

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propess® 10 mg depotlääkevalmiste, emättimeen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin depotlääkevalmiste on valmistettu biologisesti hajoamattomasta polymeerilamellista, johon on imeytetty 10 mg dinoprostonia (prostaglandiini E₂), jota vapautuu noin 0,3 mg tunnissa 24 tunnin ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen.

Propess on 0,8 mm paksuinen ohut, litteä, puoliksi läpinäkyvä polymeerinen depotlääkevalmiste emättimeen, joka on suorakaiteen muotoinen (29 x 9,5 mm), pyöreäreunainen ja polyesteriverkon sisällä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohdunkaulan kypsyttäminen raskauden lopulla (37 täyden raskausviikon jälkeen).

4.2 Annostus ja antotapa

Propess-valmisteen saavat antaa ainoastaan synnytyksiin erikoistuneet terveydenhuollon ammattilaiset sairaalaolosuhteissa, joissa on obstetriikan yksikkö ja käytettävissä jatkuva sikiön ja kohdun valvontalaitteisto. Valmisteen paikoilleen asettamisen jälkeen kohdun toimintaa ja sikiön tilaa on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti.

Annostus

Yksi depotlääkevalmiste asetetaan korkealle emättimen takapohjukkaan.

Depotlääkevalmiste tulee poistaa 24 tunnin kuluttua, vaikka kohdunkaulan kypsymistä ei olisi tapahtunut.

Suosittelun annosväli oksitosiinin kanssa on vähintään 30 minuuttia depotlääkevalmisteen poistamisen jälkeen. Propessia on suositeltavaa käyttää vain yksi annos.

Pediatriset potilaat

Propess-valmisteen turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla alle 18-vuotiailla naisilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Propessin asettaminen

Propess tulee ottaa pakastimesta juuri ennen sen asettamista emättimeen. Valmistetta ei tarvitse sulattaa ennen käyttöä.

Foliopussin sivussa on merkki kohdassa, josta se repäistään auki. Avaa pakkaus merkin kohdalta kohti pussin yläosaa. Älä käytä saksia tai muita teräviä esineitä, jotka voisivat rikkoa lääkevalmisteeseen.

Polyesteriverkon toisella sivulla on aukko vain, jotta valmistaja voi asettaa Propess-depotlääkevalmisteeseen verkkoon valmistuksen aikana. Valmistetta EI TULE KOSKAAN poistaa polyesteriverkosta.

Depotlääkevalmiste tulee asettaa korkealle emättimen takaosaan. Ainoastaan pieni määrä vesiliukoista liukastusainetta voidaan käyttää helpottamaan valmisteeseen asettamista. Kun valmiste on asetettu paikalleen, lanka voidaan katkaista, mutta se tulee jättää kuitenkin niin pitkälle ulos emättimestä, että valmiste voidaan poistaa. Lankaa ei tule työntää emättimen sisään, koska se voi vaikeuttaa valmisteeseen poistamista.

Potilaan tulee olla makuulla 20–30 minuuttia valmisteeseen asettamisen jälkeen. Koska dinoprostonia vapautuu jatkuvasti 24 tunnin ajan, on tärkeää, että kohdun supistuksia ja sikiön tilaa seurataan usein ja säännöllisin väliajoin.

Propessin poistaminen

Propess-depotlääkevalmiste voidaan poistaa nopeasti ja yksinkertaisesti vetämällä varovasti langasta.

Valmisteeseen poisto lääkkeen annon keskeyttämiseksi on välttämätöntä, kun kohdunkaulan kypsyminen on täydellinen tai ilmenee jokin seuraavista:

