

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PROPESS 10 mg vaginalni dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En vaginalni dostavni sistem je sestavljen iz biološko nerazgradljivega polimernega dostavnega pripomočka, ki vsebuje 10 mg dinoprostona (prostaglandin E₂), razpršenega v matrici in sprošča približno 0,3 mg/uro dinoprostona v 24-urnem obdobju.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalni dostavni sistem

Zdravilo PROPESS je 0,8 mm tanek, ploščat, polprozoren polimerni vaginalni dostavni sistem pravokotne oblike (29 mm krat 9,5 mm) z zaobljenimi vogali, ki je vstavljen v tkani sistem iz poliestra, ki se uporablja za odstranitev vaginalnega dostavnega sistema.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sprožitev dozorevanja materničnega vratu pri bolnicah ob predvidenem roku poroda (od dopolnjenega 37. tedna gestacije naprej).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo PROPESS sme dajati samo usposobljeno zdravstveno osebje v bolnišnicah in klinikah s specializiranimi porodniškimi enotami, kjer imajo naprave za neprekinjeno spremljanje ploda in maternice.

Po vstavitvi je treba skrbno in redno spremljati aktivnost maternice in stanje ploda.

Odmerjanje

En vaginalni dostavni sistem se vstavi globoko v posteriorni vaginalni forniks.

Vaginalni dostavni sistem je treba po 24 urah odstraniti ne glede na to, ali je bila dosežena zrelost materničnega vratu.

V primeru naknadnega dajanja oksitocina je po odstranitvi vaginalnega dostavnega sistema priporočljivo počakati najmanj 30 minut. Priporočljivo je samo eno dajanje zdravila PROPESS.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila PROPESS pri nosečnicah, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo PROPESS je treba tik pred vstavitvijo vzeti iz zamrzovalnika. Odtajanje pred uporabo ni potrebno.

Na eni strani vrečice je oznaka, ki označuje mesto za odpiranje. Odprite ovojnino, tako da pretrgate folijo vzdolž oznake na vrhu vrečice. Pri odpiranju ne uporabljajte škarij ali drugih ostrih predmetov, ki bi lahko poškodovali sistem za odstranitev.

Vaginalni dostavni sistem vstavite globoko v posteriorni vaginalni forniks, po potrebi pa lahko za pomoč pri vstavljanju uporabite vodotopne lubrikante. Po vstavitvi vaginalnega dostavnega sistema lahko vrvico za odstranitev s škarjami prirežete na dolžino, ki zagotavlja, da je vrvica, ki sega iz nožnice, vedno dovolj dolga, da omogoča odstranitev. Konca vrvice nikakor ne smete potisniti v nožnico, saj lahko to oteži odstranitev vaginalnega dostavnega sistema.

Bolnica naj od 20 do 30 minut po vstavitvi ostane v ležečem položaju. Ker se dinoproston konstantno sprošča v obdobju 24 ur, je treba redno ter dovolj pogosto spremljati krčenje maternice in stanje ploda.

Odstranitev

Vaginalni dostavni sistem hitro in preprosto odstranite z nežnim potegom vrvice sistema za odstranitev. Če je ugotovljena zrelost materničnega vratu oz. zaradi katerih koli drugih, spodaj navedenih razlogov, je treba vaginalni dostavni sistem odstraniti in na ta način prekiniti sproščanje zdravila.

1. Začetek poroda. Za namen sprožitve poroda z zdravilom PROPESS se začetek poroda smatra kot prisotnost rednega, bolečega krčenja maternice, ki se ponavlja vsake 3 minute, ne glede na kakršne koli spremembe materničnega vratu. Upoštevati je treba dve pomembni dejstvi:
 - (i) Po vzpostavitvi rednega, bolečega krčenja maternice s pomočjo zdravila PROPESS se ti po pogostnosti ali intenzivnosti ne bodo zmanjšali, dokler bo zdravilo PROPESS ostalo *in situ*, saj se bo dinoproston še vedno sproščal v telo.
 - (ii) Pri bolnicah, zlasti tistih, ki so bile noseče večkrat, se lahko pojavijo redni, boleči popadki brez posebnih sprememb materničnega vratu. Maternični vrat se ne sme tanjšati in odpirati, dokler se ne vzpostavi krčenje maternice. Ko je vzpostavljeno redno boleče krčenje maternice z zdravilom PROPESS *in situ*, je treba vaginalni dostavni sistem odstraniti ne glede na stanje materničnega vratu, da se izognemo tveganjem zaradi prekomerne stimulacije maternice.
2. Spontano predrtje plodovih ovojev ali amniotomija.
3. Kakršen koli znak prekomerne stimulacije ali hipertoničnega krčenja maternice.
4. Če obstaja sum na fetalni distress.
5. Če se pri materi pojavljajo neželeni sistemski učinki dinoprostonu kot so slabost, bruhanje, hipotenzija ali tahikardija.
6. Najmanj 30 minut pred intravensko uporabo infuzije oksitocina, saj je tveganje prekomerne stimulacije večje, če vir dinoprostonu ni odstranjen pred začetkom dajanja oksitocina.

Odprtina na eni strani pripomočka za odstranitev je namenjena zgolj temu, da lahko proizvajalec med proizvodnjo v pripomoček za odstranitev vstavi vaginalni dostavni sistem. Vaginalnega dostavnega sistema NIKDAR ne odstranite iz pripomočka za odstranitev.

Ob odstranitvi iz nožnice bo vaginalni dostavni sistem nabrekli na približno 2 do 3-kratno prvotno velikost in bo upogljiv.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila PROPESS ni dovoljeno uporabljati ali puščati v telesu:

1. po pričetku poroda,
2. ob dajanju zdravil, ki spodbujajo krčenje maternice, in/ali drugih učinkovin za sprožitev poroda,
3. če je močno, dlje trajajoče krčenje maternice odsvetovano, na primer pri naslednjih bolnicah:
 - a. ki so v preteklosti imele večji kirurški poseg na maternici, npr. carski rez, miomektomijo ipd. (glejte poglavji 4.4 in 4.8),
 - b. s kefalopelvičnim nesorazmerjem (prevelika plodova glavica v primerjavi z medeničnim obročem),
 - c. z nepravilno vstavo (malprezentacijo) ploda,
 - d. če obstaja sum na fetalni distress ali dokaz za fetalni distress,
 - e. ki so v preteklosti imele večji kirurški poseg (razen biopsij in abrazije cervikalnega kanala) ali raztrganje materničnega vratu,
4. pri bolnicah z medenično vnetno boleznijo, razen, če je bilo uvedeno ustrezno predhodno zdravljenje,
5. pri preobčutljivosti na dinoproston ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

6. pri bolnicah s predležčo posteljico (*placenta praevia*) ali nepojasnjeno krvavitvijo iz nožnice v trenutni nosečnosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila PROPESS je treba skrbno oceniti stanje materničnega vratu. Po vstavitvi mora usposobljeno zdravstveno osebje skrbno in redno spremljati krčenje maternice in stanje ploda. Zdravilo PROPESS se lahko uporablja samo v bolnišnicah in klinikah s specializiranimi porodniškimi enotami, z opremo za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Če obstaja kakršen koli sum na zaplet v zvezi z zdravjem matere ali ploda ali se pojavijo neželeni učinki, je treba vaginalni dostavni sistem odstraniti iz nožnice.

V povezavi z uporabo zdravila PROPESS se poroča o rupturah maternice, predvsem pri bolnicah s kontraindikacijami (glejte poglavje 4.3). Zato se zdravilo PROPESS zaradi možnega tveganja za rupturo maternice in s tem povezanih zapletov v nosečnosti ne sme dati bolnicam, ki so imele v preteklosti porod s carskim rezom ali kirurški poseg na maternici.

Če je krčenje maternice dolgotrajno ali premočno, obstaja možnost hipertonusa ali rupture maternice, zato je treba vaginalni dostavni sistem nemudoma odstraniti.

Drugi odmerek zdravila PROPESS ni priporočljiv, ker učinkov drugega odmerka niso preučevali.

Zdravilo PROPESS je treba uporabljati previdno pri bolnicah z anamnezo hipertonusa maternice, glavkoma ali astme.

Izkušenj z uporabo zdravila PROPESS pri bolnicah s predrtjem plodovih ovojev je malo. Zdravilo PROPESS je treba pri teh bolnicah uporabljati previdno. Ker lahko na sproščanje dinoprostona vpliva prisotnost amnijske tekočine, je treba posebno pozornost nameniti krčenju maternice in stanju ploda.

Pri ženskah, starih 35 let ali več, ženskah z zapleti med nosečnostjo, kot so gestacijski diabetes, arterijska hipertenzija in hipotiroidizem, ter ženskah v gestacijski starosti nad 40 tednov obstaja večje poporodno tveganje za razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Ti dejavniki lahko dodatno zvišajo tveganje razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije pri ženskah z zdravili sproženim porodom (glejte poglavje 4.8). Uterotonična zdravila, kot je dinoproston, je zato treba pri teh bolnicah uporabljati previdno. V začetni fazi poporodnega obdobja mora zdravnik pozorno opazovati glede prvih znakov razvoja DIK (npr. fibrinoliza).

Zdravnik mora biti pozoren, da lahko kot pri drugih metodah indukcije poroda, uporaba dinoprostona povzroči nenamerno luščenje posteljice in posledično embolizacijo antigeneskega tkiva, ki v redkih okoliščinah povzroča nastanek anafilaktoidnega sindroma v nosečnosti (embolije z amnijsko tekočino).

Zdravilo PROPESS je treba uporabljati previdno v primeru večplodne nosečnosti. Študije v povezavi z večplodnimi nosečnostmi niso bile izvedene.

Zdravilo PROPESS je treba uporabljati previdno pri bolnicah, ki so imele že več kot tri uspešne donositve. Študije z bolnicami, ki so uspešno donosile več kot trikrat, niso bile izvedene.

Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z acetilsalicilno kislino, je treba pred dajanjem dinoprostona prekiniti.

Uporabe zdravila pri bolnicah z boleznimi, ki bi lahko vplivale na metabolizem ali izločanje dinoprostona, npr. boleznimi pljuč, jeter ali ledvic, niso posebej preučevali. Uporaba zdravila pri tovrstnih bolnicah ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom PROPESS niso izvedli.

Prostaglandini krepijo uterotonično delovanje zdravil, ki spodbujajo krčenje maternice. Zdravilo PROPESS se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki spodbujajo krčenje maternice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo PROPESS se v nosečnosti pred dopolnjenim 37. tednom gestacije ne sme uporabljati.

Dojenje

Študije, ki bi preučevale količino dinoprostona v kolostrumu ali materinem mleku pri uporabi zdravila PROPESS, niso bile izvedene.

Dinoproston se lahko izloča v kolostrum in materino mleko, vendar sta raven in trajanje izločanja po pričakovanjih zelo majhna in ne bi smela ovirati dojenja. Po uporabi zdravila PROPESS v kliničnih študijah niso opazili učinkov na dojene novorojence.

Plodnost

Podatek ni potreben.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila v s placebom in primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih preskušanjih učinkovitosti (N = 1116), so bili »motnja srčnega ritma ploda« (6,9 %), »nenormalno krčenje maternice« (6,2 %) in »nenormalni porod, ki prizadene plod« (2,6 %).

Spodnja preglednica prikazuje glavne neželene učinke, ki so razvrščeni glede na razred organskega sistema in pogostnost. Glavni neželeni učinki zdravila, ki so bili opaženi iz izkušenj v obdobju trženja, so navedeni z neznanu pogostnostjo.

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah, so predstavljeni glede na njihovo pojavnost; neželeni učinki, opaženi po pridobitvi dovoljenja za promet, so prikazani v stolpcu z neznanu pogostnostjo.

Razred organskega sistema	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			diseminirana intravaskularna koagulacija
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija preobčutljivost
Bolezni živčevja		glavobol	
Srčne bolezni	motnja srčnega ritma ploda ^{1*}		
Žilne bolezni		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		stanja, povezana z dihalno stisko novorojenca	

Bolezni prebavil			bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		neonatalna hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		pruritus	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	nenormalni porod, ki prizadene plod ^{2*} nenormalno krčenje maternice, tahisistola maternice, hiperstimulacija maternice, hipertonus maternice mekonij v amnijski tekočini	poporodne krvavitve prezgodnja ločitev posteljice nizek rezultat Apgar testa zastoj poroda vnetje plodovih ovojev atonija maternice	anafilaktoidni sindrom v nosečnosti fetalni distress ^{3*} smrt ploda, mrtvorojenost, smrt novorojenčka ^{4*}
Motnje reprodukcije in dojk		vulvovaginalni pekoč občutek	genitalni edem
Splošne težave in spremembe na mestu dajanja		febrilne motnje	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			ruptura maternice

1 »Motnja srčnega ritma ploda« se v kliničnih preskušanjih omenja kot »nepravilnosti srčnega ritma ploda«, »fetalna bradikardija«, »fetalna tahikardija«, »nepojasnjena odsotnost normalne variabilnosti«, »znižan srčni utrip ploda«, »znižan utrip srca ploda«, »zgodnje ali pozne deceleracije«, »variabilne deceleracije«, »podaljšane deceleracije«.*

2 »Nenormalni porod, ki prizadene plod« kot izraz za hiperstimulacijo se v kliničnih študijah omenja kot »tahisistola maternice« v kombinaciji z izrazi »pozne deceleracije«, »fetalna bradikardija« ali »podaljšane deceleracije«.*

3 »Fetalni distress« se omenja tudi kot »fetalna acidoza«, »patološki CTG«, »nepravilnosti srčnega ritma ploda«, »znotrajmaternična hipoksija« ali »asfiksija novorojenca«. Izraz sam je nespecifičen, ima nizko pozitivno napovedno vrednost in je pogosto povezan z dojenčkom, katerega stanje ob rojstvu je dobro.*

4 Po uporabi dinoprostona so poročali o fetalni smrti, mrtvorojenosti in smrti novorojenčkov, zlasti po pojavu resnih dogodkov, kot je ruptura maternice (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).*

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prekomeren odmerek ali preobčutljivost lahko povzroči prekomerno stimulacijo mišic maternice s fetalnim distresom ali brez njega. Ob pojavu fetalnega distresa je treba zdravilo PROPESS nemudoma odstraniti in ravnati skladno z lokalnim protokolom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujane krčenja maternice, prostaglandini, oznaka ATC: G02AD02

Prostaglandin E₂ (PGE₂) je naravna spojina, ki jo v majhnih koncentracijah najdemo v večini telesnih tkiv. Deluje kot lokalni hormon.

Prostaglandin E₂ igra pomembno vlogo v vrsti zapletenih biokemičnih in strukturnih sprememb, ki so povezane z zorenjem materničnega vratu. Zorenje materničnega vratu vključuje spremembe materničnega vratu, ki se mora iz toge strukture pretvoriti v mehko, razširjeno obliko, da omogoči prehajanje ploda skozi porodni kanal. Ta postopek vključuje aktiviranje encima kolagenaze, ki je odgovoren za razgradnjo kolagena.

Lokalno delovanje dinoprostona na maternični vrat povzroči zorenje materničnega vratu, ki nato sproži dogodke, ki predstavljajo del poroda.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

PGE₂ se hitro presnavlja pretežno v tkivu, kjer poteka sinteza. Če ni lokalne deaktivacije, se hitro izloči iz obtoka, razpolovni čas navadno znaša 1–3 minute.

Med sproščanjem PGE₂ in plazemskimi koncentracijami njegovega presnovka PGE_m ni bilo ugotovljene povezave. Relativnih prispevkov endogeno in eksogeno sproščenega PGE₂ na plazemske ravni presnovka PGE_m ni bilo mogoče določiti.

Vaginalni dostavni sistem z odmerkom 10 mg dinoprostona je namenjen ohranjanju nadzorovanega in neprekinjenega sproščanja. Hitrost sproščanja je približno 0,3 mg na uro v 24 urah pri ženskah z nepredrtimi plodovimi ovoji, medtem ko je sproščanje pri ženskah s prezgodnjim predrtjem plodovih ovojev večje in bolj spremenljivo. Zdravilo PROPESS sprošča dinoproston v tkivo materničnega vratu s stalno hitrostjo, ki omogoča zorenje materničnega vratu, dokler to ni zaključeno, pri čemer je mogoče odstraniti vir dinoprostona, kadar zdravnik odloči, da je zorenje materničnega vratu končano ali se je začel porod, pri čemer nadaljnji vnos dinoprostona ni več potreben.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije so pokazale, da je dinoproston lokalno delujoča učinkovina, ki se hitro deaktivira in zato nima pomembne sistemske toksičnosti.

Hidrogeli in poliestrski polimeri so inertne spojine, ki jih bolniki dobro lokalno prenašajo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, genotoksični ali kancerogeni učinki polimerov niso bili raziskani, vendar je sistemska izpostavljenost zanemarljiva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premreženi makrogol (hidrogel)
poliesterska preja

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku (-10 °C – -25 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Pred uporabo ni potrebno odtajevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En vaginalni dostavni sistem je pakiran v posamezno, zatesnjeno vrečico iz laminatnega dvojnega traku (iz aluminij/polietilena) v škatli.

Pakiranje vsebuje 5 vaginalnih dostavnih sistemov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo PROPESS je treba vzeti iz zamrzovalnika pred vstavitvijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET S PARALELNO UVOŽENIM ZDRAVILOM

Delecto Firmus d.o.o.
Kutnjački put 18
10 000 Zagreb
Hrvaška

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET S PARALELNO UVOŽENIM ZDRAVILOM

HPU/22/02908/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET S PARALELNO UVOŽENIM ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 6. 2022