminée.

Les effets indésirables observés lors d'études cliniques sont présentés selon leur incidence, et ceux rapportés après l'autorisation sont insérés dans la colonne "fréquence indéterminée".

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire			réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections du système nerveux		céphalée	
Affections cardiaques	trouble du rythme cardiaque fœtal ^{1*}		
Affections vasculaires		hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		troubles en rapport avec la détresse respiratoire du nouveau-né	
Affections gastro-intestinales			douleur abdominale, nausées, vomissement, diarrhée
Affections hépatobiliaires		hyperbilirubinémie néonatale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	travail anormal affectant le fœtus ^{2*} , contractions utérines anormales, tachysystole utérine, hyperstimulation utérine, hypertonie utérine, méconium dans le liquide amniotique	hémorragie du postpartum, décollement prématuré du placenta, score d'Apgar bas, travail arrêté, chorioamniotite, atonie utérine	syndrome anaphylactoïde de la grossesse, syndrome de souffrance fœtale ^{3*} , mort fœtale ^{4*} , mortinatalité ^{4*} , mort néonatale ^{4*}
Affections des organes de		sensation de brûlure	œdème génital

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
reproduction et du sein		vulvovaginale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		troubles fébriles	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			rupture utérine

^{1*} Dans les études cliniques, le trouble du rythme cardiaque fœtal a été rapporté comme anomalies du rythme cardiaque fœtal, bradycardie fœtale, tachycardie fœtale, absence inexpliquée de variabilité normale, rythme cardiaque fœtal diminué, décélération du rythme cardiaque fœtal, décélérations précoces ou tardives, décélérations variables ou décélérations prolongées.

^{2*} Dans les études cliniques, le travail anormal affectant le fœtus en tant qu'expression du syndrome d'hyperstimulation a été rapporté comme tachysystole utérine en combinaison avec des décélérations tardives, de la bradycardie fœtale ou des décélérations prolongées.

^{3*} Le syndrome de souffrance fœtale a également été rapporté comme acidose fœtale, CTG pathologique, anomalies du rythme cardiaque fœtal, hypoxie intra-utérine ou asphyxie menaçante. Le terme en soi est non spécifique, n'a qu'une valeur prédictive positive basse et est souvent associé à un nourrisson en bonne santé à la naissance.

^{4*} La mort fœtale, la mortinatalité et la mort néonatale ont été rapportées après l'insertion de dinoprostone, notamment après la survenue d'événements graves tels que la rupture utérine (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage ou une hypersensibilité peuvent provoquer une hyperstimulation du muscle utérin, avec ou sans une souffrance fœtale. En cas de souffrance fœtale, PROPESS doit être retiré immédiatement et un traitement doit être instauré selon la pratique clinique courante.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : utérotoniques, prostaglandines, code ATC : G02AD02.

La prostaglandine E₂ (PGE₂) est une substance d'origine naturelle que l'on trouve à faibles concentrations dans la plupart des tissus de l'organisme. La prostaglandine E₂ est une hormone à action locale.

La prostaglandine E₂ joue un rôle important au niveau de la gamme complexe de modifications biochimiques et structurales intervenant dans la maturation cervicale. La maturation cervicale demande une transformation du col utérin, dont la structure rigide doit se transformer en une configuration souple et dilatée pour permettre le passage du fœtus par le canal de naissance. Ce processus implique l'activation de l'enzyme collagénase qui est responsable de la rupture du collagène.

L'administration locale de dinoprostone au niveau du col utérin conduit à la maturation cervicale, ce qui permet la poursuite et l'achèvement du travail.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La PGE₂ est métabolisée rapidement, principalement dans le tissu de synthèse. La part échappant à l'inactivation locale est rapidement éliminée dans la circulation sanguine, avec une demi-vie que l'on estime être en général de l'ordre de 1 à 3 minutes.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la libération de PGE₂ et les concentrations plasmatiques de son métabolite PGE_m. Les contributions relatives de PGE₂ libérée par voie endogène ainsi qu'exogène aux taux plasmatiques du métabolite PGE_m n'ont pu être déterminées.

Le réservoir de 10 mg de dinoprostone a pour but de garantir une libération contrôlée et constante. La vitesse de libération est d'environ 0,3 mg/heure sur 24 heures chez les femmes ayant des membranes intactes; la libération est plus élevée et plus variable chez les femmes ayant une rupture prématurée des membranes. PROPESS libère la dinoprostone dans le tissu cervical en continu à une vitesse qui permet à la maturation cervicale de progresser jusqu'à être complète, et avec la possibilité de retirer la source de dinoprostone lorsque le médecin décide que la maturation cervicale est complète ou que le travail a commencé, le moment dont l'administration de dinoprostone n'est plus nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques ont montré que la dinoprostone est une substance qui agit localement et qui est rapidement inactivée. De ce fait, elle n'a aucune toxicité systémique significative.

Les polymères d'hydrogel et de polyester sont des substances inertes qui ont une bonne tolérance locale.

Les effets toxiques sur les fonctions de reproduction, les effets génotoxiques ou carcinogènes des polymères n'ont pas été étudiés, mais l'exposition systémique est négligeable.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol réticulé (hydrogel)
Ruban en polyester

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur (entre -10°C et -25°C). À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Il n'est pas nécessaire de décongeler le produit avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque système de diffusion vaginal est contenu dans un sachet de film individuel thermosoudé en feuille stratifiée d'un film d'aluminium/polyéthylène, et est emballé dans une boîte.

Un emballage contient 5 systèmes de diffusion vaginaux.

6.6 Précautions particulières d'élimination

PROPESS doit être sorti du congélateur immédiatement avant insertion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE193191

Luxembourg
2008099924

- 0242811 : 1 x 5 systèmes de diffusion vaginaux

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

27/04/1998 – 16/02/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2024.

Date d'approbation du texte : 12/2024