



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12593-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009081-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009081-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROPESS / DINOPROSTONA, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA DE LIBERACION VAGINAL, DINOPROSTONA 10 mg, aprobada por Certificado N° 55.405.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROPESS / DINOPROSTONA, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA DE LIBERACION VAGINAL, DINOPROSTONA 10 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.405, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

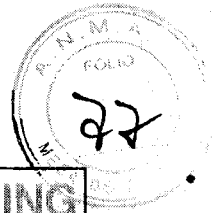
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009081-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.12 09:37:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.12 09:37:20 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

PROPESS®

DINOPROSTONA 10mg

Sistema de liberación vaginal

Fabricado en Escocia

Venta Bajo Receta Archivada – Uso Profesional, Institucional y Hospitalario Exclusivo

Fórmula

Cada sistema de liberación vaginal contiene:

Dinoprostona 10mg.

Excipientes: Polímero de hidrogel 241mg compuesto por: Polietilenglicol 8000 217 mg; 1,2.6-Hexanetriol 5mg; 4'4-Diisocianato de dicitclohexilmetano 19mg. Cinta de recuperación de poliéster.

Cada sistema de liberación vaginal consta de un sistema de liberación polimérico no biodegradable, que contiene 10mg de dinoprostona (Prostaglandina E₂) dispersada en la matriz.

PROPESS® se presenta como un sistema de liberación vaginal polimérico delgado y plano, semiopaco, de forma rectangular con bordes redondeados. Está provisto de una cinta de recuperación de poliéster.

Acción Terapéutica

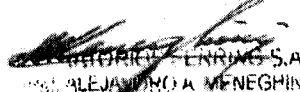
Grupo farmacoterapéutico: oxitócicos. Código ATC: G02A D02

Indicaciones:

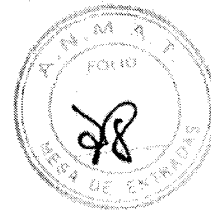
PROPESS® está indicado para la iniciación de la maduración cervical en el embarazo avanzado (desde la semana 37 completa de gestación)

Acción farmacológica:

La prostaglandina E₂ (PGE₂) es un compuesto natural que se encuentra en bajas concentraciones en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Su acción es la de una hormona local.


FERRING PHARMACEUTICALS S.A.
ALEJANDRO A. MENEGHINI
DIRECTOR TÉCNICO N.º 10850
APODERADO

IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



La prostaglandina E2 juega un papel muy importante en el complejo de alteraciones bioquímicas y estructurales que se producen en la maduración cervical. La maduración cervical incluye una relajación muy marcada de las fibras musculares lisas del cuello uterino que puede modificarse de una estructura rígida a una estructura blanda, dilatada, para permitir el paso del feto a través del canal del parto. Este proceso incluye una activación de la enzima colagenasa, responsable de la rotura del colágeno.

Propiedades farmacocinéticas

La dinoprostona se metaboliza rápidamente en primer lugar en el tejido de síntesis.

La dinoprostona que escapa a la inactivación local se elimina rápidamente de la circulación sanguínea con una vida media estimada entre 1 y 3 minutos.

No se pudo establecer una relación entre la liberación de dinoprostona y las concentraciones plasmáticas de su metabolito, PGE_m.

El reservorio de 10 mg de dinoprostona sirve para mantener una liberación controlada y constante. La liberación media es aproximadamente 0,3 mg por hora durante 24 horas en mujeres con las membranas intactas, mientras la liberación en mujeres con rotura prematura de membranas es algo más alta y más variable. PROPESS® libera dinoprostona al tejido del cuello uterino de forma continua a una velocidad que permite la maduración cervical hasta que se complete, con la posibilidad de eliminar la fuente de dinoprostona en el momento que el médico decida que la maduración cervical es completa o el trabajo de parto ha comenzado, en este punto la dinoprostona ya no es necesaria.

Posología- Modo de administración (ver al final del prospecto)

Se administra un sistema de liberación vaginal en la parte alta del fornix posterior de la vagina.

El producto debe retirarse luego de las 24hs, independientemente que se haya alcanzado o no la maduración cervical.

Si después de la extracción del mismo se deseara continuar con el uso de oxitocina, se recomienda esperar durante un intervalo mínimo de 30 minutos.

Población Pediátrica

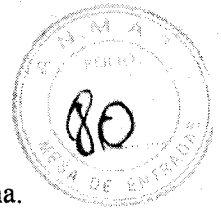
La seguridad y eficacia de PROPESS en mujeres embarazadas menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No se cuenta con datos.

Administración:

PROPESS® se sacara el freezer inmediatamente antes de su utilización.

LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
DIRECTOR TÉCNICO - M.N. 10650

APROBADO
IF-2017-24973964-APN-DERM#ANMAT



6- Al menos 30 minutos antes del inicio de una infusión intravenosa de oxitocina.

Nota: NUNCA debe separarse el sistema de liberación vaginal de la cinta de recuperación.

Cuando se extrae el producto de la vagina, el sistema de liberación vaginal tendrá un tamaño 2-3 veces mayor que el original y será flexible.

Contraindicaciones:

En los siguientes casos PROPESS® no deberá ser utilizado o la administración deberá ser interrumpida:

1. El trabajo de parto ha comenzado
2. Se están administrando fármacos oxitócicos
3. Condiciones en las que se considera inapropiado exponer a la mujer a contracciones fuertes y prolongados, tales como:
 - a- Previa cirugía mayor de útero, por ejemplo una cesárea, mímectomía, etc.
(Ver advertencias y precauciones y reacciones adversas)
 - b- Desproporción cefalopélvica
 - c- Presentación fetal anómala
 - d- Sospecha o evidencia de sufrimiento fetal
 - e- Ha tenido más de tres partos a término
 - f- Cirugía previa o ruptura de cuello uterino
4. Existe enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que se haya implementado un tratamiento previo adecuado.
5. Hipersensibilidad a la dinoprostona o a alguno de los excipientes
6. Existe placenta previa o sangrado de causa desconocida durante el presente embarazo

Advertencias y precauciones

Las condiciones del cuello uterino serán evaluadas cuidadosamente antes de utilizar PROPESS®. Después de la inserción se realizará un monitoreo regular de la actividad uterina y del estado del feto. Solamente se debe utilizar PROPESS® si existen medios que permitan un monitoreo continuo fetal y uterino. Si apareciera cualquier signo de complicación en la madre o en el feto, o reacciones adversas, el sistema de liberación vaginal se extraerá de la vagina.

La experiencia con PROPESS® es limitada en pacientes con ruptura de membranas. Por lo tanto, PROPESS® deberá ser usado con precaución en estas pacientes. Se deberá prestar especial atención a la actividad uterina y a la condición fetal ya que la liberación de dinoprostona del sistema de liberación vaginal puede verse afectada en presencia del líquido amniótico.

M

LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
IF-2011-070730-000
APN-DERM#ANMAT



PROPESS® debe ser utilizado con cuidado en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.

Antes de la administración de dinoprostona se debe interrumpir la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertensión uterina o ruptura y el sistema de liberación vaginal debe extraerse inmediatamente.

Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de PROPESS® principalmente en pacientes dentro del grupo de contraindicaciones (ver contraindicaciones) por lo tanto no se debe administrar PROPESS® a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina debido al riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.

PROPESS® se debe utilizar con precaución cuando existe un embarazo múltiple. No se han llevado a cabo estudios en el caso de embarazos múltiples.

No se recomienda una segunda dosis de PROPESS® ya que no se han estudiado sus efectos.

No se ha estudiado específicamente el uso de PROPESS® en pacientes con enfermedades que pueden afectar el metabolismo o excreción de dinoprostona por ejemplo enfermedades pulmonares, hepáticas o renales. No se recomienda el empleo de producto en pacientes incluidas en este grupo.

Las mujeres de 35 años en adelante, mujeres con complicaciones durante el embarazo tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial e hipotiroidismo y mujeres en edad gestacional por encima de 40 semanas tienen mayor riesgo post parto para desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). Estos factores pueden adicionalmente aumentar el riesgo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con parto inducido farmacológicamente (ver reacciones adversas) por lo tanto, dinoprostona y oxitocina deberán utilizarse con precaución en estas mujeres.

En la fase inmediata al post parto el médico deberá investigar detenidamente si existen signos precoces de desarrollo de CID (por ejemplo fibrinólisis).

Los médicos deben tener en cuenta que, como ocurre con cualquier otro método de inducción del parto, el uso de dinoprostona puede provocar un desprendimiento repentino de la placenta con la subsecuente embolización de tejido antigénico que causa en raras ocasiones el desarrollo de Síndrome Anafilactoide del Embarazo (Embolismo de Líquido Amniótico).

Datos preclínicos sobre seguridad

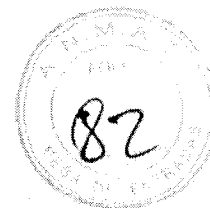
Los estudios preclínicos han demostrado que la dinoprostona es una sustancia que actúa a nivel local, que se inactiva rápidamente y por ello no presenta una toxicidad sistémica significativa.

Los polímeros de hidrogel y poliéster son compuestos inertes con una buena tolerancia local.

Información adicional

~~LABORATORIOS FERRARINI S.A.~~
ALEJANDRO NEGHINI
FEC N° 10850
MODERADO

IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



PROPESS® no está aprobado ni se utiliza como abortivo.

Interacciones con otras drogas

No se han llevado a cabo estudios de interacción específicos para PROPESS. Las prostaglandinas potencian el efecto uterotónico de los fármacos oxitócicos. Por lo tanto, no deberá administrarse PROPESS® simultáneamente con fármacos oxitócicos.

La medicación con fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ácido acetilsalicílico, debe interrumpirse antes de la administración de dinoprostona.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

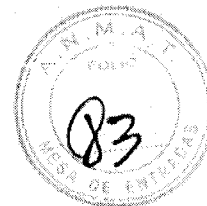
Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente reportadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y con un comparador activo de eficacia (N=1116) fueron "trastorno del ritmo cardíaco fetal" (6,9%), "contracciones uterinas anormales" (6,2%) y "parto anormal que afecta al feto" (2,6%). La tabla a continuación muestra las RAD [Reacciones Adversas a la Droga] distribuidas por clase de sistema de órgano (SOC), y frecuencia. Además, las RAD observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia desconocida. Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos se presentan de acuerdo con su incidencia, y las reacciones adversas reportadas posteriores a la autorización del medicamento se presentan en la columna de frecuencia desconocida.

Clasificación de órganos del sistema MedRA (SOC)	Frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$)	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmune			Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos del Sistema Nervioso		Cefalea	
Trastornos cardíacos	Trastorno del ritmo cardíaco fetal ^{1*}		

Handwritten mark

LABORATORIOS FERRING S.A.
LEONARDO A. MENEGHINI
DIRECTOR TÉCNICO - M.N. 10850
APODERADO

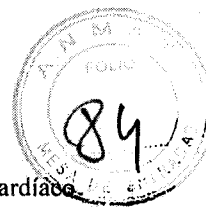
IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



Trastorno vascular		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Condiciones relacionadas con el distrés respiratorio neonatal	
Trastorno gastrointestinal			Dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea
Trastorno hepatobiliar		Hiperbilirubinemia neonatal	
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel		Prurito	
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Parto anormal que afecta al feto ^{2*} Contracciones uterinas anormales ^{4*} Meconio en líquido amniótico	Hemorragia posparto, separación prematura de la placenta, Puntaje de Apgar bajo, trabajo de parto detenido, corioamnionitis, atonía uterina	Síndrome anafilactoide del embarazo, Síndrome de sufrimiento fetal ^{3*}
Trastorno del sistema reproductivo y las mamas		Sensación de ardor vulva-vaginal	Edema genital
Trastorno general y molestias en el sitio de administración		Trastorno febril	
Daño, intoxicación y complicaciones en el procedimiento			Ruptura uterina

1* "Trastorno del ritmo cardíaco fetal" se reportó en el estudio clínico como "anormalidades del ritmo cardíaco fetal", "bradicardia fetal", "taquicardia fetal", "ausencia inexplicable de

~~LABORATORIO FERRING S.A~~
 FARM. ALFONSO MENEC...
 BUREAU TECNICO M.N. 1089...
 IF-2017-2497596 APODERADO FERM#ANMAT



variabilidad normal", "ritmo cardíaco fetal disminuido", "desaceleración del ritmo cardíaco fetal", "desaceleraciones tempranas o tardías", "desaceleraciones variables", "desaceleraciones prolongadas".^{2*} "Parto anormal que afecta al feto" como expresión para síndrome de hiper-estimulación se reportó en estudios clínicos como "taquisistole uterina", combinada con "desaceleración tardía", "bradicardia fetal", o "desaceleraciones prolongadas".^{3*} "Síndrome de sufrimiento fetal"^{3*} también se reportó como "acidosis fetal", "cardiotocografía (CTG) patológico", "anormalidades del ritmo cardíaco fetal", "hipoxia intrauterina" o "asfixia amenazante". El término en sí mismo es inespecífico, tiene un valor predictivo positivo bajo y por lo general se encuentra asociado con un infante que se encuentra en buenas condiciones al momento de su nacimiento.

4* "Contracción uterina anormal" fue reportada como "hiper-estimulación uterina" e "hipertonía uterina".

Embarazo y lactancia.

Embarazo

PROPESS® está indicado para la iniciación de la maduración cervical en pacientes embarazadas a término (a partir de completada la semana 37) únicamente cuando está indicada la inducción del trabajo de parto.

PROPESS no está indicado para usar en el embarazo antes que se haya cumplido la semana 37 de gestación.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios para investigar la cantidad de dinoprostona en el calostro o la leche materna luego del uso de PROPESS.

La dinoprostona puede excretarse en el calostro y la leche materna, pero el nivel y la duración aparentan ser muy limitadas y no deberían entorpecer la lactancia. No se han observado efectos en los recién nacidos alimentados con leche materna en los estudios clínicos llevados a cabo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No es relevante.

Sobredosificación

La sobredosis o la hipersensibilidad pueden provocar hiper-estimulación del músculo uterino con o sin sufrimiento fetal. En caso de sufrimiento fetal, retirar PROPESS® inmediatamente y manejar de acuerdo con el protocolo local.

LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
INFORMACIÓN AL PÚBLICO: A.B.N. DERM#ANMAT
APODERADO



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones

Envases conteniendo:

1 sistema de liberación vaginal con 10mg de dinoprostona en polímero de hidrogel, contenido en sobre individual de aluminio/polietileno.

5 sistemas de liberación vaginal con 10mg de dinoprostona en polímero de hidrogel, contenidos en sobres individuales de aluminio/polietileno.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en freezer hasta el momento del uso.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro Meneghini, Farmacéutico.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55405

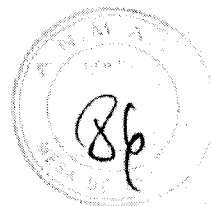
Fabricado en Escocia: Controlled Therapeutics Limited, 1 Redwood Place, Peel Park Campus, East Kilbride, G74 5 PB, Escocia, Reino Unido.

Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: Julio 2017


LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
DIRECTOR TÉCNICO - M.N. 10850
APODERADO

IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



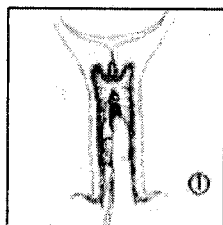
Modo de administración

PROPESS® se sacara del freezer en el momento de su utilización.

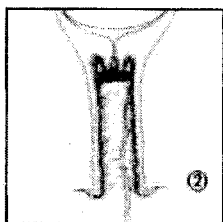
Luego de su uso, el producto será descartado como desecho clínico.

Dirigido exclusivamente a profesionales médicos.

INSERCIÓN



1. Para extraer PROPESS® del envase, abra el sobre de aluminio en el extremo superior. No utilice tijeras o elementos punzantes para cortar el sobre, dado que el sistema de liberación vaginal podría dañarse. Retire el producto del sobre de aluminio, tirando levemente de la cinta de recuperación. Sostenga el sistema de liberación vaginal entre el dedo índice y el del medio e insértelo en la vagina. Si fuese necesario podrá utilizarse una pequeña cantidad de lubricante hidrosoluble.

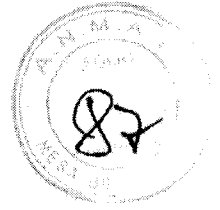


2. Se introduce PROPESS® profundamente en el fornix posterior de la vagina y se lo ubica de forma transversal.

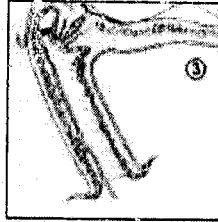
M

[Handwritten Signature]
LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
DIRECTOR TÉCNICO - M.N. 10850
APODERADO

IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



3. Aproximadamente 2 cm de la cinta de recuperación deberían quedar fuera de la vagina para posibilitar una extracción del inserto vaginal. La cinta podrá ser acortada con tijera.



4. La paciente deberá quedar recostada durante 20- 30 minutos para permitir la dilatación del sistema de liberación vaginal.

Extracción

PROPESS se extrae rápida y fácilmente tirando suavemente la cinta de recuperación. Asegúrese que todo el producto (Sistema de liberación vaginal y cinta de recuperación) hayan sido extraídos de la vagina.

- 1- Inicio del trabajo de parto
- 2- Ruptura espontánea de las membranas o amniotomía
- 3- Cualquier evidencia de hiperestimulación uterina o contracciones uterinas hipertónicas
- 4- Evidencia de sufrimiento fetal.
- 5- Evidencia en la madre de reacciones adversas sistémicas producidas por la dinoprostona tales como náuseas, vómitos, hipotensión o taquicardia.
- 6- Al menos 30 minutos antes del inicio de una infusión intravenosa de oxitocina.

LABORATORIOS FERRING S.A.
FARM. ALEJANDRO A. MENECHINI
DIRECTOR TÉCNICO - M. N. 10650
APODERADO

IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Arexo

Número: IF-2017-24975964-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 23 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 9081-17-2 certif 55.405

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.23 10:58:53 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.23 10:58:53 -03'00'