

1. LEGEMIDLETS NAVN

Propess 10 mg vaginalinnlegg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert vaginalinnlegg består av et ikke-bionedbrytbart legemiddelsystem av polymer, som inneholder 10 mg dinoproston (prostaglandin E₂) jevnt fordelt i matriksen. Dinoproston frigis med cirka 0,3 mg/time over 24 timer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalinnlegg.

Propess består av et 0,8 mm tynt, flatt semitrasparent vaginalinnlegg av polymer, rektangulært (29 mm x 9,5 mm) med avrundede hjørner, som er omsluttet av et uttakingssystem av vevd polyester.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Initiering av cervixmodning hos pasienter ved termin (fra 37 fullgåtte svangerskapsuker).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Propess bør kun administreres av kvalifisert helsepersonell på sykehus og klinikker med spesialiserte obstetrikavdelinger med fasiliteter for kontinuerlig føtal og uterin overvåking. Etter innsetting må uterin aktivitet og føtal tilstand overvåkes nøye og regelmessig.

Dosering

Ett vaginalinnlegg plasseres høyt vaginalt i bakre fornix.

Vaginalinnlegget bør fjernes etter 24 timer uavhengig av om cervixmodning er oppnådd eller ikke.

Ved påfølgende administrering av oksytocin, anbefales det å vente i minst 30 minutter etter at vaginalinnlegget er tatt ut. Kun én administrering av Propess anbefales.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Propess hos gravide kvinner under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Innsetting

Propess bør tas ut av fryseren umiddelbart før innsetting. Opptining er ikke nødvendig før bruk.

Det er et merke for avriving på den ene siden av posen. Åpne posen ved å rive ved merket langs toppen av posen. Ikke bruk saks eller andre skarpe gjenstander som kan ødelegge uttakingssystemet.

Vaginalinnlegget plasseres vaginalt i bakre fornix ved bruk av små mengder vannløselig glidemiddel for å lette innsettingen.

Etter at vaginalinnlegget er satt inn, kan tråden klippes av med saks, men det er viktig å påse at det er tilstrekkelig tråd igjen på utsiden av vagina til at innlegget kan fjernes. Tråden skal ikke dyttes inn i vagina, da det kan vanskeliggjøre fjerning.

Pasienten bør bli i sengen i 20-30 minutter etter innsetting. Ettersom dinoproston frisettes kontinuerlig over en 24 timers periode, er det viktig å overvåke uteruskontraksjoner og føtal tilstand hyppig og regelmessig.

Uttak

Vaginalinnlegget kan raskt og enkelt fjernes ved å dra forsiktig i tråden.

Det er nødvendig å fjerne vaginalinnlegget for å avslutte legemiddeltilførselen når cervixmodningen anses som fullstendig, eller dersom noen av grunnene nedenfor tilsier det:

1. Fødselen er i gang. Ved bruk av Propess til induksjon av fødsel, defineres fødselen å være i gang når regelmessige uteruskontraksjoner forekommer hvert tredje minutt, uavhengig av cervikale endringer. Det er imidlertid to viktige poeng:
 - i. Når regelmessige, smertefulle kontraksjoner er etablert med Propess vil de ikke avta i frekvens eller hyppighet så lenge Propess forblir *in situ* ettersom dinoproston fortsatt frigis.
 - ii. Pasienter, spesielt flergangsfødende, kan utvikle regelmessige, smertefulle kontraksjoner uten åpenbare cervikale endringer. Modning og åpning av cervix skjer ikke nødvendigvis før uterusaktiviteten er etablert. Av den grunn, og for å unngå risiko for uterin hyperstimulering, bør Propess fjernes så snart regelmessig smertefull uterusaktivitet er etablert med vaginalinnlegget *in situ*, uavhengig av cervikal status.
2. Spontan vannavgang eller amniotomi.
3. Ethvert tegn på uterin hyperstimulering eller hypertoniske uteruskontraksjoner.
4. Bekreftet føtalt distress.
5. Bekreftet systemiske uønskede effekter av dinoproston hos mor, f.eks. kvalme, oppkast, hypotensjon eller takykardi.
6. Minst 30 minutter før oppstart av intravenøs oksytocininfusjon, ettersom det er vesentlig økt risiko for hyperstimulering dersom dinoprostonskilden ikke fjernes før administrering av oksytocin.

Åpningen på den ene siden av uttakingssystemet er der kun for at tilvirker skal få lagt polymerinnlegget inn i uttakingssystemet under tilvirkning. Polymerinnlegget skal ALDRI fjernes fra uttakingssystemet.

Ved uttak av preparatet fra vagina, har vaginalinnlegget sveltet til 2-3 ganger opprinnelig størrelse og har blitt bøyet.

4.3 Kontraindikasjoner

Propess skal ikke brukes eller sitte inne i følgende situasjoner:

1. Dersom fødselen er i gang.
2. Dersom legemidler med oksytocineffekt og/eller andre legemidler som bidrar til induksjon, gis.
3. Ved uønskede kraftige og langvarige uteruskontraksjoner, f.eks. hos pasienter med:
 - a. tidligere omfattende uteruskirurgi, f.eks. keisersnitt, myomektomi e.l. (se pkt. 4.4 og 4.8)
 - b. tidligere omfattende livmorhalskirurgi (f.eks. annet enn biopsier og cervical abrasio) eller cervixruptur
 - c. cefalopelvisk misforhold
 - d. føtal feilpresentasjon
 - e. mistenkt eller bekreftet føtalt distress
4. Ved pågående inflammatorisk sykdom i bekken, med mindre adekvat behandling er påbegynt.
5. Ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

6. Ved placenta praevia eller vaginalblødning uten kjent årsak under pågående svangerskap.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cervix skal undersøkes nøye før bruk av Propess. Etter innsetting må uterin aktivitet og føtal tilstand overvåkes nøye og regelmessig av kvalifisert helsepersonell. Propess skal bare brukes på sykehus og klinikker med spesialiserte obstetrikavdelinger med tilgjengelige fasiliteter for kontinuerlig føtal og uterin overvåking. Dersom det oppstår tegn på maternale eller føtale komplikasjoner, eller dersom uønskede hendelser oppstår, skal vaginalinnlegget tas ut.

Det er rapportert om uterusruptur i forbindelse med bruk av Propess, primært hos pasienter med kontraindiserte tilstander (se pkt. 4.3). Propess bør derfor ikke gis til pasienter med tidligere keisersnitt eller uteruskirurgi i anamnesen ettersom det er potensiell risiko for uterusruptur og assosierte obstetriske komplikasjoner.

Ved langvarige og kraftige uteruskontraksjoner er det fare for uterin hypertoni eller uterusruptur, og vaginalinnlegget bør fjernes umiddelbart.

En påfølgende dose med Propess anbefales ikke, siden effektene av en andre dose ikke er undersøkt.

Propess bør brukes med forsiktighet hos pasienter med uterin hypertoni, glaukom eller astma i anamnesen.

Det er begrenset erfaring med Propess hos pasienter med hull på fosterhinnen. Propess bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ettersom frisettingen av dinoproston fra innlegget kan påvirkes av tilstedeværelsen av fostervann, bør uterin aktivitet og føtal tilstand følges nøye.

Kvinner ≥ 35 år, kvinner med komplikasjoner under svangerskapet, slik som svangerskapsdiabetes, arteriell hypertensjon og hypotyreoidisme, og kvinner etter 40. svangerskapsuke har høyere post partum-risiko for utvikling av disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Disse faktorene kan i tillegg forsterke risikoen for disseminert intravaskulær koagulasjon hos kvinner med farmakologisk indusert fødsel (se pkt. 4.8). Av den grunn bør uteruskontraherende midler som dinoproston brukes med forsiktighet hos disse kvinnene. Legen bør være spesielt oppmerksom på tidlige tegn på utvikling av DIC (f.eks. fibrinolyse) i umiddelbar post partum-fase.

Legen bør være oppmerksom på at bruk av dinoproston – i likhet med andre induksjonsmetoder – kan medføre utilsiktet morkakeløsning og påfølgende embolisering av antigen vev, hvilket i sjeldne tilfeller kan føre til utvikling av anafylaktoid graviditetssyndrom (amnionvæskeembolisme).

Propess bør brukes med forsiktighet ved multiple svangerskap. Det er ikke utført studier med multiple svangerskap.

Propess bør brukes med forsiktighet hos kvinner som har gjennomført mer enn tre fullgatte svangerskap. Det er ikke utført studier med kvinner med mer enn tre fullgatte svangerskap.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, inkludert acetylsalisylsyre, bør seponeres før administrering av dinoproston.

Bruk av preparatet hos pasienter med sykdommer som kan påvirke metabolismen eller utskillelsen av dinoproston, som f.eks. lunge-, lever- eller nyresykdommer, er ikke spesifikt undersøkt. Bruk av preparatet hos slike pasienter anbefales ikke.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er spesifikt utført med Propess.

Prostaglandiner potenserer den uterotoniske effekten av legemidler med oksytocineffekt. Propess bør derfor ikke brukes samtidig med andre legemidler med oksytocineffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Propess bør ikke brukes før fullgått uke 37 av graviditeten.

Amming

Det er ikke utført studier som undersøker mengde dinoproston i kolostrum eller morsmelk etter bruk av Propess. Dinoproston utskilles muligens i kolostrum og morsmelk, men nivået og varigheten er antatt å være svært begrenset og bør ikke være til hinder for amming. Det ble ikke sett effekter på diende nyfødte i de kliniske studiene med Propess.

Fertilitet

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske effektstudier med placebo og aktiv komparator (N=1116) var føtal hjerterytmesykdom (6,9 %), unormale uteruskontraksjoner (6,2 %) og unormal fødsel som påvirker fosteret (2,6 %).

Tabellen nedenfor viser de viktigste bivirkningene listet i henhold til organklasser (SOC) og frekvens. Bivirkninger sett etter markedsføring er imidlertid angitt med ukjent frekvens.

Bivirkninger observert i kliniske studier er presentert i henhold til forekomst, mens bivirkninger rapportert etter markedsføring er listet i kolonnen med ukjent frekvens.

Organklasser	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Hjertesykdommer	Føtal hjerterytmelidelse ^{1*}		
Karsykdommer		Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neonatale respiratorisk distressrelaterte lidelser	
Gastrointestinale			Abdominalsmarter

Organklassesystem	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
sykdommer			Kvalme Oppkast Diaré
Sykdommer i lever og galleveier		Neonatal hyperbilirubinemi	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Unormal fødsel som påvirker fosteret ^{2*} Unormale uteruskontraksjoner, uterin takysystole, uterin hyperstimulering, uterin hypertoni Mekonium i fostervannet	Postpartumblødninger Prematur morkakeløsning Lav Apgar-score Manglende progresjon av fødsel Korioamnionitt Uterusatoni	Anafylaktoid graviditetssyndrom Føtalt distressyndrom ^{3*} Fosterdød ^{4*} Dødfødsel ^{4*} Neonatal død ^{4*}
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vulvovaginal svie	Genitalt ødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feberlidelser	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Uterusruptur

^{1*} Føtal hjerterytmesykdom ble i kliniske studier rapportert som unormal føtal hjerterytme, føtal bradykardi, føtal takykardi, fravær av normal variasjon av ukjent årsak, nedsatt føtal hjerterytme, føtal hjerterytmedeselerasjon, tidlige eller sene deselerasjoner, variable deselerasjoner, forlengede deselerasjoner.

^{2*} Unormal fødsel som påvirker fosteret som et uttrykk for hyperstimuleringssyndrom, ble i kliniske studier rapportert som uterin takysystole kombinert med sene deselerasjoner, føtal bradykardi eller forlengede deselerasjoner.

^{3*} Føtalt distressyndrom ble også rapportert som føtal acidose, patologisk CTG, unormal føtal hjerterytme, intrauterin hypoksi eller truende asfyksi. Termen i seg selv er uspesifikk, har lav positiv predikativ verdi og er ofte assosiert med en nyfødt som er i god form ved fødsel.

^{4*} Fosterdød, dødfødsel og neonatal død har blitt rapportert etter bruk av dinoproston, spesielt etter forekomst av alvorlige hendelser som uterusruptur (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering eller overfølsomhet kan medføre hyperstimulering av uterin muskulatur med eller uten føtalt distress. Dersom føtalt distress inntreffer, skal Propess fjernes umiddelbart, og lokale retningslinjer skal følges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Uteruskontraherende midler, prostaglandiner; ATC-kode: G02A D02

Prostaglandin E₂ (PGE₂) er en naturlig forekommende substans som forekommer i lave konsentrasjoner i de fleste vev i kroppen. Det fungerer som et lokalt hormon.

Prostaglandin E₂ spiller en viktig rolle i det komplekse bildet av biokjemiske og strukturelle endringer involvert i cervixmodning. Cervixmodning innebærer en endring av livmorhalsen fra en rigid struktur til en myk, dilatert konfigurasjon som tillater passasje av fosteret gjennom fødselskanalen. Denne prosessen involverer aktivisering av enzymet kollagenase som bryter ned kollagen.

Lokal administrasjon av dinoproston til livmorhalsen resulterer i cervixmodning, som igjen induserer påfølgende hendelser som fullfører fødsel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

PGE₂ metaboliseres raskt, primært i vevet det syntetiseres. Substans som ikke inaktiveres lokalt, forsvinner raskt fra sirkulasjonen da det har en halveringstid normalt estimert til 1-3 minutter.

Det er ikke etablert noen korrelasjon mellom PGE₂-frisetting og plasmakonsentrasjon av metabolitten, PGE_m. Det relative bidraget av endogent og eksogent frisatt PGE₂ til plasmakonsentrasjonen av metabolitten PGE_m, er ikke klarlagt.

Reservoaret av 10 mg dinoproston opprettholder kontrollert og kontinuerlig frisetting. Frisettingshastigheten er ca. 0,3 mg per time over 24 timer hos kvinner uten vannavgang. Hos kvinner med tidlig vannavgang er frisettingen høyere og mer variabel. Propess avgir dinoproston til cervikalt vev kontinuerlig i en hastighet som tillater cervixmodningen å fortsette fram til den er fullstendig. Propess kan tas ut når legen avgjør at cervixmodningen er fullstendig eller fødsel har startet, slik at ytterligere dinoproston ikke behøves.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier har vist at dinoproston virker lokalt og raskt inaktiveres og dermed ikke har noen signifikant systemisk toksisitet.

Hydrogel og polyesterpolymerer er inerte forbindelser med god lokal tolerabilitet. Reproduksjonstoksitet, gentoksitet og karsinogenitet av polymerene er ikke undersøkt, men systemisk eksponering er ubetydelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kryssbundet makrogol (hydrogel)
Polyestertråd

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-10°C - -25°C). Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Opptining er ikke nødvendig før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert vaginalinnlegg er pakket i en foliepose av laminert aluminium/polyetylen, som er pakket i en eske.

Pakning inneholdende 5 vaginalinnlegg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Propess tas ut av fryseren like før innsetting.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-12045

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.08.2018

Dato for siste fornyelse: 01.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

17.03.2023