

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

PROPESS<sup>®</sup>, 10 mg, vaginalni dostavni sistem

INN: dinoproston

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan vaginalni dostavni sistem sastoji se od sredstva za vaginalnu dostavu leka koje je napravljeno od biološki nerazgradljivog polimera i sadrži 10 mg dinoprostona (Prostaglandin E2) dispergovanog unutar matrice koji se oslobađa brzinom od oko 0,3 mg na čas tokom 24 časa.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Vaginalni dostavni sistem

Tanke, pljosnate, poluprovodne, polimerne pločice pravougaonog oblika sa zaobljenim uglovima unutar pletenog poliesterskog sistema za izvlačenje čiji je sastavni deo dugačka traka.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Iniciranje sazrevanja cerviksa kod pacijentkinja u porođajnom terminu (posle navršene 37. nedelje gestacije).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek PROPESS treba da primenjuju samo kvalifikovani zdravstveni radnici u bolnicama i klinikama koje imaju specijalizovane akušerske jedinice sa mogućnošću kontinuiranog praćenja ploda i uterusa. Nakon umetanja leka potrebno je pažljivo i redovno praćenje aktivnosti uterusa i stanja ploda.

#### Doziranje

Jedan vaginalni dostavni sistem umeće se visoko u posteriorni vaginalni forniks.

Vaginalni dostavni sistem treba ukloniti posle 24 sata bez obzira na to da li je sazrevanje cerviksa postignuto ili nije.

Preporučuje se da prođe najmanje 30 minuta pošto se pristupi primeni oksitocina po uklanjanju vaginalnog dostavnog sistema. Preporučuje se samo jedna aplikacija leka PROPESS.

#### *Pedijatijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka PROPESS kod trudnica mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema podataka na raspolaganju.

#### Način primene

## Primena

Lek PROPESS treba izvaditi iz zamrzivača neposredno pred inserciju. Pre upotrebe nije potrebno odmrzavati ga.

Sa jedne strane kesice od folije postoji isprekidana linija koja pokazuje kuda cepati. Otvoriti pakovanje duž te oznake za cepanje po vrhu kesice. Nemojte koristiti ni makaze, ni druge oštre predmete kojima bi se mogao oštetiti sistem za povlačenje. Ovaj vaginalni dostavni sistem treba umetnuti visoko u posteriorni vaginalni forniks koristeći samo malu količinu lubrikanta rastvorljivog u vodi da se olakša insercija. Pošto je vaginalni dostavni sistem postavljen na mesto, traka za povlačenje se može odseći makazama, ali uvek vodeći računa da dovoljna dužina ostane izvan vagine da se posle može izvaditi. Nikako se ne sme kraj trake ugurati u vaginu, jer to može da oteža vađenje.

Pacijentkinja treba da ostane u ležećem položaju 20 minuta do 30 minuta posle insercije. Budući da će se dinoprostonski oslobađati neprestano tokom naredna 24 sata, važno je u čestim i redovnim intervalima da se prate kontrakcije materice i stanje ploda.

## Uklanjanje

Vaginalni dostavni sistem se može ukloniti brzo i lako laganim povlačenjem trake za povlačenje. Kad se proceni da je sazrevanje cerviksa završeno, ili iz bilo kog drugog dole navedenog razloga neophodno je da se ukloni vaginalni dostavni sistem i tako prekine oslobađanje leka.

- 1) Početak porođaja. Za svrhe indukcije porođaja lekom PROPESS, početak porođaja se definiše kao prisustvo redovnih bolnih kontrakcija materice na svaka 3 minuta, nezavisno od promena na cerviksu. Dve važne stvari je potrebno znati:
  - i. Kada se uspostave redovne, bolne kontrakcije lekom PROPESS njihova jačina i njihov intenzitet se neće smanjiti sve dok lek PROPESS ostaje *in situ* budući da tako dinoprostonski nastavlja da se daje.
  - ii. Pacijentkinje, posebno višerotke, mogu da razviju redovne, bolne kontrakcije bez ikakvih vidljivih promena na grliću. Stanjivanje i dilatacija grlića se ne dešavaju sve dok se ne uspostavi aktivnost materice. Zbog toga, kada se uspostavi redovna, bolna aktivnost materice a lek PROPESS je još uvek *in situ*, ovaj vaginalni dostavni sistem treba izvaditi bez obzira na stanje grlića da se izbegne rizik od prekomerne stimulacije materice.
- 2) Spontana ruptura membrana ili amniotomija.
- 3) Svaki znak hiperstimulacije uterusa ili hipertoničnih kontrakcija uterusa.
- 4) Znak fetalnog distresa (fetus pati).
- 5) Dokaz o sistemskom neželjenom dejstvu dinoprostona na majku kao što je mučnina, povraćanje, hipotenzija ili tahikardija.
- 6) Najmanje 30 minuta pre započinjanja intravenske infuzije oksitocina, jer postoji mnogo veći rizik od hiperstimulacije ako se izvor dinoprostona ne ukloni pre primene oksitocina.

Otvor s jedne strane sistema za povlačenje (vađenje) postoji samo da omogući proizvođaču da vaginalni dostavni sistem uvuče u sistem za povlačenje (vađenje) tokom proizvodnje. Ovaj vaginalni dostavni sistem se NIKADA ne sme vaditi iz sistema da vađenje.

Kada se ovaj proizvod izvadi iz vagine, vaginalni dostavni sistem će biti nabubren i biti 2-3 puta veći nego što je bio na početku i biće savitljiv.

## 4.3. Kontraindikacije

Lek PROPESS se ne sme koristiti, niti ostavljati u vagini:

1. Ako je porođaj već započeo.
2. Ako se daju oksitocinski lek i/ili drugi lekovi za indukciju porođaja.
3. Ako snažne, produžene kontrakcije uterusa ne bi bile primerene, kao kod pacijentkinja:
  - a) koje su ranije podvrgnute većem hirurškom zahvatu na uterusu, npr. carski rez, miomektomija itd. (videti odeljke 4.4 i 4.8);
  - b) koje su ranije podvrgnute većem hirurškom zahvatu cerviksa uterusa (izuzimajući npr. cervikalnu biopsiju ili abraziju) ili kada postoji ruptura cerviksa uterusa;
  - c) kada je nesrazmeran odnos veličine glave i pelvisa;
  - d) kada je plod pogrešno postavljen;
  - e) kada se sumnja na to da plod pati, ili postoji dokaz o fetalnom distresu.
4. Kada postoji tekuća zapaljenska bolest u pelvisu, osim ukoliko ranije terapija nije već uvedena.
5. U slučaju preosetljivosti na dinoproston ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
6. Kada postoji placenta previa ili neobjašnjeno vaginalno krvarenje tokom trudnoće.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre upotrebe leka PROPESS neophodna je pažljiva procena cerviksa. Posle insercije kvalifikovani zdravstveni radnik mora pažljivo i redovno da prati aktivnost uterusa i stanje ploda. Lek PROPESS se sme koristiti isključivo u bolnicama i klinikama koje imaju specijalizovane akušerske jedinice sa mogućnošću kontinuiranog praćenja ploda i uterusa. Ukoliko postoji makar i sumnja da može doći do komplikacija po majku ili plod, ili ako dođe do neželjenih događaja, vaginalni dostavni sistem treba ukloniti iz vagine.

Slučajevi rupture uterusa zabeleženi i uz upotrebu leka PROPESS, uglavnom kod pacijentkinja sa kontraindikacijama (videti odeljak 4.3). Prema tome, lek PROPESS se ne sme davati pacijentkinjama sa anamnezom carskog reza, ili operacija na metrici ako se ima u vidu potencijalni rizik od rupture materice i povezanih akušerskih komplikacija.

Ako su kontrakcije materice produžene ili prekomerne, postoji mogućnost da dođe do hipertonusa materice ili do rupture, pa ovaj vaginalni dostavni sistem treba odmah izvaditi.

Druga doza leka PROPESS se ne preporučuje, budući da dejstvo druge doze nije ispitivano.

Lek PROPESS treba oprezno koristiti kod pacijentkinja sa anamnezom hipertonusa uterusa, glaukoma ili astme.

Iskustvo sa lekom PROPESS kod pacijentkinja kod kojih je došlo do rupture membrana je ograničeno. Prema tome, lek PROPESS kod tih pacijentkinja treba koristiti oprezno. Budući da oslobađanje dinoprostona iz uloška može da bude pod uticajem amnionske tečnosti, posebnu pažnju treba posvetiti aktivnosti materice i stanja ploda.

Smatra se da su žene starije od 35 godina, žene s komplikacijama u trudnoći, kao što su gestacijski dijabetes, arterijska hipertenzija i hipotiroidizam, kao i žene gestacijske starosti preko 40 nedelja izložene većem riziku od postporođajnog razvoja diseminovane intavaskularne koagulacije (engl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC). Ovi faktori mogu da dodatno povećaju rizik od diseminovane intavaskularne koagulacije kod žena s farmakološki indukovanim porođajem (videti odeljak 4.8). Prema tome, uterotonici kao što su dinoproston treba koristiti oprezno kod ovih žena. U periodu neposredno posle porođaja, lekar mora pažljivo da prati znake eventualne pojave DIC (npr. fibrinolize).

