

Ref.: MT510179/13 Reg. I.S.P. N° B-370/09  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

**FOLLETO MÉDICO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
04 JUN 2014	
N° Ref.:	MT510179/13
N° Registro:	B-370/09
Firma Profesional:	[Firma]

1) **Nombre del Producto:**

PROPESS óvulo de liberación prolongada 10 mg (sistema de liberación vaginal)

2) **Composición cualitativa y cuantitativa**

Dinoprostona (Prostaglandina E2) 10 mg.

3) **Forma farmacéutica**

Propess está disponible en forma de un sistema de liberación vaginal (slv) polimérico semiopaco delgado y plano con forma rectangular, contenido en un sistema de recuperación de poliéster tejido. Cada slv consta de un dispositivo de distribución del fármaco, polimérico, no biodegradable que contiene dinoprostona (PG E2) dispersa en su matriz y libera una dosis media de aproximadamente 7 mg de PGE2 durante 24 horas.

El reservorio de 10 mg de dinoprostona sirve para mantener constante la liberación.

4) **Particularidades Clínicas**

**4.1 Indicación terapéutica**

Inicio de la maduración cervical en pacientes embarazadas a término (a partir de las 38 semanas de gestación).

**4.2 Posología y método de administración**

El slv se coloca en la parte superior del fornix vaginal posterior. Si al cabo de 24 horas no se ha producido una maduración cervical suficiente, el slv debe extraerse.

En el caso de administrar oxitocina subsecuentemente, se recomienda un intervalo de al menos 30 minutos luego de la remoción del sistema de liberación vaginal.

Es necesario recuperar el sistema de liberación vaginal para detener la administración del medicamento cuando se considere que la maduración cervical sea completa o frente cualquiera de las siguientes razones:

- 1) Inicio de trabajo de parto. Se define el inicio de trabajo de parto como la presencia de contracciones del útero, dolorosas, regulares, que ocurren cada 3 minutos independientemente de cualquier cambio cervical. Existen dos puntos importantes que resaltar:
  - i) Una vez que se han establecido contracciones dolorosas y regulares con la administración de PROPESS, no se reducirán en frecuencia ni en intensidad en tanto PROPESS permanezca en el sitio de aplicación, debido a que la dinoprostona sigue siendo administrada.
  - ii) Las pacientes, particularmente las multíparas, pueden desarrollar contracciones dolorosas regulares sin cambio cervical aparente. El borrado y la dilatación cervical pueden no ocurrir sino hasta que la actividad uterina sea establecida. Por esta razón, una vez se establece la actividad uterina regular dolorosa mediante PROPESS *in situ*, el sistema de liberación vaginal debería ser removido independientemente del estado cervical, a fin de evitar el riesgo de hiperestimulación del útero.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

- 2) Ruptura espontánea de las membranas o amniotomía.
- 3) Cualquier evento que sugiera hiperestimulación o contracciones uterinas hipertónicas.
- 4) Evidencia de sufrimiento fetal.
- 5) Evidencia de efectos adversos sistémicos de dinoprostona en la madre, tales como náuseas, vómitos, hipotensión o taquicardia.
- 6) Al menos 30 minutos previos al inicio de la infusión intravenosa de oxitocina.

El sistema de liberación vaginal NUNCA debe ser removido del dispositivo de recuperación.

#### **4.3 Contraindicaciones**

PROPESS no debe ser utilizado o dejado en su sitio de administración en los siguientes casos:

- 1) Cuando el trabajo de parto ya ha comenzado.
- 2) Cuando están siendo administradas drogas oxitócicas.
- 3) Cuando no sea apropiado que se produzcan contracciones uterinas fuertes y prolongadas, como en las siguientes pacientes:
  - i) Aquellas que han tenido con anterioridad una intervención quirúrgica mayor en el útero, por ejemplo, cesárea, miomectomía, etc. (observe las secciones 4.4 y 4.8).
  - ii) Con desproporción cefalopélvica.
  - iii) Con mala presentación fetal.
  - iv) Con sufrimiento fetal evidente o sospechado.
  - v) Quienes han tenido más de tres partos a término.
  - vi) Aquellas que han tenido alguna cirugía previa o ruptura del cérvix previa.
- 4) Cuando exista concurrentemente enfermedad pélvica inflamatoria, a menos que previamente se haya instituido un tratamiento adecuado.
- 5) Cuando exista hipersensibilidad a la prostaglandina E<sub>2</sub> o a alguno de sus excipientes.
- 6) Cuando exista placenta previa o haya habido sangrado vaginal no explicado durante el actual embarazo.

#### **4.4 Advertencias y precauciones**

Después de su colocación, deberán monitorearse regularmente la actividad uterina y la condición fetal.

