

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (Fachinformation)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROPESS 10 mg vaginales Freisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes vaginale Freisetzungssystem besteht aus einem biologisch nicht abbaubaren polymeren Wirkstoff-Freisetzungssystem, in dem 10 mg Dinoproston (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten sind und welches über die Dauer von 24 Stunden ca. 0,3mg Dinoprostone pro Stunde freisetzt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginales Freisetzungssystem (Vaginalinsert)

PROPESS ist ein 0,8 mm dünnes, flaches, semi-transparentes vaginales Freisetzungssystem aus einem Polymer-Kunststoff in rechteckiger Form (29 mm mal 9,5 mm) mit abgerundeten Ecken. Es ist versehen mit einem festen Rückholband aus Polyester.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PROPESS ist indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

PROPESS darf nur durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal in Spitälern und Kliniken mit spezialisierten Geburtshilfestationen mit Einrichtungen für die kontinuierliche Überwachung des Fetus und des Uterus angewendet werden.

Nach dem Einsetzen müssen die Aktivität des Uterus und der Zustand des Fetus sorgfältig und regelmäßig überwacht werden.

Dosierung

Ein vaginales Freisetzungssystem wird tief in das hintere Scheidengewölbe eingeführt.

Das Vaginalinsert muss nach 24 Stunden entfernt werden, auch wenn keine Zervixreifung erreicht wurde.

Wenn nach Entfernung des vaginalen Freisetzungssystems Oxytocin angewendet werden soll, wird eine Wartezeit von mindestens 30 Minuten empfohlen. Es ist nur eine Anwendung von PROPESS empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PROPESS bei schwangeren Frauen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anwendung:

PROPESS sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Tiefkühlschrank genommen werden. Das Auftauen vor der Anwendung ist nicht erforderlich.

Auf einer Seite des Aluminiumbeutels befindet sich eine Markierung zum Aufreißen der Verpackung. Öffnen Sie die Verpackung an der Markierung entlang der Oberseite des Beutels. Verwenden Sie dafür keine Schere oder andere scharfe Gegenstände, die die Rückholvorrichtung beschädigen könnten.

Das vaginale Freisetzungssystem wird unter Verwendung einer geringen Menge eines wasserlöslichen Gleitmittels tief in das hintere Scheidengewölbe eingeführt. Nach dem Einführen des vaginalen Freisetzungssystems kann das Rückholband mit einer Schere gekürzt werden, wobei sichergestellt sein muss, dass sich genügend Band außerhalb der Vagina befindet, um eine Entfernung des vaginalen Freisetzungssystems zu ermöglichen. Das Ende des Rückholbandes soll nicht in die Vagina gelangen, da dies das Entfernen erschweren würde.

Die Patientin sollte nach dem Einführen von PROPESS 20 bis 30 Minuten liegen bleiben. Da Dinoproston kontinuierlich über 24 Stunden freigesetzt wird, ist es wichtig, dass eine häufige regelmäßige Überwachung der Uteruskontraktionen und des fetalen Zustandes stattfindet.

Entfernung:

Das Vaginalinsert kann einfach und schnell durch behutsamen Zug am Rückholband entfernt werden.

Es ist notwendig, das vaginale Freisetzungssystem zu entfernen, um die Behandlung bei ausreichender Zervixreifung oder bei Vorliegen einer der nachfolgend angegebenen Gründe zu beenden.

1. Einsetzen der Wehen.
Für den Fall, dass mit PROPESS eine Wehenauslösung bezweckt wird, ist der Wehenbeginn folgendermaßen definiert: Auftreten von regelmäßigen schmerzhaften Uteruskontraktionen alle 3 Minuten unabhängig von zervikalen Veränderungen.
Zwei wichtige Punkte sind dabei zu beachten:
 - Sobald durch PROPESS regelmäßige schmerzhafte Kontraktionen ausgelöst worden sind, werden diese hinsichtlich Frequenz oder Intensität nicht reduziert, solange PROPESS in situ belassen und somit weiter Dinoproston zugeführt wird.
 - Bei Patientinnen, insbesondere denen mit mehreren früheren Schwangerschaften, können regelmäßige schmerzhafte Kontraktionen ohne sichtbare zervikale Veränderung auftreten. Erweichung und Dilatation der Zervix können in der Regel nicht vor Einsetzen der Uterusaktivität auftreten. Deswegen soll, um das Risiko einer uterinen Hyperstimulation zu vermeiden, das Präparat unabhängig vom zervikalen Befund entfernt werden, wenn regelmäßige Uteruskontraktionen unter PROPESS auftreten.
2. Spontaner Blasensprung oder Amniotomie.
3. Bei Verdacht auf uterine Überstimulation oder hypertone Uteruskontraktionen.
4. Verdacht auf Vorliegen einer „*fetal distress*“-Situation.
5. Auftreten von systemischen Dinoproston Nebenwirkungen bei der Patientin wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie oder Tachykardie.
6. Mindestens 30 min vor Beginn einer intravenösen Infusion von Oxytocin, da das Risiko der Hyperstimulation steigt, wenn das Dinoproston-Vaginalinsert vor der Oxytocin-Gabe nicht entfernt wird.