1. Synnytys alkaa. Synnytyksen katsotaan käynnistyneen Propessin vaikutuksesta, kun säännölliset, kivuliaat kohdun supistukset tulevat 3 minuutin väliajoin riippumatta kohdunkaulan muutoksista. Kaksi tärkeää asiaa tulee huomioida:
 - (i) Kun säännölliset, kivuliaat supistukset on saatu aikaan Propessilla, niiden tiheys ja intensiteetti eivät heikenny niin kauan kuin Propess on paikallaan emättimessä, koska dinoprostonia vapautuu edelleen.
 - (ii) Erityisesti uudelleensynnyttäjillä voi esiintyä säännöllisiä, kivuliaita supistuksia ilman minkäänlaisia huomattavia kohdunkaulan muutoksia. Kohdunkaulan häviäminen ja laajentuminen ei ehkä tapahdu ennen kuin kohdun aktiivisuus on saatu aikaan. Siksi Propess tulee poistaa kohdunkaulan statuksesta riippumatta, kun säännöllinen ja kivulias kohdun aktiivisuus on saatu aikaan, jotta vältytään kohdun hyperstimulaatiolta.
2. Spontaani lapsivesikalvojen puhkeaminen tai kalvojen puhkaiseminen.
3. Jos esiintyy kohdun hyperstimulaation merkkejä tai hypertensioa kohdun supistuksia.
4. Jos esiintyy merkkejä sikiön ahdinkotilanteesta.
5. Jos äidillä esiintyy systeemisiä dinoprostonin aiheuttamia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, hypotensiota tai takykardiaa.
6. Vähintään 30 minuuttia ennen laskimonsisäisen oksitosiini-infuusion aloittamista, koska hyperstimulaation riski on suurempi, jos dinoprostonivaikustetta ei ole poistettu ennen oksitosiinin annostelua.

Kun valmiste poistetaan emättimestä, se on turvonnut 2–3-kertaiseksi alkuperäisestä koostaan ja on pehmeä.

4.3 Vasta-aiheet

Propessia ei tule käyttää tai jättää paikalleen:

1. Kun synnytys on käynnistynyt.
2. Kun annetaan synnytystä edistävää ja/tai synnytyksen käynnistävää lääkettä.
3. Kun voimakkaat, pitkäkestoiset kohdun supistukset ovat sopimattomia, esim. potilailla:
 - a. joille on tehty suuri kohtuleikkaus, esim. keisarileikkaus, myomektomia jne. (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

- b. joille on tehty kohdunkaulaleikkaus (esim. muu kuin biopsia ja kaavinta) tai joiden kohdunkaula on repeytynyt
 - c. joilla on sikiön pään ja äidin lantion epäsuhta
 - d. joilla on sikiön virhetarjonta
 - e. joilla epäillään tai on todettu sikiön ahdinkotila
4. Kun lantionseudun alueella on hoitamaton infektiio, ellei asianmukaista hoitoa ole aloitettu.
 5. Kun potilas on yliherkkä dinoprostonille tai jollekin kohdassa 6.1 luetelluista apuaineista.
 6. Kun potilaalla on eteisistukka (placenta praevia) tai selittämätön verenvuoto emättimestä käynnissä olevan raskauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan kohdunkaulan tila tulee määrittää tarkkaan ennen Propessin käyttöä. Kun valmiste on paikallaan, tulee päteväen terveydenhuollon henkilökunnan seurata kohdun aktiivisuutta ja sikiön tilaa huolellisesti ja säännöllisin väliajoin. Propessia tulee käyttää vain sairaaloissa ja obstetriikan klinikoissa, joissa on laitteistot sikiön ja kohdun jatkuvaa tarkkailua varten. Jos havaitaan merkkejä äidin tai sikiön komplikaatiosta tai jos haittavaikutuksia esiintyy, valmiste tulee poistaa emättimestä.

Propessin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen kohdun repeämistä, lähinnä potilailla, joilla on ollut vasta-aiheita käytölle (ks. kohta 4.3). Siksi Propessia ei tule antaa potilaille, joille on tehty keisarileikkaus tai kohtuleikkaus, mahdollisen kohdun repeämisen riskin ja siihen liittyvien synnytyskomplikaatioiden vuoksi.

Jos kohdun supistukset ovat pitkäkestoiset tai liian voimakkaat, ne voivat aiheuttaa kohdun hypertonusen tai kohdun repeämisen ja depotlääkevalmiste tulee poistaa heti.

Toista Propess-annosta ei suositella, koska toisen annoksen vaikutuksia ei ole tutkittu.

Propessin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin todettu kohdun hypertonus, glaukooma tai astma.

Propessin käytöstä on vähän kokemusta potilailla, joiden lapsivesikalvot ovat puhjenneet. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä Propessia näillä potilailla. Koska lapsivesi voi vaikuttaa dinoprostonin vapautumiseen valmisteesta, tulee kohdun aktiivisuutta ja sikiön tilaa seurata erityisen tarkkaan.

