

FERRING

ARZNEIMITTEL

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes vaginale Freisetzungssystem besteht aus einem biologisch nicht abbaubaren polymeren Freisetzungssystem, in dem 10 mg Dinoprost (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten sind.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginales Freisetzungssystem (Vaginalinsert)

PROPESS ist ein dünnes, flaches, halb-opakes Vaginalinsert aus einem Polymer-Kunststoff in rechteckiger Form 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 38. Schwangerschaftswoche).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Ein Vaginalinsert wird tief in das hintere Scheidengewölbe eingeführt.

Falls eine ausreichende Zervixreifung innerhalb von 24 Stunden nicht erreicht wird, sollte das Vaginalinsert entfernt werden.

Wenn nach Entfernung des Vaginalinserts Oxytocin angewendet werden soll, wird eine Wartezeit von mindestens 30 Minuten empfohlen.

Art der Anwendung**Anwendung:**

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

Das Vaginalinsert wird unter Verwendung einer geringen Menge eines wasserlöslichen Gleitmittels tief in das hintere Scheidengewölbe eingeführt. Nach dem Einführen des Vaginalinserts kann das Rückholband mit einer Schere gekürzt werden, wobei sichergestellt sein muss, dass sich genügend Band außerhalb der Vagina befindet, um eine Entfernung des Vaginalinserts 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 Dinoprost 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 Vaginalinsert 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 Dinoprost 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 Amnionomie.
3. Bei Verdacht auf uterine Überstimulation oder hypertone Uteruskontraktionen.
4. Verdacht auf Vorliegen einer „fetal distress“-Situation.
5. Auftreten von systemischen Dinoprost Nebenwirkungen bei der Patientin wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie oder Tachykardie.
6. Mindestens 30 min vor Beginn einer intravenösen Infusion von Oxytocin.

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

Nach Entfernen aus der Vagina ist das Vaginalinsert 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 wehenfördernde Arzneimittel 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 Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin
 - c. mit Lageanomalien des Kindes

- d. mit Verdacht oder Nachweis auf fetal distress
- e. mit mehr als drei termingerechten Entbindungen
- f. mit früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix.

4. Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde.
5. Bei Überempfindlichkeit gegen Dinoprost 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 regelmäßig überwacht werden. PROPESS darf nur angewendet werden, wenn die Möglichkeit zu einer kontinuierlichen Überwachung des Fetus und des Uterus vorhanden ist. Falls ein Verdacht auf eine Komplikation bei der Mutter oder dem Fetus besteht oder eine Nebenwirkung auftritt, muss das Vaginalinsert aus der Vagina entfernt 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 Dinoprost aus dem Vaginalinsert in Gegenwart von Amnionflüssigkeit beeinflusst werden kann, muss besonders auf die Uterusaktivität und den Zustand des Feten geachtet werden.

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

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

Bei Auftreten von länger andauernden oder stärkeren uterinen Kontraktionen soll wegen der Möglichkeit einer uterinen Hypertonie oder einer Ruptur das Vaginalinsert sofort 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.

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

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

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem

FERRING

ARZNEIMITTEL

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.

Frauen, die 35 Jahre oder älter sind, Frauen mit Komplikationen während der Schwangerschaft, wie z.B. Schwangerschaftsdiabetes, arterielle Hypertonie und Hypothyreose, und Frauen über die 40. Schwangerschaftswoche hinaus haben ein erhöhtes post partum-Risiko einer sich entwickelnden disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Hierdurch kann das Risiko einer disseminierten intravasalen Gerinnung bei Frauen mit medikamentös eingeleiteten Wehen zusätzlich erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Dinoproston und Oxytocin bei diesen Frauen mit Vorsicht angewendet werden. In der unmittelbaren post partum-Phase sollte der behandelnde Arzt auf Anzeichen einer sich entwickelnden DIC (z.B. Fibrinolyse) achten.

Wie bei anderen Methoden zur Geburtseinleitung, sollte der behandelnde Arzt in Betracht ziehen, dass die Anwendung von Dinoproston zu unbeabsichtigter Schädigung und anschließender Embolisierung von antigenem Gewebe führen kann, so dass sich in seltenen Fällen ein Anaphylaktisches Schwangerschaftssyndrom (Amnioninfusionssyndrom) entwickeln kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

PROPESS ist bei schwangeren Patientinnen ab der 38. Schwangerschaftswoche zur Einleitung der Zervixreifung nur einsetzbar, wenn eine Wehenauslösung erwünscht ist.

PROPESS ist nicht indiziert für die Anwendung in frühen oder anderen Phasen der Schwangerschaft oder während der Stillzeit.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Gelegentlich treten Nebenwirkungen auf, wie sie üblicherweise bei intravaginaler Anwendung von Dinoproston beobachtet werden.

CTG-Veränderungen und unspezifischer *fetal distress* wurden während und nach der Anwendung von intravaginalem Dinoproston beobachtet. Ferner ist erhöhte Uterusaktivität mit hypertonen Kontraktionen mit und ohne *fetal distress* aufgetreten.

Häufigkeit	Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung
Häufig (> 1/100, < 1/10)	Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Abnormale den Fetus beeinflussende Wehen Herzrhythmusstörungen des Feten <i>Fetal distress</i> -Syndrom Uterine Hypertonie
Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Disseminierte intravasale Gerinnung Uterusruptur
Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle	Erkrankungen des Immunsystems Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Anaphylaktische Reaktion Ödeme im Genitalbereich
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Anaphylaktisches Schwangerschaftssyndrom (Amnioninfusionssyndrom)

Falls Dinoproston vor der Oxytocin-Gabe nicht abgesetzt wird, steigt das Risiko der Überstimulation, da Prostaglandine eine Potenzierung der uterotonen Wirkung von wehenfördernden Arzneimitteln bewirken.

Siehe Tabelle

In der Hauptstudie zur Wirksamkeit von PROPESS wurde bei 5 (4,9%) von 102 Patientinnen eine Hyperstimulation beobachtet. Bei 3 Patientinnen wurde *fetal distress* festgestellt. Von den fünf Fällen ging die Hypertonie des Uterus nach Entfernung des Vaginalinsets in vier Fällen zurück.

In Anwendungsbeobachtungen wurden bei der Behandlung mit PROPESS selten Uterusrupturen beobachtet (siehe 4.3. und 4.4.).

Ein erhöhtes post partum-Risiko einer disseminierten intravasalen Gerinnung wurde bei Patientinnen beobachtet, deren Wehen entweder mit Dinoproston oder Oxytocin eingeleitet wurden (siehe Abschnitt 4.4.).

Von Dinoproston ist bekannt, dass es den Ductus arteriosus botalli in der Schwangerschaft offenhält. Nach der Anwendung von PROPESS sind keine „blue babies“ in der Neonatalphase beschrieben worden.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung oder Überempfindlichkeit können zur Überstimulation des Uterus oder zu „*fetal distress*“ führen. In diesen Fällen sollte das Vaginalinsert 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 deutliche Relaxation der glatten Muskelfasern 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.

FERRING

ARZNEIMITTEL

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem

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

Das Reservoir von 10 mg Dinoprostion 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 Blase, während die Freisetzung bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung höher und variabler ist. PROPESS setzt Dinoprostion kontinuierlich in das Zervixgewebe mit einer Rate frei, die die vollständige Zervixreifung ermöglicht. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, das Insert zu entfernen, wenn der Arzt entscheidet, dass die Zervixreifung abgeschlossen ist, oder die Wehen eingesetzt haben und keine weitere Dinoprostion-Zufuhr erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Dinoprostion 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, gentoxische oder karzinogene Wirkungen der Polymere wurden nicht untersucht, aber die systemische Exposition ist vernachlässigbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydrogelpolymer
bestehend aus:
Macrogol 8000
4,4'-Methylenbis(cyclohexyldiisocyanat)
Hexan-1,2,6-triol
Polyestergarn

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PROPESS Vaginalinserts sind in einzelnen, versiegelten Aluminium/Polyethylenlaminat-Beuteln verpackt und stehen als Packung mit 5 Vaginalinserts zur Verfügung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Nach Entfernung ist das gesamte Produkt als klinischer Abfall zu vernichten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

Mitvertreiber

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: (0431) 5852-0
Fax.: (0431) 5852-74

8. ZULASSUNGSNUMMER

50120.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2.2.2001/ 13.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2015 a

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse:
info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt