

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propess, vaginaal toedieningssysteem 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk toedieningssysteem bestaat uit een niet-biologisch afbreekbaar polymeer-geneesmiddelfgifte-systeem, dat 10 mg dinoproston (prostaglandine E₂) bevat. Het dinoproston is over de gehele matrix verdeeld. Er wordt ongeveer 0,3 mg/uur dinoproston gedurende 24 uur afgegeven uit het toedieningssysteem.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vaginaal toedieningssysteem.

Propess wordt geleverd als een 0,8 mm dun, plat, halfdoorzichtig polymeer-toedieningssysteem voor vaginaal gebruik. Het zit in een gevlochten polyester zakje dat verbonden is met een lint voor verwijdering uit de vagina. Het is rechthoekig van vorm (29 mm bij 9,5 mm) en heeft afgeronde hoeken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propess kan toegepast worden om de rijping van de cervix bij à terme patiënten (vanaf 37 volledige weken zwangerschap) te initiëren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Propess dient uitsluitend te worden toegediend door gekwalificeerde zorgverleners in ziekenhuizen of klinieken met gespecialiseerde verloskundige afdelingen met faciliteiten voor continue foetale en uteriene bewaking.

Na inbrengen dienen de uteriene activiteit en de conditie van de foetus nauwkeurig en regelmatig gecontroleerd te worden.

Dosering

Een vaginaal toedieningssysteem wordt hoog in de fornix vaginae posterior ingebracht.

Na 24 uur dient het vaginaal toedieningssysteem verwijderd te worden, ongeacht of er wel of niet voldoende rijping van de cervix is opgetreden.

Het wordt aanbevolen om een doseer intervaltijd van tenminste 30 minuten aan te houden tussen verwijdering van het Propess zakje en daarop volgende therapie met oxytocine. Het wordt aanbevolen Propess slechts éénmaal toe te dienen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Propess bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Toediening

Propess dient vlak voor gebruik uit de vriezer gehaald te worden. Het is niet nodig om het voor gebruik te ontdooien.

Er zit een inkeping aan de zijkant van de sachetfolie. Open de verpakking door vanaf deze inkeping de bovenkant van het sachet af te scheuren. Gebruik hiervoor geen schaar of andere scherpe voorwerpen die het verwijderingslint kunnen beschadigen.

Propess dient hoog in de fornix vaginae posterior ingebracht te worden, waarbij alleen kleine hoeveelheden in water oplosbare glijmiddelen gebruikt worden om het inbrengen te vergemakkelijken. Nadat het is ingebracht kan het lint met een schaar afgeknipt worden terwijl u zich er altijd van vergewist dat er genoeg lint buiten de vagina blijft voor latere verwijdering. Iedere poging om het uiteinde van het lint in de vagina te brengen dient achterwege te blijven, omdat dit de verwijdering van Propess zou kunnen bemoeilijken.

De patiënte dient in liggende houding te blijven gedurende 20-30 minuten na inbrengen. Daar dinoproston 24 uur lang continu wordt afgegeven, is het van belang de uterusactiviteit en de toestand van het kind frequent en met regelmatige tussenpozen te controleren.

Verwijdering

Propess kan snel en gemakkelijk verwijderd worden door voorzichtig aan het lint te trekken. Propess dient verwijderd te worden om de toediening van het geneesmiddel te beëindigen, indien de baarmoederhalsrijping als volledig wordt beschouwd of vanwege een van de redenen die hieronder genoemd worden.

1. Begin van de uitdrijving. In het kader van de inductie van de uitdrijving met behulp van Propess wordt het begin van de uitdrijving gedefinieerd als de aanwezigheid van regelmatige pijnlijke weeën die elke drie minuten optreden ongeacht de toestand van de cervix. Twee zaken zijn van bijzonder belang:
 - (i) zodra regelmatige pijnlijke weeën zijn ontstaan bij gebruik van Propess zal de frequentie of intensiteit niet afnemen zolang Propess *in situ* blijft omdat dinoproston nog steeds wordt toegediend.
 - (ii) bij sommige patiënten, vooral multigravidae, kunnen regelmatige pijnlijke weeën ontstaan zonder enige waarneembare verandering van de cervix. In een dergelijke situatie kunnen verstrijking en ontsluiting van de cervix pas bij duidelijke uterusactiviteit optreden. Om deze reden dient Propess verwijderd te worden ongeacht de toestand van de cervix als eenmaal regelmatige pijnlijke uterusactiviteit is ontstaan met Propess *in situ*, om overmatige stimulatie van de uterus te voorkomen.
2. Spontaan breken van de vliezen of bij amniotomie.
3. Elk vermoeden van overmatige prikkeling van de uterus of hypertonische weeën.
4. Tekenen van foetale nood.
5. Tekenen van systemische bijwerkingen van dinoproston bij de moeder zoals misselijkheid, braken, hypotensie en tachycardie.
6. Tenminste 30 minuten voorafgaande aan de start van een intraveneuze infusie van oxytocine, aangezien er een veel groter risico op hyperstimulatie bestaat wanneer de dinoprostonbron niet verwijderd is voor toediening van oxytocine.