Die Öffnung an einer Seite der Rückholvorrichtung dient lediglich der Einbettung des vaginalen Freisetzungssystems in das Rückholband während der Herstellung. Das vaginale Freisetzungssystem darf in keinem Fall aus der Rückholvorrichtung genommen werden.

Nach Entfernen aus der Vagina ist das vaginale Freisetzungssystem auf das 2-3fache seiner ursprünglichen Größe aufgequollen und formbar.

4.3 Gegenanzeigen

PROPESS darf in den folgenden Fällen nicht angewendet oder die Anwendung muss abgebrochen werden:

1. Bei Einsetzen der Wehen.
2. Wenn Oxytocin und/oder andere Wehen-induzierende Wirkstoffe gegeben werden.
3. Wenn starke längere Uteruskontraktionen nicht erwünscht sind, etwa bei Patientinnen:
 - a. mit früheren größeren Gebärmutteroperationen, z.B. Kaiserschnitt, Myomektomie, etc. (siehe 4.4 und 4.8)
 - b. mit früheren großen Operationen der Zervix (ausgenommen beispielsweise Biopsien und Gebärmutterausschabung) oder Rupturen an der Zervix.
 - c. mit Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin
 - d. mit Lageanomalien des Kindes
 - e. mit Verdacht oder Nachweis auf „*fetal distress*“
4. Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde.
5. Bei Überempfindlichkeit gegen Dinoproston oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
6. Bei Placenta praevia oder genitalen Blutungen ungeklärter Ursache während der vorliegenden Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Anwendung von PROPESS muss eine sorgfältige Untersuchung der Zervix stattfinden. Nach dem Einführen müssen Uterusaktivität und Zustand des Fetus sorgfältig und regelmäßig durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal überwacht werden. PROPESS darf nur in Spitälern und Kliniken mit spezialisierten Geburtshilfestationen mit Einrichtungen für die kontinuierliche Überwachung des Fetus und des Uterus angewendet werden. Falls ein Verdacht auf eine Komplikation bei der Mutter oder dem Fetus besteht oder eine Nebenwirkung auftritt, muss das vaginale Freisetzungssystem aus der Vagina entfernt werden.

Bei der Behandlung mit PROPESS wurden Uterusrupturen beobachtet, hauptsächlich bei Patientinnen bei denen die Anwendung kontraindiziert war (siehe 4.3). Daher darf PROPESS bei Patientinnen, die bereits einen Kaiserschnitt oder Uterusoperationen hatten, nicht angewendet werden, da das Risiko einer Uterusruptur und damit verbundenen Komplikationen bei der Geburt besteht.

Bei Auftreten von länger andauernden oder stärkeren uterinen Kontraktionen soll wegen der Möglichkeit einer uterinen Hypertonie oder einer Ruptur das vaginale Freisetzungssystem sofort entfernt werden.

Eine Wiederholung der Behandlung mit einer zweiten PROPESS Dosis wird nicht empfohlen, da die Auswirkungen einer zweiten Dosis nicht untersucht wurden.

Bei Patientinnen mit bekannter uteriner Hypertonie, Glaukom oder Asthma darf PROPESS nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die Erfahrungen mit PROPESS bei Patientinnen mit Blasensprung sind begrenzt. Daher muss PROPESS bei diesen Patientinnen mit Vorsicht eingesetzt werden. Da die Freisetzung von Dinoproston aus dem Vaginalinsert in Gegenwart von Amnionflüssigkeit beeinflusst werden kann, muss besonders auf die Uterusaktivität und den Zustand des Feten geachtet werden.

Frauen, die 35 Jahre oder älter sind, Frauen mit Komplikationen während der Schwangerschaft, wie z.B. Schwangerschaftsdiabetes, arterielle Hypertonie und Hypothyreose, und Frauen mit Gestationsalter von mehr als 40 Wochen haben ein erhöhtes post partum-Risiko, eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zu entwickeln. Bei medikamentöser Einleitung der Wehen erhöhen dieselben Faktoren zusätzlich das Risiko (siehe 4.8). Deshalb sollte Dinoproston bei diesen Frauen mit Vorsicht angewendet werden. Der behandelnde Arzt sollte in der unmittelbaren postpartalen Phase besonders auf frühe Anzeichen einer sich entwickelnden DIC (z.B. Fibrinolyse) achten.

Der behandelnde Arzt sollte - wie bei anderen Methoden zur Geburtseinleitung - darauf bedacht sein, dass die Anwendung von Dinoproston eine unbeabsichtigte Plazentalösung und nachfolgende

Embolisation des antigenen Gewebes nach sich ziehen kann, die in seltenen Fällen zu einem anaphylaktischen Schwangerschaftssyndrom (Fruchtwasserembolie) führt.

PROPESS sollte bei Mehrlingsschwangerschaften mit Vorsicht angewendet werden. Bei Mehrlingsschwangerschaften wurden keine Studien durchgeführt.

PROPESS sollte bei Frauen mit mehr als drei termingerechten Entbindungen mit Vorsicht angewendet werden. Es wurden bei Frauen mit mehr als drei termingerechten Entbindungen keine Studien durchgeführt.

Vor der Anwendung von Dinoproston sollte eine Therapie mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, beendet werden.

Der Einsatz von PROPESS wurde bei Patientinnen mit Krankheiten, die den Metabolismus oder die Exkretion von Dinoproston beeinflussen könnten, z.B. Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankungen, nicht gezielt untersucht. Daher wird der Einsatz von PROPESS bei diesen Patientinnen nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen spezifisch mit PROPESS durchgeführt.

Prostaglandine potenzieren den uterotonen Effekt von wehenfördernden Arzneimitteln. Daher darf PROPESS nicht gleichzeitig mit wehenfördernden Arzneimitteln verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

PROPESS darf in der Schwangerschaft nicht vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche angewendet werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Menge von Dinoproston im Kolostrum oder der Muttermilch nach der Anwendung von PROPESS durchgeführt.

Es wird angenommen, dass nur sehr geringe Mengen Dinoproston für kurze Zeit in das Kolostrum und die Muttermilch übergehen. Deshalb sollte das Stillen nicht ausgeschlossen sein. In klinischen Studien mit PROPESS wurden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen beobachtet.

Fertilität

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die am häufigsten in placebokontrollierten klinischen Studien und klinischen Wirksamkeitsstudien mit wirksamer Vergleichsmedikation berichteten Nebenwirkungen (n=1116) waren Veränderung der fetalen Herzfrequenz (6,9%), abnorme Uteruskontraktionen (6,2%) und abnorme Wehentätigkeit mit Auswirkungen auf den Fetus (2,6%).

Die untenstehende Tabelle listet die wesentlichen Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit auf. Darüber hinaus sind Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, in der Spalte „nicht bekannt“ erwähnt.

In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt. Nebenwirkungen, die nach der Zulassung beobachtet wurden, sind in der Spalte „nicht bekannt“ erwähnt.

| Systemorganklasse | Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen | |
| Herzkrankungen | Veränderung der fetalen Herzfrequenz ^{1*} | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | | Zustände in Verbindung mit Atemnot beim Neugeborenen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Pruritus | |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | abnorme Wehentätigkeit mit Auswirkungen auf den Fetus ^{2*} abnorme Uteruskontraktionen, Uterustachysystole, Uterushyperstimulation, Uterushypertonie ^{4*} Mekonium im Fruchtwasser | postpartale Blutung, vorzeitige Plazentaablösung, niedriger Apgar Wehenstop Chorioamnionitis Uterusatonie | anaphylaktisches Schwangerschaftssyndrom (Amnioninfusionssyndrom) <i>Fetal distress</i> -Syndrom ^{3*} Fetaltod, Totgeburt, neonataler Tod ^{4*} |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | vulvovaginales Brennen | Ödeme im Genitalbereich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | fiebrige Erkrankungen | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Uterusruptur |

1* Veränderungen der fetalen Herzfrequenz wurden in klinischen Studien als abnorme fetale Herzfrequenz, fetale Bradykardie, fetale Tachykardie, Fehlen der normalen Variabilität aus ungeklärter Ursache, verminderte fetale Herzfrequenz, verlangsamte fetale Herzfrequenz, frühe, späte oder variable Dezelerationen sowie verlängerte Dezelerationen berichtet.

2* Abnorme Wehentätigkeit mit Auswirkungen auf den Fetus als Ausdruck eines Hyperstimulationssyndroms wurde in klinischen Studien als uterine Tachysystole in Verbindung mit späten Dezelerationen, fetaler Bradykardie oder verlängerten Dezelerationen berichtet.

3* *Fetal distress*-Syndrom wurde auch als fetale Azidose, pathologisches CTG, abnorme fetale Herzfrequenz, intrauterine Hypoxie oder bedrohliche Asphyxie berichtet. Der Begriff selber ist unspezifisch, hat einen geringen positiven prädiktiven Wert und wird häufig in Verbindung gebracht mit Kindern, die bei der Geburt in guter Verfassung sind.

4* Fetaltod, Totgeburt und neonataler Tod wurden nach der Anwendung von Dinoproston, speziell nach dem Auftreten von schwerwiegenden Ereignissen wie Uterusrupturen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4), gemeldet

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Überdosierung oder Überempfindlichkeit können zur Überstimulation des Uterus mit oder ohne „*fetal distress*“ führen. Falls „*fetal distress*“ auftritt, sollte das vaginale Freisetzungssystem sofort entfernt und die Patientin nach dem jeweiligen Krankenhausprotokoll weiterbehandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wehenfördernde Mittel, Prostaglandine

ATC-Code: G02AD02

Prostaglandin E₂ (Dinoproston) ist eine natürlich vorkommende Substanz, die in niedrigen Konzentrationen in fast allen Geweben des Körpers vorkommt. Es wirkt als lokales Hormon.

Prostaglandin E₂ spielt eine wichtige Rolle im komplexen Ablauf der biochemischen und strukturellen Veränderungen bei der Zervixreifung. Mit der Reifung geht eine Umwandlung der Zervix einher. Diese geht von einem steifen in einen lockeren, dilatierten Zustand, um die Passage des Feten durch den Geburtskanal zu ermöglichen. Dieser Prozess geht mit einer Aktivierung des Enzyms Kollagenase einher, welches für den Abbau von Kollagen verantwortlich ist.

Die lokale Anwendung von Dinoproston an der Zervix führt zu deren Reifung, wodurch nachfolgend Wehen ausgelöst werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dinoproston wird rasch metabolisiert und zwar primär am Ort der Synthese. Der Anteil, welcher nicht der lokalen Metabolisierung unterliegt, wird schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Die Halbwertszeit liegt bei 1 - 3 Minuten.

Eine Korrelation zwischen der Dinoproston-Freisetzung und der Plasma-Konzentration seines Metaboliten, PGE_m, konnte nicht festgestellt werden. Auch ist der relative Anteil von endogenem oder exogenem Dinoproston am Plasmaspiegel des Metaboliten PGE_m nicht bekannt.

Das Reservoir von 10 mg Dinoproston dient dazu, eine kontrollierte und konstante Freisetzung zu gewährleisten. Die Freisetzungsrates liegt bei ca. 0,3 mg pro Stunde über 24 Stunden bei Frauen mit intakter Fruchtblase, während die Freisetzung bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung höher und variabler ist. PROPESS setzt Dinoproston kontinuierlich in das Zervixgewebe mit einer Rate frei, die die vollständige Zervixreifung ermöglicht. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, das Vaginalinsert zu entfernen, wenn der Arzt entscheidet, dass die Zervixreifung abgeschlossen ist, oder die Wehen eingesetzt haben und keine weitere Dinoproston-Zufuhr erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Dinoproston eine lokal wirksame Substanz ist, die schnell inaktiviert wird und daher keine wesentliche systemische Toxizität besitzt.

Die Hydrogel- und Polyesterpolymere sind inerte Verbindungen mit guter lokaler Verträglichkeit.

Reproduktionstoxizität, genotoxische oder karzinogene Wirkungen der Polymere wurden nicht untersucht, aber die systemische Exposition ist vernachlässigbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol (Hydrogel)
Polyestergarn

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern (-10 bis -25°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Auftauen vor der Anwendung ist nicht erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes vaginale Freisetzungssystem ist einzeln in einem Beutel aus Aluminium-Verbundfolie (Aluminium/Polyethylen) versiegelt und in einem Karton verpackt.

Packung enthält 5 vaginale Freisetzungssysteme.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

PROPESS sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Tiefkühlschrank genommen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H
1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22193

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. November 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.