

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propess<sup>®</sup> 10 mg depotlääkevalmiste, emättimeen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin depotlääkevalmiste on valmistettu biologisesti hajoamattomasta polymeerilamellista, johon on imeytetty 10 mg dinoprostonia (prostaglandiini E<sub>2</sub>), 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 kypsyttyminen raskauden lopulla (37 täyden raskausviikon jälkeen).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### 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.

##### *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 lääkevalmisteen.

Polyesteriverkon toisella sivulla on aukko vain, jotta valmistaja voi asettaa Propess-

depotlääkevalmisteen verkkoon valmistuksen aikana. Valmistetta EI TULE KOSKAAN poistaa polyesteriverkosta.

Depotlääkevalmiste tulee asettaa korkealle emättimen takaosaan. Ainoastaan pieni määrä vesiliukoista liukastusainetta voidaan käyttää helpottamaan valmisteen 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 valmisteen poistamista.

Potilaan tulee olla makuulla 20–30 minuuttia valmisteen 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.

Valmisteen 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 vältetään kohdun hyperstimulaatioita.
2. Spontaani lapsivesikalvojen puhkeaminen tai kalvojen puhkaiseminen.
3. Jos esiintyy kohdun hyperstimulaation merkkejä tai hypertonisia 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 dinoprostonivalmistetta 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. joilla on sikiön pään ja äidin lantion epäsuhta
  - c. joilla on sikiön virhetarjonta
  - d. joilla epäillään tai on todettu sikiön ahdinkotila
  - e. joille on tehty kohdunkaulaleikkaus (esim. muu kuin biopsia ja kaavinta) tai joiden

kohdunkaula on repeytynyt

4. Kun lantionseudun alueella on hoitamaton infektio, 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 kohdun aktiivisuutta ja sikiön tilaa seurata säännöllisin väliajoin. Propessia tulee käyttää vain olosuhteissa, joissa sikiön ja kohdun jatkuva tarkkailu on mahdollista. Jos havaitaan merkkejä äidin tai sikiön komplikaatiosta tai jos haittavaikutuksia esiintyy, valmiste tulee poistaa emättimestä.

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

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

Lääkitys steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo, tulee lopettaa ennen dinoprostonin käyttöä.

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

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 repeämän riskin ja siihen liittyvien synnytyskomplikaatioiden vuoksi.

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.

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

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

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 dinoprostonin ja oksitosiinin 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.

#### 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 epänormaalin 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”.

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Yleiset (<math>\geq 1/100</math> - <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1000</math> - <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Veri ja imukudos			Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Hermosto		Päänsärky	
Sydän	Sikiön sydämen lyöntitiheyden häiriö <sup>1*</sup>		

Elinjärjestelmäluokitus	Yleiset ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Tunteaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
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 <sup>2*</sup> , epänormaalit kohdun supistukset <sup>4*</sup> , mekoniumi lapsivedessä	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto, istukan ennenaikainen irtoaminen, matalat Apgar-pisteet, synnytyksen pysähtyminen, korioamniitti, kohdun atonia	Lapsivesiembolia, sikiön ahdinkotila <sup>3*</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat		Ulkosynnyttimien ja emättimen kirvely	Sukuelinten turvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuumetauti	
Vammat ja myrkytykset			Kohdun repeämä

1\* "Sikiön sydämen löyntitiheyden 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\* "Epänormaaleina kohdun supistuksina" raportoitiin "kohdun hyperstimulaatio" ja "kohdun hypertonus".

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) on luonnollisesti elimistön useimmissa kudoksissa pieninä pitoisuuksina esiintyvä aine. Se vaikuttaa paikallisen hormonin tavoin.

Prostaglandiini E<sub>2</sub>: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 Farmakokineetiikka**

PGE<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub>:n vapautumisen ja sen metaboliitin PGE<sub>m</sub>:n pitoisuuden välillä plasmassa ei ole havaittu. Endogeenisesti ja eksogeenisesti vapautuneen PGE<sub>2</sub>:n suhteellista osuutta metaboliitti PGE<sub>m</sub>: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 puhjonneet. 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 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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**

29.5.2019

## **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 E<sub>2</sub>) fördelat över matrisen och frisätter ca 0,3 mg PGE<sub>2</sub> 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 polyesternetät.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### 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.

#### *Pediatrisk 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 polyesternetätets ena sida finns där enbart för att tillverkaren ska kunna innesluta vaginalinlägget i nätet under tillverkningen. Vaginalinlägget får ALDRIG avlägsnas från polyesternetätet.

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 uppstår med Propess så avtar de inte i frekvens eller intensitet så länge Propess finns på plats eftersom dinoprostons 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 uppstår 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 dinoprostons 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 administration 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. med cefalopelvin disproportion
  - c. med lägesanomalier
  - d. med misstanke om eller konstaterad fosterpåverkan
  - e. vilka tidigare genomgått omfattande operation (t ex annat än biopsier och cervixskrapning) eller har haft cervixruptur
4. vid pågående infektiös sjukdom i bäckenet såvida inte adekvat tidigare behandling satts in
5. vid överkänslighet mot dinoprostons 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 regelbundet. Propess får endast användas om det finns 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.

Erfarenhet av användning av Propess hos patienter med brutna 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 noggrant.

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

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

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

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.

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.

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

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.

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 iakttagas vid användandet av dinoproston och oxytocin. Omedelbart efter förlossningen ska tidiga tecken på begynnande DIC (t ex fibrinolyt) särskilt beaktas av läkaren.

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

#### **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	
Hjärtat	Störningar i fostrets hjärtfrekvens <sup>1*</sup>		
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Neonatala andnödsrelaterade tillstånd	
Magtarmkanalen			Buksmärta, illamående, kräkningar, diarré

Systemorganklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar		Neonatal hyperbilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Fosterpåverkan till följd av onormalt värkarbete <sup>2*</sup> , onormala uteruskontraktioner <sup>4*</sup> , mekonium i fostervattnet	Postpartumblödning, prematur placentaseparation, låga Apgarpoäng, avbrutet förlossningsarbete, korioamnit, uterusatoni	Fostervattenemboli, fetalt distressyndrom <sup>3*</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vulvovaginal brännande känsla	Genitalt ödem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Febril sjukdom	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer			Uterusruptur

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

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

3\* "Fetalt distressyndrom" rapporterades även som "fetalt acidosis", "patologiskt CTG", "onormal fetalt 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\* "Onormala uteruskontraktioner" rapporterades som "hyperstimulering av uterus" och "hyperton uterus".

#### 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](http://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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) är en naturligt förekommande förening som finns i låg koncentration i flertalet av kroppens vävnader. Den verkar som ett lokalt hormon.

Prostaglandin E<sub>2</sub> 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**

PGE<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub> och plasmakoncentrationen av dess metabolit, PGE<sub>m</sub>. Det relativa bidraget av endogent och exogent frisatt PGE<sub>2</sub> till plasmanivåerna av PGE<sub>m</sub> 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 dinoprostokällan 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 djupfrost tillstånd (-10 till -25 °C). Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Uptining 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**

29.5.2019