Si hubiera cualquier evento que sugiera alguna complicación materna o fetal, o si ocurrieran efectos adversos, el sistema de liberación vaginal debe ser removido de la vagina.

La experiencia de PROPESS en pacientes con ruptura de las membranas es limitada. Por lo tanto, PROPESS debe ser utilizado con precaución en estas pacientes. Dado que la liberación de dinoprostona desde el sistema de liberación puede verse afectada por la presencia de líquido amniótico, debe brindarse especial atención a la actividad uterina y la condición fetal.

PROPESS debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia previa de hipertonia uterina, glaucoma o asma.

La medicación con drogas anti-inflamatorias no esteroideas, incluyendo el ácido acetilsalicílico, debe ser suspendida antes de la administración de dinoprostona.

Si las contracciones uterinas fueran prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertonia uterina o ruptura uterina, y el sistema de liberación vaginal deberá ser removido inmediatamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

Ha sido reportada la ruptura uterina en asociación con el uso de PROPESS, principalmente en pacientes incluidas dentro de las condiciones contraindicadas (véase sección 4.3).

PROPESS debe ser utilizado con precaución cuando existe un embarazo múltiple.

No se recomienda una segunda dosis de PROPESS, ya que los efectos de una segunda dosis no han sido estudiados.

El uso del producto en pacientes con enfermedades que pueden afectar el metabolismo o la excreción de dinoprostona, como por ejemplo enfermedad pulmonar, hepática o renal, no ha sido estudiado específicamente.

Mujeres de 35 o más años de edad, pacientes con complicaciones durante el embarazo, como ser diabetes gestacional, hipertensión arterial e hipotiroidismo, y mujeres con edad gestacional mayor a 40 semanas, tienen un riesgo post-parto mayor de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). Estos factores pueden aumentar adicionalmente el riesgo de CID en mujeres con trabajo de parto inducido farmacológicamente (véase sección 4.8.). Por lo tanto, la dinoprostona debe ser utilizada con precaución en estas pacientes. En el período de post-parto inmediato, el médico deberá buscar cuidadosamente signos tempranos de desarrollo de CID (como ser fibrinólisis).

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las prostaglandinas potencian el efecto uterotónico de las drogas oxitócicas. Por lo tanto, PROPESS no debe ser usada concomitantemente con el uso de drogas oxitócicas.

Debe cancelarse la administración de medicaciones con antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo el ácido acetilsalicílico, antes administrar la dinoprostona.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

El producto se utiliza para la iniciación de la maduración cervical en pacientes embarazadas a término solamente cuando la inducción del trabajo parto está indicada.

PROPESS no está indicado durante el embarazo temprano u otras fases del embarazo o durante la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No es relevante.

#### **4.8 Efectos indeseables**

Los efectos observados ocasionalmente han sido aquellos normalmente asociados con la administración intravaginal de dinoprostona.

Han sido reportados cambios el CTG (cardiotocógrafo) y sufrimiento fetal inespecífico durante y después de la administración intravaginal de dinoprostona. Ha sido reportado el aumento de la actividad uterina con contracciones hipertónicas con o sin sufrimiento fetal. Existe un riesgo mucho mayor de hiperestimulación si la fuente de dinoprostona no se retira antes de la administración de oxitocina debido a que es bien conocido que las prostaglandinas potencian los efectos uterotónicos de las drogas oxitócicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**Ref.: MT510179/13                      Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

Clase de sistema de órganos	Común (>= 1/100 y <1/10)	Poco común (>= 1/1.000 y <=1/100)	Raro (>= 1/10.000 y <= 1/1.000)	Muy raro (<= 1/10.000) incluyendo reportes aislados
Desórdenes de los sistemas sanguíneo y linfático			Coagulación intravascular diseminada	
Desórdenes del sistema inmunitario				Reacción anafiláctica
Desórdenes gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea		
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Trabajo de parto anormal que afecta al feto. Desórdenes de la frecuencia cardíaca fetal Síndrome de sufrimiento fetal Hipertonía uterina		Ruptura uterina	
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas				Edema genital

En el estudio pivote de eficacia, 5 (4.9%) de 102 pacientes han manifestado hiperestimulación. De ellas, 3 casos se asociaron con sufrimiento fetal. De estos 5 casos, la hipertonia uterina se resolvió dentro de las cuatro horas de la remoción del sistema de liberación vaginal.

Se han reportado fiebre y dolor abdominal luego del uso de la dinoprostona.