Synnytyksen jälkeisen DIC-oireyhtymän (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio) riski on suurentunut, jos nainen on vähintään 35-vuotias, jos hänellä on ollut raskauskomplikaatioita kuten raskausdiabetes, verenpainetauti tai kilpirauhasen vajaatoiminta tai jos raskaus on kestänyt yli 40 viikkoa. Nämä tekijät voivat myös lisätä osaltaan DIC-oireyhtymäriskiä naisilla, joiden synnytys on käynnistetty lääkkein (ks. kohta 4.8). Tästä syystä uterotonisten lääkkeiden, kuten dinoprostonin käytössä näillä naisilla on noudatettava varovaisuutta. Lääkärin tulee seurata tilannetta huolellisesti DIC-oireyhtymän varhaismerkkien (kuten fibrinolyysin) varalta välittömästi synnytyksen jälkeen.

Hoitavan lääkärin on huomioitava, että dinoprostonin, kuten muidenkin synnytyksen käynnistysmetodien käyttö voi aiheuttaa istukan tahattoman äkillisen irtoamisen ja siitä seuraavan antigeenikudoksen embolisaation, joka voi harvoin johtaa lapsivesiembolian kehittymiseen.

Propessia tulee käyttää varoen, jos kyseessä on monisikiöraskaus. Monisikiöraskauksiin liittyviä tutkimuksia ei ole tehty.

Propessia tulee käyttää varoen, jos naisella on takanaan yli kolme täysiaikaista synnytystä. Tutkimuksia ei ole tehty naisilla, joilla on takanaan yli kolme täysiaikaista synnytystä.

Lääkitys steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo,

tulee lopettaa ennen dinoprostonin käyttöä.

Lääkevalmisteen käyttöä dinoprostonin metaboliaan ja erittymiseen vaikuttavien sairauksien, kuten keuhko-, maksa- ja munuaissairauksien, yhteydessä ei ole tutkittu erityisesti. Valmisteen käyttöä ei suositella näille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty erityisesti Propessin kanssa.

Prostaglandiinit voimistavat kohtua supistavien lääkkeiden uterotonisia vaikutuksia. Siksi Propessia ei tule käyttää samanaikaisesti kohtua supistavien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propessia ei tule käyttää raskauden aikana ennen kuin 37 raskausviikkoa on täynnä.

Imetys

Dinoprostonin määriä ternimaidossa tai rintamaidossa Propessin käytön jälkeen ei ole tutkittu. Dinoprostoni voi erittyä ternimaitoon ja rintamaitoon, mutta dinoprostonin määrän ja erittymisen keston oletetaan olevan hyvin rajallinen, eikä käytön pitäisi estää imetystä. Propessilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu vaikutuksia rintaruokituilla vastasyntyneillä.

Hedelmällisyys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset lume- ja aktiivikontrolloidussa kliinisessä tehotutkimuksessa (N=1116) olivat sikiön sydämen lyöntitiheyden häiriöt (6,9 %), epänormaalit kohdun supistukset (6,2 %) ja epänormaalien synnytyksen vaikutukset sikiöön (2,6 %).

Alla olevassa taulukossa on esitetty keskeisimmät haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen (SOC) ja yleisyyden mukaan. Lisäksi, valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on mainittu yleisyydellä ”tuntematon”. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden mukaan. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty sarakkeessa ”tuntematon”.

Elinjärjestelmäluokitus	Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Hermosto		Päänsärky	

Elinjärjestelmäluokitus	Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sydän	Sikiön sydämen lyöntitiheyden häiriö ^{1*}		
Verisuonisto		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymään liittyvät tilat	
Ruoansulatuselimistö			Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi		Vastasyntyneen hyperbilirubinemia	
Iho ja ihonalainen kudus		Kutina	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Epänormaalien synnytyksen vaikutukset sikiöön ^{2*} , epänormaalit kohdun supistukset, kohdun takysystole, kohdun hyperstimulaatio, kohdun hypertonus, mekoniumi lapsivedessä	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto, istukan ennenaikainen irtoaminen, matalat Apgar-pisteet, synnytyksen pysähtyminen, korioamniitti, kohdun atonia	Lapsivesiembolia, sikiön ahdinkotila ^{3*} , sikiökuolema, kuolleena syntyminen, neonataalikuolema ^{4*}
Sukupuolielimet ja rinnat		Ulkosynnyttimien ja emättimen kirvely	Sukuelinten turvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuumetauti	
Vammat ja myrkytykset			Kohdun repeämä

1* "Sikiön sydämen lyöntitiheyden häiriö" oli kliinisissä tutkimuksissa kuvattu "sikiön sydämen sykkeen poikkeavuudet", "sikiön bradykardia", "sikiön takykardia", "selittämätön normaalin vaihtelun puute", "sikiön sydämen syke matala", "sikiön sydämen sykkeen hidastuminen", "varhainen tai myöhäinen sykkeen hidastuminen", "vaihtelevat hidastumat", "pitkittyneet hidastumat".

2* "Epänormaalien synnytyksen vaikutukset sikiöön" oli ilmaisuna hyperstimulaatiosyndroomalle kliinisissä tutkimuksissa raportoitu yhdistelmällä termeistä "kohdun takysystole" ja "myöhäinen sykkeen hidastuminen", "sikiön bradykardia" tai "pitkittyneet hidastumat".

3* "Sikiön ahdinkotila" oli raportoitu myös termillä "sikiön asidoosi", "patologinen sikiön sykekäyrä", "sikiön sydämen sykkeen poikkeavuudet", "kohdunsisäinen hapenpuute" tai "uhkaava vaikea hapenpuute". Termi itsessään on epäspesifi, sillä on matala positiivinen ennustearvo ja se usein liitetään syntyessään hyväkuntoiseen vastasyntyneeseen.

4* Sikiökuolemia, kuolleena syntymistä ja neonataalikuolemia on raportoitu dinoprostonin käytön jälkeen, erityisesti vakavien komplikaatioiden, kuten kohdun repeämän jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus tai yliherkkyys voivat johtaa kohtulihaksen hyperstimulaatioon, johon voi liittyä tai olla liittymättä sikiön ahdinkotila. Jos sikiön ahdinkotila ilmenee, Propess tulee heti poistaa ja potilasta tulee hoitaa paikallisten toimintatapojen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kohtua supistavat lääkeaineet, prostaglandiinit
ATC-koodi: G02AD02

Prostaglandiini E₂ (PGE₂) on luonnollisesti elimistön useimmissa kudoksissa pieninä pitoisuuksina esiintyvä aine. Se vaikuttaa paikallisen hormonin tavoin.

Prostaglandiini E₂:lla on tärkeä osa moninaisissa biokemiallisissa ja rakenteellisissa muutoksissa, jotka liittyvät kohdunkaulan kypsymiseen. Kohdunkaulan kypsymiseen liittyy muutos kohdunkaulassa, jonka jähmeän rakenteen on muututtava pehmeäksi ja laajennuttava, jotta sikiö pääsee synnytyskanavan kautta ulos. Prosessiin liittyy kollageenaasientsyymin aktivoituminen, joka aikaansaa kollageenin hajoamisen.

Kohdunkaulaan paikallisesti annettu dinoprostoni saa aikaan kohdunkaulan kypsymisen, joka puolestaan aiheuttaa synnytyksen käynnistävät vaikutukset.

5.2 Farmakokinetiikka

PGE₂ metaboloituu nopeasti pääasiassa kudoksessa, jossa hormoni syntetisoituu. Se osa, joka ei inaktivoitu paikallisesti, poistuu nopeasti verenkierrosta, ja sen puoliintumisajaksi on yleisesti arvioitu 1–3 minuuttia.

Yhteyttä PGE₂:n vapautumisen ja sen metaboliitin PGE_m:n pitoisuuden välillä plasmassa ei ole havaittu. Endogeenisesti ja eksogeenisesti vapautuneen PGE₂:n suhteellista osuutta metaboliitti PGE_m:n plasmapitoisuuteen ei ole voitu määrittää.

