

10. januar 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Propess, vaginalindlæg

0. D.SP.NR.
9746

1. LÆGEMIDLETS NAVN
PROPESS

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hvert vaginalindlæg består af et ikke-bionedbrydeligt lægemiddelfrigivelsessystem indeholdende 10 mg dinoproston (prostaglandin E₂) fordelt i hele dets matrix. Det frigiver ca. 0,3 mg/time dinoproston over en 24 timers periode.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Vaginalindlæg

PROPESS er et 0,8 mm tyndt, fladt, halv-gennemsigtigt vaginalindlæg af polymere. Det er rektangulært (29 mm x 9,5 mm) med rundede hjørner og indesluttet i et polyesternet, der bruges til udtagning af vaginalindlægget.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Initiering af cervixmodning hos patienter i graviditetens slutfase (Efter 37 gennemførte graviditetsuger).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
PROPESS bør kun administreres af kvalificeret sundhedspersonale på hospitaler og klinikker med specialiserede obstetriske enheder med faciliteter til konstant monitorering af uterusaktivitet og fosterets tilstand.
Efter administration skal uterusaktiviteten og fosterets tilstand overvåges omhyggeligt og regelmæssigt.

Dosering

1 vaginalindlæg administreres højt op i den bagerste fornix af vagina.

Vaginalindlægget bør fjernes efter 24 timer uden hensyn til om cervikal modning er opnået. Efter fjernelse af vaginalindlægget tilrådes et pauseinterval på mindst 30 minutter før efterfølgende brug af oxytocin. Det anbefales, at PROPESS kun anvendes én gang.

Pædiatrisk population

Propess sikkerhed og virkning hos gravide under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Applicering:

PROPESS tages ud af fryseren umiddelbart inden opsætning.

Optøning før anvendelse er ikke påkrævet.

Der er et "afrivningsmærke" på den ene side af folieposen. Åbn posen langs med markeringen på den øvre del af posen. Brug ikke en saks eller et skarpt redskab, da det kan skade polyesternettet.

Vaginalindlægget skal sættes højt op i den bagerste fornix af vagina, under anvendelse af mindst muligt vandopløseligt glidemiddel til at hjælpe opsætningen.

Efter opsætning af vaginalindlægget kan udtrækningstapen tilklippes. Sørg dog altid for at der er tilstrækkelig tape tilbage udenfor vagina til brug for en fjernelse af vaginalindlægget. Man må ikke forsøge at stoppe tapen ind i vagina, da det kan vanskeliggøre udtagningen af vaginalindlægget.

Patienten bør ligge i 20 - 30 minutter efter opsætning. Da dinoprostion frigøres kontinuerligt over en periode på 24 timer, er det vigtigt at monitorere uteruskontraktionerne og fosterets tilstand med korte, regelmæssige intervaller.

Seponering:

Vaginalindlægget kan fjernes hurtigt og nemt ved forsigtigt at trække i tapen.

Det er nødvendigt at fjerne vaginalindlægget, for at afslutte lægemiddeladministrationen, når modningen af cervix er bedømt at være fuldendt eller ved en af de nedenfor listede grunde:

1. Fødselsstart. For fødselsinduktion med PROPESS defineres fødselsstarten som værende forekomsten af regelmæssige smertefulde veer med 3 minutters mellemrum, uanset den cervikale modningstilstand. Bemærk to vigtige punkter:
 - (i) Når først regelmæssige smertefulde veer er opnået med PROPESS, vil de ikke ned-sættes i frekvens eller intensitet så længe PROPESS bliver siddende, fordi dinoprostion stadig administreres.
 - (ii) Især flergangsfødende kan udvikle regelmæssige og smertefulde veer uden synlige cervikale forandringer. Udslettelsen og udvidelsen af cervix forekommer normalt ikke før uterusaktivitet er opnået. På grund af dette bør vaginalindlægget, uanset den cervikale tilstand og for at undgå muligheden for hyperstimulation af uterus, fjernes, når regelmæssige smertefulde veer er opnået med et in situ siddende vaginalindlæg.
2. Spontan bristning af fosterhinderne samt kunstigt brud på fosterhinderne.
3. Ethvert tegn på hyperstimulation af uterus samt hypertensive uteruskontraktioner.
4. Tegn på fosterpåvirkning.