Un riesgo incrementado de coagulación intravascular diseminada ha sido reportado en pacientes cuyo trabajo de parto fue inducido farmacológicamente, ya sea con dinoprostona o con oxitocina (véase sección 4.4)

Es conocido que la PGE<sub>2</sub> es responsable de la permeabilidad del ductus arterioso en el embarazo.

#### **4.9 Sobredosificación**

La sobredosificación o la hipersensibilidad pueden llevar a la hiperestimulación uterina o sufrimiento fetal. El sistema de liberación vaginal PROPESS debe ser retirado inmediatamente.

### **5.- Propiedades Farmacológicas**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: oxitócicos. Código A TC: G02AD02.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

La prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) es un compuesto que se forma de manera natural, hallado en bajas concentraciones en la mayoría de los tejidos corporales. Funciona como una hormona local (autacoide).

La prostaglandina E<sub>2</sub> juega un rol importante en el complejo grupo de alteraciones estructurales y bioquímicas involucradas en la maduración cervical. La maduración cervical involucra una marcada relajación de las fibras musculares lisas del cérvix, las cuales deben ser transformadas desde una estructura rígida a otra suave, de configuración dilatada para permitir así el pasaje del feto a través del canal de parto. Este proceso involucra la activación de la enzima colagenasa, la cual es responsable de la lisis del colágeno.

La administración local de dinoprostona a nivel cervical resulta en la maduración cervical, la cual induce los eventos subsecuentes que completan el trabajo de parto.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La PGE<sub>2</sub> es rápidamente metabolizada, primariamente en los tejidos donde se sintetiza. La porción que escapa de la inactivación local es rápidamente eliminada de la circulación, con una vida media generalmente estimada en 1 a 3 minutos.

No puede establecerse una correlación entre la liberación de PGE<sub>2</sub> y las concentraciones plasmáticas de su metabolito, PGE<sub>m</sub>. Las contribuciones relativas de la PGE<sub>2</sub> liberada endógena y exógenamente sobre los niveles plasmáticos del metabolito PGE<sub>m</sub> no pudieron ser determinadas.

El reservorio de 10 mg de dinoprostona sirve para mantener la liberación controlada y constante. La tasa de liberación es de aproximadamente 0.3 mg por hora durante 24 horas en las mujeres con membranas intactas mientras que la liberación será mayor y más variable en mujeres con ruptura prematura de membranas. PROPESS libera la dinoprostona a los tejidos cervicales constantemente a un tasa que permite que la maduración cervical progrese hasta completarse y con la facilidad de poder retirar la fuente de dinoprostona cuando el médico decida que la maduración cervical se ha completado o el trabajo de parto ha iniciado, punto en el cual ya no es necesaria la administración ulterior de dinoprostona.

### **5.3 Información pre-clínica de seguridad**

Los estudios pre-clínicos han demostrado que la dinoprostona es una sustancia que actúa localmente, la cual es inactivada rápidamente y, por lo tanto, no evidencia toxicidad sistémica.

El hidrogel y los polímeros de poliéster, que son los constituyentes del sistema de liberación de dinoprostona y del dispositivo de recuperación, respectivamente, no mostraron efectos adversos en los estudios de toxicidad y con ninguno se hallaron problemas de tolerancia local. Asimismo, el hidrogel resultó negativo en un análisis para identificar su potencial como causante del síndrome de shock tóxico.

La toxicidad reproductiva, efectos genotóxicos o carcinogénicos de los polímeros no han sido investigados dado que la exposición sistémica es despreciable.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

**6.- Particularidades farmacéuticas**

**6.1 Lista de excipientes**

~~Polímero entrecruzado de polietenglicol (hidrogel compuesto de Polietilenglicol, Hexanetriol, Disocianato de dicitclohexilmetano, cloruro férrico)~~ **(incorporar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada)**  
Tejido de poliéster.

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

**6.3 Vida útil**

3 años

**6.4 Precauciones especiales para almacenamiento**

Almacenar en congelador [freezer], entre -10°C y -20°C. Conservar en su envase original a fin de protegerlo de la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenidos de los envases**

PROPESS sistema de liberación vaginal se presenta en sobres individuales, sellados, laminados, de aluminio / polietileno, en envases con 1 sistema de liberación vaginal.

**6.6 Precauciones especiales para su disposición**

PROPESS debe ser removido directamente del congelador [freezer] antes de su administración.

Luego de su uso, la totalidad del producto debe ser descartado como residuo biológico.

## Propess

Dinoprostona  
Óvulos de liberación prolongada  
10 mg

**FERRING**

PHARMACEUTICALS

Modo de empleo:

Colocación:

1) Tomar el óvulo entre los dedos de la mano que realiza el examen e insertar Propess en la parte superior del fórnix vaginal posterior, utilizando solamente pequeñas cantidades de lubricantes solubles en agua.