Kliničari moraju da znaju i budu na oprezu zbog toga što, kao i sa drugim metodama indukcije porođaja, upotreba dinoprostona može da ima za posledicu nehotično odlublivanje placente i posledičnu embolizaciju antigenog tkiva što u retkim situacijama može da dovede do anafilaktoidnog sindroma trudnoće (embolija amnionske tečnosti).

Lek PROPESS treba oprezno koristiti u slučajevima višeplođnih trudnoća. Nisu rađena nikakva ispitivanja na višeplođnim trudnoćama.

Lek PROPESS treba oprezno koristiti kada je žena već imala više od tri porođaja u terminu. Nisu rađena ispitivanja na ženama koje su imale više od tri porođaja u terminu.

Pre primene dinoprostona potrebno je obustaviti terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu.

Upotreba ovog leka kod pacijentkinja sa bolestima koje bi mogle da utiču na metabolizam ili izlučivanje dinoprostona, npr. oboljenja pluća, jetre ili bubrega, nije posebno ispitivana. Upotreba ovog leka se kod takvih pacijentkinja ne preporučuje.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa lekom PROPESS.

Prostaglandini pojačavaju uterotonično dejstvo oksitocinskih lekova. Prema tome, lek PROPESS se ne sme koristiti istovremeno sa drugim oksitocinskim lekovima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Lek PROPESS se ne sme koristiti u trudnoći pre kraja 37. nedelje gestacije.

##### Dojenje

Nisu sprovedena ispitivanja da se utvrdi količina dinoprostona u kolostrumu ili majčinom mleku po upotrebi leka PROPESS.

Dinoproston se možda izlučuje u kolostrumu i majčinom mleku, ali se očekuje da nivo i trajanje njegovog prisustva budu veoma ograničeni, i ne treba da spreči dojenje. Nisu zabeležena nikakva dejstva na odojčad u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom PROPESS.

##### Plodnost

Nije relevantno.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### *Sažetak bezbednosnog profila*

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek u kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebo ili aktivnim poredbenim lekom (N=1116) bile su „poremećaj pulsa ploda“ (6,9%), „abnormalne kontrakcije uterusa“ (6,2%) i „abnormalni trudovi koji utiču na plod“ (2,6%).

U tabeli prikazane su glavne neželjene reakcije na lek po klasama sistema organa i učestalosti. Dalje, neželjene reakcije na lek zabeležene posle stavljanja leka u promet prikazane su u koloni sa nepoznatom učestalošću.

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima prikazane su po incidenci; neželjene reakcije na lek zabeležene posle stavljanja leka u promet prikazane su u koloni sa nepoznatom učestalošću.

Klasa sistema organa	Česta ( $\geq 1/100$ do	Povremena ( $\geq 1/1000$	Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu
----------------------	-------------------------	---------------------------	---

	<1/10)	do <1/100)	raspoloživih podataka)
Poremećaji krvi i limfatičkog sistema			Diseminovana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaktička reakcija Preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	
Kardiološki poremećaji	Poremećaj pulsa ploda <sup>1*</sup>		
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Stanja povezana sa neonatalnim respiratornim distresom	
Gastrointestinalni poremećaji			Abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji		Hiperbilirubinemija novorođenčeta	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus	
Trudnoća, puerperijum, i perinatalna stanja	Abnormalni trudovi koji utiču na plod <sup>2*</sup>  Abnormalne kontrakcije materice, uterine tahisistole, hiperstimulacija uterusa, uterini hipertonus <sup>4*</sup>  Mekonijum u amnionskoj tečnosti	Postporođajna hemoragija  Prerano odlublivanje placente  Nizak Apgar skor  Zastoj porođaja  Horioamnionitis  Atonija materice	Anafilaktoidni sindrom trudnoće  Fetalni distres sindrom <sup>3*</sup>  Fetalna smrt, mrtvorodenost, smrt novorođenčeta <sup>4*</sup>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Osećaj pečenja u vulvovaginalnoj regiji	Edem genitalija
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene		Febrilni poremećaji	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Ruptura uterusa

1\* „Poremećaj pulsa ploda“ je u kliničkim studijama prijavljivao kao „abnormalnost pulsa ploda“, „fetalna bradikardija“, „fetalna tahikardija“, „neobjašnjeno odsustvo normalne varijabilnosti“, „usporeni puls ploda“, „usporavanje pulsa ploda“, „rano ili pozno usporavanje“, „promenljiva usporavanja“, „produžena usporavanja“.

2\* „Abnormalni trudovi koji utiču na plod“ kao izraz sindroma hiperstimulacije u kliničkim studijama prijavljivao je kao „uterine tahisistole“ u kombinaciji sa „poznom usporavanjem“, „fetalnom bradikardijom“, ili „produženim usporavanjem“.

3\* „Fetalni distress sindrom“ prijavljivao je i kao „fetalna acidoza“, „patološki CTG“, „abnormalnosti pulsa fetusa“, „intrauterina hipoksija“ ili „preteća asfiksija“. Sam izraz nije specifičan, ima malu pozitivnu prediktivnu vrednost, i često se povezuje s odojčecom koje je na rođenju u dobrom stanju.

4\* Fetalna smrt, mrtvorodenost, smrt novorođenčeta prijavljene nakon primene dinoprostona, posebno nakon pojave ozbiljnih događaja kao što je ruptura uterusa (videti delove 4.2, 4.3 i 4.4).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Predoziranje ili preosetljivost mogu da dovedu do hiperstimulacije uterinog mišića sa fetalnim distressom ili bez njega. Ako dođe do fetalnog distressa, lek PROPESS se mora odmah izvaditi, i dalje postupati po lokalnom protokolu.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali ginekološki lekovi; preparati za kontrakciju uterusa

**ATC šifra:** G02AD02

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) je jedinjenje koje nastaje prirodno i nalazi se u malim koncentracijama u većini telesnih tkiva. Deluje kao lokalni hormon.

Prostaglandin E<sub>2</sub> ima važnu ulogu u složenom skupu biohemijskih i strukturnih promena uključenih u sazrevanje cerviksa. Sazrevanje cerviksa uključuje transformaciju cerviksa uterusa koji se mora transformisati iz krute strukture u meku, dilatiranu konfiguraciju da bi omogućila prolazak ploda kroz porođajni kanal. Ovaj proces uključuje aktivaciju enzima kolagenaze koji je odgovoran za razgradnju kolagena.

Lokalna primena dinoprostona u cerviks dovodi do sazrevanja cerviksa što onda indukuje naredne događaje kojima se okončava porođaj.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

PGE<sub>2</sub> se brzo metaboliše prvenstveno u tkivu u kome je sintetisan. Sve što izbegne lokalnu inaktivaciju brzo se eliminiše iz cirkulacije sa poluvremenom eliminacije koje se procenjuje na 1-3 minuta. Nije utvrđena nikakva korelacija između oslobađanja PGE<sub>2</sub> i koncentracije njegovog metabolita, PGE<sub>m</sub>, u plazmi. Relativni doprinosi endogeno i egzogeno oslobođenog PGE<sub>2</sub> vrednostima metabolita PGE<sub>m</sub> u plazmi nisu se mogli odrediti.

Rezervoar sa 10 mg dinoprostona služi da bi se održalo i kontrolisalo konstantno oslobađanje. Stopa oslobađanja je približno 0,3 mg na sat tokom 24 sata kod žena sa intaktnim membranama, dok je oslobađanje veće i varijabilnije od žena kod kojih je ranije došlo do pucanja membrana. Lek PROPESS kontinuirano oslobađa dinoproston u cervikalno tkivo, brzinom koja omogućava sazrevanje cerviksa do kraja, a moguće je da se izvor dinoprostona izvadi onog trenutka kada kliničar odluči da je sazrevanje cerviksa završeno, ili da je porođaj započeo, kada dinoproston više nije potreban.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja su pokazala da je dinoproston supstanca koja deluje lokalno, i brzo se inaktivira, pa stoga nema značajnije sistemske toksičnosti.

Hidrogel i poliesterski polimeri su inertna jedinjenja koja se lokalno dobro podnose. Reproductivna toksičnost, genotoksičnost ili karcinogena dejstva ovih polimera nisu ispitivana, ali je sistemsko izlaganje zanemarljivo.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Pomoćne supstance:

Unakrsno vezani polietilenglikol (hidrogel polimer) koji se sastoji od:

- makrogol 8000 (PEG 8000)
- 1,2,6-heksantriol
- dicikloheksil metan-4,4'-diizocijanat
- gvožđe-(III)-hlorid,

Teksturni poliesterski konac.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije relevantno.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od -25°C do -10°C (u zamrzivaču) u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Pre upotrebe nije potrebno odmrzavati.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je vaginalni dostavni sistem sa sistemom za izvlačenje/uklanjanje vaginalnog uloška od poliestera u vidu mrežice se pakuje u kesicu od aluminijum/polietilenske laminatne folije. Spoljašnje pakovanje je kartonska složiva kutija u kojoj se nalazi 5 vaginalnih dostavnih sistema i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek PROPESS treba izvaditi iz zamrzivača neposredno pre insercije. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

FERRING PHARMACEUTICALS D.O.O. BEOGRAD-STARI GRAD, Beograd, Gospodar Jevremova 47

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04815-18-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 04.04.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2023.