5. Tegn på systemiske dinoprostion bivirkninger hos moderen, såsom kvalme, opkastning, hypotension eller tachycardia.
6. Mindst 30 minutter før starten af intravenøs infusion af oxytocin, da der er en meget større risiko for hyperstimulation, hvis dinoprostion kilden ikke fjernes før administration af oxytocin.

Åbningen i polyesternetts ene side, er kun til stede, for at fremstilleren kan indlægge vaginalindlægget i nettet under fremstillingen. Vaginalindlægget må **ALDRIG** fjernes fra nettet.

Ved fjernelse af lægemidlet fra vagina vil vaginalindlægget være opsvulmet til 2-3 gange dets oprindelige størrelse samt være blødt og bøjeligt.

4.3 Kontraindikationer

PROPESS må ikke anvendes eller blive siddende:

1. Når fødslen er i gang.
2. Når der behandles med lægemidler med oxytocineffekt og/eller andre lægemidler, som bidrager til igangsætning af fødslen.
3. Når kraftige og langvarige uteruskontraktioner vil være uønskede, som hos patienter:
 - a) der tidligere har gennemgået en stor uterusoperation, fx. Kejsersnit, myomektomia, etc. (se afsnit 4.4 og 4.8)
 - b) som tidligere har gennemgået en større livmoderhalsoperation (f.eks. biopsier og livmoderhalsafskræbning) eller har haft cervixruptur
 - c) med misforhold mellem fosterhovedets størrelse og moderens bækken
 - d) med fosteret i forkert stilling
 - e) med mistanke om eller tegn på fosterpåvirkning
4. Ved aktuell inflammatorisk sygdom i bækkenregionen, med mindre adækvat behandling er iværksat.
5. Ved overfølsomhed overfor dinoprostion eller de andre indholdsstoffer anført i pkt. 6.1.
6. Ved foreliggende moderkage eller uforklarlig vaginal blødning under den nuværende graviditet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patientens cervixtilstand bør kontrolleres omhyggeligt før anvendelsen af PROPESS. Efter opsætning skal uterusaktiviteten og fosterets tilstand monitoreres omhyggeligt og regelmæssigt af kvalificeret sundhedspersonale. PROPESS må kun bruges på hospitaler og klinikker med specialiserede obstetriske enheder med faciliteter til konstant monitorering af uterusaktiviteten og fosterets tilstand.. Hvis der er nogen tegn på komplikationer hos moder eller barn, eller hvis der opstår bivirkninger, skal vaginalindlægget fjernes fra vagina.

Uterusruptur er rapporteret ved brug af PROPESS, hovedsageligt hos patienter med de nævnte kontraindikationer (se afsnit 4.3). Derfor bør PROPESS ikke administreres til patienter, der har fået foretaget kejsersnit eller uterusoperation idet der er en potentiel risiko for uterusruptur og dertilhørende obstetriske komplikationer (se afsnit 4.3 og 4.8).

Hvis uteruskontraktionerne er langvarige eller kraftige, kan uterin hypertoni eller uterusruptur foreligge og vaginalindlægget skal straks fjernes.

Det anbefales ikke at give en yderligere dosis af PROPESS, da virkningen af en yderligere dosis ikke er undersøgt.

PROPESS bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt uterin hypertoni, glaukom eller astma.

Der er begrænset erfaring med patienter hvor fosterhinderne er bristet. Derfor bør PROPESS anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Frigivelsen af dinoproston kan påvirkes af amnionvæske, derfor bør der vises forsigtighed ved uterin aktivitet og ved specielle fostertilstande.

Kvinder fra 35 år og opefter, kvinder med komplikationer under graviditet, såsom svangerskabsdiabetes, arteriel hypertension og hypothyreoidisme, og kvinder med en svangerskabsalder over 40 uger har en højere post partum risiko for at udvikle dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Disse faktorer kan yderligere øge risikoen for dissemineret intravaskulær koagulation hos kvinder med farmakologisk induceret fødsel (se afsnit 4.8). Derfor bør uterotoniske lægemidler som dinoproston anvendes med forsigtighed til disse kvinder. I den akutte post partum fase bør lægen være opmærksom på tidlige tegn på at DIC udvikles (f.eks. fibrinolyse).

Lægen bør være opmærksom på, at ligesom med andre fødselsinduktionsmetoder, kan brugen af dinoproston resultere i en utilsigtet abruptio placentae og efterfølgende embolisering af antigen væv som i sjældne tilfælde forårsager udvikling af amnionvæskeemboli (AVE).

PROPESS skal anvendes med forsigtighed ved multiple graviditeter, da der ikke er udført studier under sådanne.

PROPESS skal anvendes med forsigtighed hos kvinder som har haft mere end tre rettidige fødsler. Der er ikke lavet studier hos kvinder der tidligere har haft mere end tre rettidige fødsler.

Behandling med non-steroide anti-inflammatoriske midler, inklusiv acetylsalicylsyre, skal seponeres før administrering af dinoproston.

Anvendelsen af produktet hos patienter med sygdomme, som kan påvirke metabolismen eller udskillelsen af dinoproston, fx. lunge-, lever eller nyresygdomme, er ikke undersøgt specielt. Anvendelsen af PROPESS anbefales derfor ikke til disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med PROPESS.

Prostaglandiner øger den uterotoniske effekt af lægemidler med oxytocineffekt. Derfor bør PROPESS og lægemidler med oxytocineffekt ikke anvendes samtidigt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

PROPESS bør ikke anvendes under graviditet tidligere end ved 37 gennemførte graviditetsuger.

Amning

Der er ikke udført studier med henblik på undersøgelse af mængden af dinoproston i kolostrum eller modermælk efter anvendelse af PROPESS

Dinoproston kan udskilles i kolostrum og modermælk, men mængden og varigheden forventes at være meget begrænset, og bør ikke hindre amning. I det kliniske udviklingsprogram med PROPESS er der ikke observeret påvirkning af det ammede nyfødte barn.

Fertilitet

Ikke relevant

4.7 **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke relevant.

4.8 **Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige rapporterede bivirkninger i placebo-kontrollerede og kliniske effekt-sammenlignings studier (N=1116) var ”føtale hjerterytmeforstyrrelser” (6,9%), ” unormale uterine kontraktioner” (6,2%) og ” unormal fødsel, der påvirker fostret” 2,6%).

Tabellen nedenfor viser de hyppigste bivirkninger opdelt i system organklasser (SOC) og frekvens. Yderligere er bivirkninger observeret under post-marketing medtaget med ikke kendt frekvens.

Bivirkninger observeret i kliniske studier er anført i forhold til deres hyppighed, post- marketing bivirkninger er medtaget i tabellen, men uden en kendt frekvens.

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke Almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud af tilgængelig data)
Blod og lymfesystem			Dissemineret intravaskulær koagulation
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed
Nervesystemet		Hovedpine	
Hjerte	Føtale hjerterytmeforstyrrelser ^{1*}		
Vaskulære system		Hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Neonatal respiratorisk distress relaterede tilstande	
Mave-tarmkanalen			Mavesmerter, Kvalme, opkastning, diarre
Lever og galdeveje		Neonatal hyperbilirubinæmi	
Hud og subkutane væv		Pruritus	

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke Almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud af tilgængelig data)
Graviditet, puerperium og perinatale periode	Unormal fødsel, der påvirker fostret ^{2*} Unormale uterine kontraktioner, uterin tachysystol, uterin hyperstimulation, uterin hypertonus, Meconium i fostervandet	Postpartum blødning, Prematur placentaløsning, Lav apgar score Bremset fødsel Chorioamnionitis Uterin atoni	Anafylaktoide syndrom af graviditeten Føtal distress syndrom ^{3*} Fosterdød, dødfødsel neonatal død ^{4*}
Det reproduktive system og mammae		Vulvovaginal brændende fornemmelse	Genital ødem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Febrile lidelser	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Uterusruptur

1* "Føtale hjerterytmeforstyrrelser" var i kliniske studier rapporteret som "føtale hjertefrekvens abnormaliteter", "føtal bradykardi", "føtal takykardi", "uforklarlig mangel på normale variabilitet", "fald i føtal hjertefrekvens", "foster hjertefrekvens deceleration", "tidlig eller sene decelerationer", "variable decelerationer", "forlænget decelerationer".

2* "Unormal fødsel, der påvirker fostret" udtryk som hyperstimulations syndrom var i kliniske studier rapporteret som "livmoder Tachisystoler" kombineret med "sene decelerationer", "føtal bradykardi", eller "forlænget decelerationer".

3* "Føtal distress syndrom" blev også indrapporteret som "føtal acidose", "patologisk CTG", "føtal hjertefrekvens abnormaliteter", "intrauterin hypoxi" eller "truende asfyksi". Udtrykket selv er uspecifikt, har en lav positiv prædiktiv værdi og er ofte forbundet med et spædbarn, der er i god stand ved fødslen.

4* Fosterdød, dødfødsel og neonatal død er blevet rapporteret efter applikation af dinoproston, især efter forekomsten af alvorlige hændelser som uterusruptur (se afsnit 4.2, 4.3 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Overdosering eller overfølsomhed kan foranledige hyperstimulation af uterusmuskulaturen med eller uden fosterpåvirkning. Hvis fosterpåvirkning indtræder fjern PROPESS omgående, og håndter i henhold til gældende rutiner.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Lægemidler med uterotonik prostaglandineffekt: G 02 AD 02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Prostaglandin E₂ (PGE₂) er et naturligt forekommende stof, som findes i små koncentrationer i størstedelen af legemet. Det fungerer som et lokalt hormon.

Prostaglandin E₂ spiller en vigtig rolle i det komplekse af biokemiske og strukturelle forandringer, som er involveret i modning af cervix. Cervikal modning medfører en transformation af livmoderhalsen, som skal omdannes fra fast struktur til en blød dilateret konfiguration, for at give plads til passage af fosteret gennem fødselskanalen. Denne proces involverer aktivering af enzymet kollagenase, som forårsager nedbrydning af kollagen.

Lokal administration af dinoproston i cervix medfører modning af cervix, hvilket dernæst initierer de efterfølgende forandringer, der afslutter fødslen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

PGE₂ metaboliseres hurtigt hovedsagelig i vævet hvori det syntetiseres. Den del, som ikke inaktiveres lokalt, forsvinder hurtigt fra cirkulationen med en normal halveringstid på ca. 1-3 minutter.

Der kan ikke fastslås nogen sammenhæng mellem PGE₂'s frigørelse og plasmakoncentrationen af dets metabolit, PGE_m. Det relative bidrag af henholdsvis endogent og ekso- gent frigjort PGE₂ til plasmakoncentrationen af PGE_m har ikke kunnet fastlægges.

Reservoiret med 10 mg dinoproston sikrer en kontrolleret og konstant frigivelse. Der frigives ca. 0,3 mg pr time over 24 timer hos kvinder med intakte fosterhinder, hvorimod frigivelsen er højere og mere variabel når fosterhinderne er bristede prematurt. PROPESS frigiver dinoproston kontinuerligt til det cervikale væv med en hastighed som fremmer cervikal modning. PROPESS giver mulighed for at fjerne dinoprostonkilden når lægen afgør at den cervikale modning er fuldstændig eller når veerne er begyndt og dinoproston ikke længere er nødvendig.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske studier har vist at dinoproston er et lokalt virkende stof, som hurtigt inaktiveres og derfor ikke har signifikant systemtoksicitet.

Hydrogel- og polyesterpolymerene er inerte substanser med god lokal tolerance.

Reproduktionstoksikologiske, genotoksiske eller carcinogene effekter af polymererne er ikke undersøgt, men den systemiske eksponering er forsvindende lille.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tværbundet macrogol (hydrogel)

Polyestergarn

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i dybfryser (-10 °C til -25 °C). Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod fugt. Optøning før anvendelse er ikke påkrævet.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hver vaginalindlæg ligger i individuelle, lukkede folieposer, lavet af aluminium/polyethylen folie-laminat og pakket i en æske.

Leveres i pakninger med 5 stk. vaginalindlæg.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

PROPESS skal udtages af fryseren umiddelbart før opsætning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ferring Lægemidler A/S

Kay Fiskers Plads 11

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

18853

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

17. november 1997

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. januar 2022