2) Para garantizar que el óvulo permanezca en su lugar, darle una vuelta de 90° de tal forma que descansa trasversalmente en el fórnix posterior.



3) Dejar un tramo suficiente de la cinta fuera de la vagina para permitir la extracción.



FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

4) Después de la colocación, asegúrese de que la paciente permanezca acostada durante un periodo de 20 a 30 minutos mientras el óvulo aumenta de volumen.

**Extracción:**

- 1) Propess se extrae fácil y rápidamente jalando suavemente la cinta de extracción.
- 2) Propess debe retirarse inmediatamente en las siguientes circunstancias:
  - (I) Inicio de trabajo de parto.
  - (II) Ruptura espontánea o artificial de las membranas.
  - (III) Cualquier indicio de hiperestimulación uterina o contracciones uterinas hipertróficas.
  - (IV) Signos de sufrimiento fetal.
  - (V) Signos de efectos sistémicos indeseables de la PGE2 en la madre, tales como náuseas, vómito, hipotensión o taquicardia.
  - (VI) Antes de iniciar la infusión intravenosa de oxitocina.



**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

Referencias

1.  
Witter, F.R. and Mercer, B.M. Improved Intravaginal Controlled-Release Prostaglandin E2 Insert for Cervical Ripening at Term. *J. Maternal-Fetal Medicine*, 5:64-69, (1996). (Reference 4 in the Clinical Expert Report in the PROPESS file)
2.  
Rayburn, W.F et al. An Investigational Controlled-Release Prostaglandin E2 Pessary for Cervical Ripening and Initiation of Labor at Term. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, 79(3):374-379. (Reference 5 and 7 in the Clinical Expert Report in the PROPESS file)
3.  
Witter, F.R. et al. A Randomized Trial of Prostaglandin E2 in a Controlled Release Vaginal Pessary for Cervical Ripening at Term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 166(3):830-834. (Reference 6 in the Clinical Expert Report in the PROPESS file)
4.  
De Abajo F.J. et al. Labour induction with dinoprostone or oxytocin and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. *Am J Obs Gynecol*, 2004, 19 1 : 1637-1 643.
5.  
Physiology of Labor In: *Williams Obstetrics*. Eds. Pritchard, J. A., MacDonald, P. C., and Gant, N.F. Appleton-Century-Crofts, Conn, Pp 295-321, (1 985).
6.  
Rall, T. W. and Schliefer, L. S. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad, F. MacMillan, Publ. Co., New York, Pp. 926-945, (1985).
7.  
Casey, M.L. and MacDonald, P.C. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. *Semin. Perinat.* 10:270-275, (1 986).
8.  
Bryman, I., Lindblom, B., and Norstrom, A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E2 in early pregnancy. *Lancet*, 2:1471, (1982).
9.  
Thery, M. Induction of labor with prostaglandins. In: *Human Parturition*. Eds. Keirse, M.J.N.C., Anderson, A.B.M., and Gravenhorst, J.B. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 155-164, (1979).
10.  
Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. In: *Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction*, Karim, S.M.M., Ed., MTP, Lancaster, Pp. 149-228, (1975).
11.  
MacLeman, A.H., Katz, M., and Creasey, R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F2 in a rabbit model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152:910696, (1985).
12.  
Kynoch, S.R et al. Intramuscular Implantation Test in Rabbits with Non-Biodegradable Polymer

**Ref.: MT510179/13**                      **Reg. I.S.P. N° B-370/09**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PROPESS ÓVULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg**

---

Polyurethane PE0 7350/1HT. (Reference 3 in the toxico-pharmacological expert report in the PROPESS

file)

13.

Kynoch, S.R et al. Intramuscular Implantation Test in Rabbits with Non-Biodegradable Polymer Polyurethane PE0 4360/1HT. (Reference 4 in the toxico-pharmacological expert report in the PROPESS

file)

14.

Liggett, M.P. et al. Vaginal Irritation Study in the New Zealand White STrain Rabbit with an Extract of

Pessary Retrieval System R.S.111. (Reference 12 in the toxico-pharmacological expert report in the

PROPESS file)

15.

Liggett, M.P. and Healing, G. Intracutaneous Reactivity Test in Rabbits with Extracts of Pessary Retrieval System R.S. III. (Reference 13 in the toxico-pharmacological expert report in the PROPESS file)

16.

Colquhoun Helen Dr.: PROPESS - Dinoprostone Addendum to the Clinical Expert Report dated 29 Apr

2003 (Appendix 4.1 in Variation package: Duration of dosing 12 to 24 hours May 2003)

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL