

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 ungefär 0,3 mg dinoproston per timme under 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Vaginalinlägg

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Propess för gravida kvinnor under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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. 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 biverkningar 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.

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.

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 (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 dinoproston 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). Propess ska därför 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 dinoproston från inlägget kan påverkas vid förekomst av fostervatten, ska uterusaktivitet och fostrets tillstånd iaktas särskilt.

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, dinoproston. Omedelbart efter förlossningen ska tidiga tecken på begynnande DIC (t ex fibrinolys) särskilt beaktas.

Behandlande läkare bör vara uppmärksam på att i likhet med andra metoder för induktion av förlossningsvärkar kan dinoproston oavsiktligt resultera i 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 dinoproston.

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.

Systemorganklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Hjärtat	Störningar i fostrets hjärtfrekvens ^{1*}		
Blodkärlet		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Neonatala andnödsrelaterade tillstånd	
Magtarmkanalen			Buksmärtor Illamående, kräkningar, diarré
Lever och gallvägar		Neonatal	

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Fosterpåverkan till följd av onormalt värkarbete ^{2*} Onormala uteruskontraktioner, uterin takysystole, hyperstimulering av uterus, hyperten uterus ^{4*} Mekonium i fostervattnet	Postpartumblödning Prematur placental separation Låga Apgarpoäng Avbrutet förlossningsarbete Korioamnit Uterusatoni	Fostervattenemboli Fetalt distress syndrom ^{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 distress syndrom" 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 visar ofta oväntat ett spädbarn som vid födelsen är i god kondition.

4* Fosterdöd, dödfödsel, neonatal död har rapporterats efter administrering av dinoprostin, 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 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se.

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: Uteruskontraherande medel, 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 livmoderhalsens glatta muskulatur 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).
Upptining 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 Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12973

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-12-13/2006-12-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-14