

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 Dinoproston (Prostaglandin E₂) dispers in der Matrix enthalten sind, und setzt über einen Zeitraum von 24 Stunden ca. 0,3 mg Dinoproston pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginales Freisetzungssystem (Vaginalinsert)
 PROPESS ist ein 0,8 mm dünnes, flaches, semi-transparentes Vaginalinsert aus einem Polymer-Kunststoff in rechteckiger Form (29 mm × 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 ist nur von geschultem Personal in Krankenhäusern und Kliniken mit spezialisierten geburtshilflichen Abteilungen mit der Möglichkeit zu einer kontinuierlichen Überwachung des Fetus und des Uterus anzuwenden.

Nach dem Einführen müssen Uterusaktivität und Zustand des Fetus sorgfältig und regelmäßig überwacht werden.

Dosierung

Ein Vaginalinsert 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 Vaginalinserts Oxytocin angewendet werden soll, wird eine Wartezeit von mindestens 30 Minuten empfohlen. Es wird 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 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 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 Vaginalinsert zu entfernen, um die Behandlung bei ausreichender Zervixreifung oder bei Vorliegen einer der nachfolgend angegebenen Gründe zu beenden.

- 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, schmerzhaft 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 schmerzhaft 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.
- Spontaner Blasensprung oder Amniotomie.
- Bei Verdacht auf uterine Überstimulation oder hypertone Uteruskontraktionen.
- Verdacht auf Vorliegen einer „fetal distress“-Situation.
- Auftreten von systemischen Dinoproston Nebenwirkungen bei der Patientin wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie oder Tachykardie.
- 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 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:

- Bei Einsetzen der Wehen.
- Wenn Oxytocin und/oder andere Wehen induzierende Wirkstoffe gegeben werden.
- Wenn starke längere Uteruskontraktionen nicht erwünscht sind, etwa bei Patientinnen:
 - mit früheren größeren Gebärmutteroperationen, z. B. Kaiserschnitt, Myomektomie etc. (siehe 4.4 und 4.8)
 - mit früheren großen Operationen an der Zervix (ausgenommen beispielsweise Biopsien und Gebärmutterausschabung) oder Rupturen an der Zervix.
 - mit Missverhältnis zwischen fetaler Kopfgröße und Becken der Patientin
 - mit Lageanomalien des Kindes
 - mit Verdacht oder Nachweis auf fetal distress.
- Bei Vorliegen von entzündlichen Erkrankungen des Beckens, wenn nicht vorher eine entsprechende Behandlung durchgeführt wurde.
- Bei Überempfindlichkeit gegen Dinoproston oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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 von geschultem medizinischen Personal überwacht werden. PROPESS darf nur in Krankenhäusern und Kliniken mit spezialisierten geburtshilflichen Abteilungen mit der Möglichkeit zu einer kontinuierlichen 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 Vaginalinsert 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.

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem**FERRING**
ARZNEIMITTEL

Bei Auftreten von länger andauernden oder stärkeren uterinen Kontraktionen soll wegen der Möglichkeit einer uterinen Hypertonie oder einer Ruptur das Vaginalinsert 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 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 uterotonische Arzneimittel wie Dinoproston 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 Plazentalösung und anschließender Embolisierung von antigenem Gewebe führen kann, so dass sich in seltenen Fällen ein Anaphylaktisches Schwangerschaftssyndrom (Amnioninfusionssyndrom) entwickeln kann.

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 StillzeitSchwangerschaft

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 Tabelle auf Seite 3 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.

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 mit oder ohne „fetal distress“ führen. Falls „fetal distress“ auftritt, 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 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 Freisetzungsrate 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 Dinoproston 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

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Disseminierte intravasale Gerinnung
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Herzerkrankungen	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, uterine Tachysystole, uterine Hyperstimulation, uteriner Hypertonus Mekonium im Fruchtwasser	postpartale Blutung, vorzeitige Plazentaablösung, niedriger Apgar Wehenstopp Chorioamnionitis Uterusatonie	anaphylaktisches Schwangerschaftssyndrom (Fruchtwasserembolie) <i>Fetal distress</i> -Syndrom ^{3*} fetaler Tod, 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*} fetaler Tod, Totgeburt und neonataler Tod wurden nach Anwendung von Dinoproston berichtet, insbesondere nach dem Auftreten schwerwiegender Ereignisse wie Uterusruptur (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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, 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'-Methylen-dicyclohexyldiisocyanat
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 (-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 vaginales 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 GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

Mitvertreiber

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

PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem

FERRING
ARZNEIMITTEL

8. ZULASSUNGSNUMMER

50120.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

2.2.2001/13.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

**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