Dinoprostonia on 10 mg depotlääkevalmisteessa, mikä takaa lääkeaineen tasaisen ja jatkuvan vapautumisen. Vapautumisnopeus on noin 0,3 mg tunnissa 24 tunnin aikana naisilla, joiden lapsivesikalvot ovat ehjät, mutta hieman korkeampi ja vaihtelevampi naisilla, joiden lapsivesikalvot ovat ennenaikaisesti puhjenneet. Propess vapauttaa dinoprostonia servikaalisiin kudoksiin jatkuvasti nopeudella, joka saa aikaan kohdunkaulan jatkuvan kypsymisen, kunnes se on täydellinen, ja Propess voidaan poistaa välittömästi, kun kohdunkaulan kypsyminen on täydellinen tai synnytys on alkanut, eikä dinoprostonia enää tarvita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot osoittavat, että dinoprostoni on paikallisesti vaikuttava aine, joka inaktivoituu nopeasti, joten sillä ei ole merkittävää systeemistä toksisuutta.

Hydrogeeli- ja polyesteripolymeerit ovat inerttejä aineita, joiden paikallinen siedettävyys on hyvä.

Polymeerien lisääntymistoksisia, genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole tutkittu, mutta systeeminen altistus on merkityksetön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ristisilloitettu makrogoli (hydrogeeli)
Polyesterilanka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna (-10 - -25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Valmistetta ei tarvitse sulattaa ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kukin depotlääkevalmiste, emättimeen on yksittäisessä polyetyleenilaminoidussa alumiinifoliopussissa ja on pakattu pahvikoteloon.

Pakkaus sisältää 5 depotlääkevalmistetta, emättimeen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Propess tulee ottaa pakastimesta juuri ennen sen asettamista emättimeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35756

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propess 10 mg vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje vaginalinlägg består av en icke biologiskt nedbrytbar läkemedelsberedning av polymer med 10 mg dinoproston (Prostaglandin E₂) fördelat över matrisen och frisätter ca 0,3 mg PGE₂ per timme under 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalinlägg

Propess består av ett 0,8 mm tunt, platt halvgenomskinligt polymerinlägg för vaginal administrering som är rektangulärt till formen (29 x 9,5 mm) med avrundade hörn. Vaginalinlägget är inneslutet i ett polyesternät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Initiering av cervixmognad i graviditetens slutskede (efter 37 fullgångna graviditetsveckor).

4.2 Dosering och administreringsätt

Propess ska endast administreras av kvalificerad hälso-och sjukvårdspersonal på sjukhus och kliniker med specialiserade förlossningsenheter, med tillgång till kontinuerlig övervakning av uterusaktivitet samt fosterstatus. Efter insättning måste uterusaktivitet och fosterstatus övervakas noggrant och regelbundet.

Dosering

Ett vaginalinlägg administreras högt upp i den bakre fornix av vagina. Vaginalinlägget ska tas ut efter 24 timmar även om inte cervixmognad har uppnåtts.

Efter att vaginalinlägget tagits ut rekommenderas ett doseringsintervall på minst 30 minuter innan efterföljande oxytocin ges. Bara en applicering av Propess rekommenderas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Propess för gravida kvinnor under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Administrering

Propess ska tas fram från frysen precis före applicering. Ingen upptining krävs före användning.

Det finns en rivanvisning på den ena sidan av foliepåsen. Öppna förpackningen längs anvisningen längst upp på påsen. Använd inte sax eller andra vassa föremål som kan skada vaginalinlägget.

Öppningen i polyesternätets ena sida finns där enbart för att tillverkaren ska kunna innesluta vaginalinlägget i nätet under tillverkningen. Vaginalinlägget får ALDRIG avlägsnas från polyesternätet.

Vaginalinlägget ska placeras högt upp i den bakre fornix av vagina och med hjälp av endast en liten mängd vattenlösligt glidmedel för att underlätta insättandet. Efter att vaginalinlägget satts in kan bandet klippas av med sax, men alltid med tillräckligt lång bit kvar utanför slidan för att tillåta avlägsnande. Försök med att stoppa in bandändan i slidan ska inte göras eftersom avlägsnandet då försvåras.

Patienten bör ligga tillbakalutad under 20–30 minuter efter insättandet. Eftersom dinoproston kommer att frisättas kontinuerligt under 24 timmar är det viktigt att övervaka uteruskontraktionerna och fostrets tillstånd med täta, regelbundna intervall.

Uttagande

Vaginalinlägget kan snabbt och enkelt avlägsnas genom att försiktigt dra i bandet.

Det är nödvändigt att avlägsna vaginalinlägget för att avbryta läkemedelstillförseln när cervixmognaden bedöms fullständig eller till följd av något av de skäl som listas nedan:

1. Värkarbetet startar. För förlossningsinduktion med Propess, definieras start av värkarbetet som regelbundna smärtsamma uteruskontraktioner var 3:e minut oberoende av cervixförändring. Det finns två viktiga punkter att notera:
 - (i) När väl regelbundna smärtsamma uteruskontraktioner uppstått med Propess så avtar de inte i frekvens eller intensitet så länge Propess finns på plats eftersom dinoproston fortfarande administreras.
 - (ii) Speciellt multiparae kan utveckla regelbundna smärtsamma kontraktioner utan någon påtaglig cervixförändring. Utplåning och utvidgning av cervix kan inte inträffa förrän uterusaktiviteten etablerats. På grund av detta och när regelbunden smärtsam uterusaktivitet uppstått med Propess på plats ska vaginalinlägget tas ut oberoende av cervixstatus för att undvika risken för hyperstimulering av uterus.
2. Spontan bristning av fosterhinnan eller amniotomi.
3. Varje tecken på hyperstimulering av uterus eller hypertona uteruskontraktioner.
4. Tecken på fosterpåverkan.
5. Tecken på systemiska biverkningar orsakade av dinoproston hos modern som illamående, kräkningar, hypotension eller takykardi.
6. Minst 30 minuter före start av intravenös oxytocin-infusion eftersom det finns en mycket större risk för hyperstimulering om inte dinoprostonskällan avlägsnas före administrering av oxytocin.

När preparatet tas ut från vagina har det svällt till 2–3 gånger sin ursprungliga storlek och är mjukt.

4.3 Kontraindikationer

Propess ska inte användas eller lämnas kvar:

1. när värkarbetet har startat
2. när läkemedel med oxytocineffekt eller andra läkemedel för igångsättande av värkarbete har administrerats
3. när kraftiga utdragna uteruskontraktioner skulle vara olämpliga som hos patienter:
 - a. vilka tidigare genomgått stor uterusoperation, t ex kejsarsnitt, myomektomi osv (se avsnitt 4.4 och 4.8)

- b. vilka tidigare genomgått omfattande cervixoperation (t ex annat än biopsier och cervixskrapning) eller har haft cervixruptur
 - c. med cefalopelvin disproportion
 - d. med lägesanomalier
 - e. med misstanke om eller konstaterad fosterpåverkan
4. vid pågående infektiös sjukdom i bäckenet såvida inte adekvat tidigare behandling satts in
 5. vid överkänslighet mot dinoprostion eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
 6. vid placenta praevia eller oförklarlig vaginalblödning under pågående graviditet

4.4 Varningar och försiktighet

Patientens cervixstatus ska noggrant bedömas innan Propess används. Efter insättande måste uterusaktivitet och fostrets tillstånd övervakas noggrant och regelbundet av kvalificerade hälso- och sjukvårdspersonal. Propess får endast användas på sjukhus och kliniker med specialiserade förlossningsenheter med tillgång till kontinuerlig övervakning av uterusaktivitet samt fosterstatus. Om det föreligger något tecken på komplikationer hos moder eller foster eller om biverkningar uppträder ska vaginalinlägget avlägsnas från vagina.

Uterusruptur har rapporterats i samband med användning av Propess, framförallt hos patienter med kontraindicerade tillstånd (se avsnitt 4.3). Därför ska Propess inte administreras till patienter som tidigare genomgått kejsarsnitt eller uterusoperation vilken medfört en potentiell risk för uterusruptur och åtföljande förlossningskomplikationer.

Om uteruskontraktionerna är långvariga och svåra kan hyperten uterus eller uterusruptur föreligga och vaginalinlägget ska omedelbart tas ut.

En andra Propess-dos rekommenderas inte eftersom effekten av en andra dos inte har undersökts.

Propess ska administreras med försiktighet till patienter med hyperten uterus, glaukom eller astma i anamnesen.

Erfarenhet av användning av Propess hos patienter med brustna fosterhinnor är begränsad. Därför ska Propess administreras med försiktighet hos dessa patienter. Eftersom frisättningen av dinoprostion från inlägget kan påverkas vid förekomst av fostervatten, ska uterusaktivitet och fostrets tillstånd iaktas särskilt noggrant.

Kvinnor som är 35 år och äldre, kvinnor med komplikationer under graviditeten såsom graviditetsdiabetes, arteriell hypertoni och hypotyreos, samt kvinnor med en gestationsålder mer än 40 fullgångna graviditetsveckor har en ökad risk att utveckla disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) efter förlossning. Dessa faktorer kan ytterligare öka risken för DIC hos kvinnor i samband igångsättande av förlossningsarbete med farmakologiska medel (se avsnitt 4.8). Hos dessa kvinnor ska därför försiktighet iaktas vid användandet av uterotonika läkemedel, som dinoprostion. Omedelbart efter förlossningen ska tidiga tecken på begynnande DIC (t ex fibrinolys) särskilt beaktas av läkaren.

Behandlande läkare bör vara uppmärksam på att likhet med andra metoder för induktion av förlossningsvärkar kan dinoprostion oavsiktligt resultera i avlossning av placentan och efterföljande embolisering av antingen vävnad och i sällsynta fall utveckling av fostervattenemboli.

Propess ska användas med försiktighet vid flerbördsgraviditet. Inga studier har genomförts vid flerbördsgraviditet.

Propess ska användas med försiktighet hos kvinnor som har genomgått mer än tre fullgångna graviditeter. Inga studier har utförts hos kvinnor som har genomgått mer än tre fullgångna graviditeter.

Medicinering med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, inklusive acetylsalicylsyra ska avbrytas före administrering av dinoprostion.

Användning av preparatet hos patienter med sjukdomar som kan påverka metabolism eller utsöndring av dinoproston, t ex lung-, lever- eller njursjukdom har inte studerats särskilt. Användning av preparatet rekommenderas inte till sådana patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts specifikt med Propess.

Prostaglandiner potentierar de uterotona effekterna hos läkemedel med oxytocineffekt. Därför ska Propess inte användas samtidigt med läkemedel med oxytocineffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Propess ska inte användas under graviditet före 37 fullgångna graviditetsveckor.

Amning

Inga studier har utförts för att undersöka mängden dinoproston i kolostrum eller bröstmjolk efter behandling med Propess.

Dinoproston kan utsöndras i kolostrum och bröstmjolk, men mängden och durationen förväntas vara väldigt begränsad och bör inte vara ett hinder för amning. Inga effekter på det ammade barnet har observerats i de kliniska studier som utförts med Propess.

Fertilitet

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i placebokontrollerade kliniska studier och kliniska studier med en aktiv jämförelseprodukt (N=1116) var störningar i fostrets hjärtfrekvens (6,9 %), onormala uteruskontraktioner (6,2 %) och fosterpåverkan till följd av onormalt värkarbete (2,6 %).

Biverkningar anges i tabellen nedan i enlighet med systemet för organklassificering (SOC) och efter incidens. Vidare, anges biverkningar som observerats efter marknadsföring av produkten som ingen känd frekvens. Biverkningar som observerats i kliniska studier presenteras enligt förekomst. Biverkningar rapporterade efter godkännande presenteras i kolumnen ”ingen känd frekvens”.

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat	Störningar i fostrets hjärtfrekvens ^{1*}		
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Neonatal andnödsrelaterade tillstånd	
Magtarmkanalen			Buksmäta, illamående, kräkningar, diarré
Lever och gallvägar		Neonatal hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Fosterpåverkan till följd av onormalt värkarbete ^{2*} , onormala uteruskontraktioner, uterin takysystole, hyperstimulering av uterus, hypertont uterus, mekonium i fostervattnet	Postpartumblödning, prematur placentaseparation, låga Apgarpoäng, avbrutet förlossningsarbete, korioamnionit, uterusatoni	Fostervattenemboli, fetalt distresssyndrom ^{3*} , Fosterdöd, dödfödsel, neonatal död ^{4*}
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vulvovaginal brännande känsla	Genitalt ödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Febril sjukdom	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Uterusruptur

1* "Störningar i fostrets hjärtfrekvens" rapporterades i kliniska studier som "onormal hjärtfrekvens hos fostret", "fetal bradykardi", "fetal takykardi", "oförklarlig frånvaro av normal variabilitet", "minskning av fetal hjärtfrekvens", "hastighetsminskning av fetal hjärtfrekvens", "tidig eller sen hastighetsminskning", "variabel hastighetsminskning", "förlängd hastighetsminskning".

2* "Fosterpåverkan till följd av onormalt värkarbete" som ett uttryck för hyperstimuleringssyndrom rapporterades i kliniska studier som "uterin takysystole" kombinerat med "sen hastighetsminskning", "fetal bradykardi" eller "förlängd hastighetsminskning".

3* "Fetalt distresssyndrom" rapporterades även som "fetal acidosis", "patologiskt CTG", "onormal fetal hjärtfrekvens", "intrauterin hypoxi" eller "hotande asfyxi". Uttrycket i sig är ospecifikt, har ett lågt positivt prediktivt värde och är ofta förknippat med ett spädbarn som vid födelsen är i god kondition.

4* Fosterdöd, dödfödsel, neonatal död har rapporterats efter administrering av dinoprostion, särskilt efter allvarliga händelser såsom uterusruptur (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser eller hypersensitivitet kan leda till hyperstimulering av uterusmuskulaturen med eller utan fosterpåverkan. Om fosterpåverkan sker, avlägsna omedelbart Propess vaginalinlägg och ta hand om patienten i enlighet med lokala rutiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: uterotonika, prostaglandiner
ATC-kod: G02AD02

Prostaglandin E₂ (PGE₂) är en naturligt förekommande förening som finns i låg koncentration i flertalet av kroppens vävnader. Den verkar som ett lokalt hormon.

Prostaglandin E₂ spelar en viktig roll i det komplex av biokemiska och strukturella förändringar som är involverade i mognaden av cervix. Cervixmognad medför en förändring av livmoderhalsen vilken måste omvandlas från en rigid struktur till en mjuk, dilaterad konfiguration för att tillåta passage av fostret genom födelsekanalen. Processen medför aktivering av enzymet kollagenas som orsakar nedbrytning av kollagen.

Lokalt administrerat dinoproston till cervix medför mognad av livmoderhalsen vilket i sin tur framkallar de effekter som fullbordar värkarbetet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

PGE₂ metaboliseras främst i den vävnad där hormonet syntetiseras. Det som inte inaktiveras lokalt avlägsnas snabbt från cirkulationen med en halveringstid allmänt angiven till 1–3 minuter.

Något samband har inte kunnat fastställas mellan frisättningen av PGE₂ och plasmakoncentrationen av dess metabolit, PGE_m. Det relativa bidraget av endogent och exogent frisatt PGE₂ till plasmanivåerna av PGE_m kunde inte fastställas.

Reservoaren med 10 mg dinoproston tjänar till att upprätthålla en kontrollerad och konstant frisättning. Frisättningshastigheten är ungefär 0,3 mg per timme över 24 timmar hos kvinnor med intakta fosterhinnor, medan frisättningen är högre och mer variabel hos kvinnor med i förtid brutna fosterhinnor. Propess frisätter kontinuerligt dinoproston till vävnaden i cervix med en hastighet som medger successiv mognad av livmoderhalsen tills denna är fullständig. Dessutom ger användning av Propess möjlighet att ta bort dinoprostonkällan när läkaren avgör att mognad av livmoderhalsen är fullständig eller värkarbetet har startat, då ytterligare dinoproston inte behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier har visat att dinoproston är en lokalt verkande substans, som snabbt inaktiveras och därför saknar signifikant systemtoxicitet.

Hydrogel- och polyesterpolymererna är inerta substanser med god lokal tolerans.

Reproduktionstoxikologiska, genotoxiska eller carcinogena effekter av polymererna har ej studerats men systemexponeringen är försumbar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tvärbunden makrogol (hydrogel)
Polyestertråd

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i djupfrys tillstånd (-10 till -25 °C). Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Uppvärmning krävs inte före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje vaginalinlägg är individuellt förpackat i en försluten foliepåse av aluminium/polyetenlaminat och är förpackat i en kartong.

Förpackningen innehåller 5 vaginalinlägg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Propess ska tas fram från frysen precis före applicering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35756

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.07.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.09.2021