De opening aan een zijde van het omhulsel dient alleen om bij de vervaardiging het werkzame gedeelte in het omhulsel te brengen.

Het werkzame gedeelte mag NOOIT uit het omhulsel gehaald worden. Bij verwijdering van het toedieningssysteem zal het Propess zakje tot 2 à 3 maal de oorspronkelijke grootte gezwollen zijn en vervormbaar zijn geworden.

4.3 Contra-indicaties

Propess mag niet gebruikt worden, of in de vagina blijven:

1. als de uitdrijving is begonnen
2. als oxytocica en/of andere bevalling-opwekkende middelen worden toegediend
3. in situaties waarin krachtige, langdurige uteruscontracties ongewenst zijn, zoals bij:
 - a. patiënten die een ingrijpende operatie aan de baarmoeder hebben ondergaan, bijvoorbeeld een sectio caesarea, myomectomie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

- b. patiënten die een ingrijpende operatie aan de baarmoederhals hebben ondergaan (anders dan biopsies of een uitstrijkje), of ruptuur van de baarmoederhals
 - c. een wanverhouding m.b.t. foetaal hoofd en pelvis van de moeder
 - d. een afwijkende ligging van de foetus
 - e. een vermoeden van of een aantoonbare foetale nood
4. bij een bestaande ontsteking in het vrouwelijk bekken, tenzij deze tijdig adequaat behandeld is
 5. overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
 6. in geval van placenta praevia of een onverklaarde vaginale bloeding tijdens de huidige zwangerschap

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaande aan het gebruik van Propess, dient de conditie van de baarmoederhals nauwkeurig te worden bepaald. Na inbrengen dienen uterusactiviteit en conditie van de foetus regelmatig nauwkeurig gecontroleerd te worden door daartoe gekwalificeerde zorgverleners. Propess dient alleen gebruikt te worden in ziekenhuizen en klinieken met gespecialiseerde verloskundige afdelingen met faciliteiten voor continue foetale en uteriene bewaking. Bij enig vermoeden van complicaties bij moeder of kind of bijwerkingen, dient het toedieningssysteem verwijderd te worden.

Uterusruptuur is gerapporteerd bij het gebruik van Propess, met name bij patiënten met contra-indicaties (zie rubriek 4.3). Daarom dient Propess niet toegediend te worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van sectio caesario of uterus-chirurgie, vanwege het risico op uterusruptuur en daarmee samenhangende obstetrische complicaties.

Indien zich langdurig aanhoudende of zeer hevige uteruscontracties voordoen bestaat er kans op uterushypertonie of uterusruptuur en dient het vaginale toedieningssysteem onmiddellijk te worden verwijderd.

Een tweede dosis van Propess wordt niet aangeraden aangezien de effecten hiervan niet zijn bestudeerd.

Propess dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van uterushypertonie, glaucoom of astma in de anamnese.

Er is slechts beperkte ervaring van het gebruik van Propess bij patiënten bij gebroken vliezen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij deze patiënten. Omdat de vrijgifte van dinoproston uit het toedieningssysteem veranderd kan zijn in de aanwezigheid van vruchtwater, dient speciale aandacht gegeven te worden aan de uterusactiviteit en de conditie van de foetus.

Vrouwen van 35 jaar en ouder, vrouwen met complicaties tijdens de zwangerschap, zoals zwangerschapsdiabetes, arteriële hypertensie en hypothyreoïdie, en vrouwen die langer dan 40 weken zwanger zijn hebben een hoger risico om post-partum diffuse intravasale stolling (DIS) te ontwikkelen. Deze factoren kunnen bovendien het risico op diffuse intravasale stolling verhogen bij vrouwen die een farmacologisch ingeleide bevalling ondergaan (zie rubriek 4.8). Daarom dienen uterotonica zoals dinoproston met voorzichtigheid te worden toegepast bij deze vrouwen. Onmiddellijk na de post-partum zou de arts zorgvuldig moeten letten op vroegtijdige signalen van een zich ontwikkelende DIS (bijv. fibrinolyse).

Net zoals bij andere methoden voor bevallingsinductie, kan het gebruik van dinoproston leiden tot het onbedoeld loslaten van de placenta en vervolgens embolisatie van antigeen weefsel, waardoor zich in zeldzame gevallen een anafylactoïd zwangerschapssyndroom (vruchtwaterembolie) ontwikkelt. De arts dient hierop bedacht te zijn.

Propess dient met voorzichtigheid te worden toegepast in geval van meerlingzwangerschap. Er zijn geen studies verricht bij meerlingzwangerschappen.

Propess dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij vrouwen die meer dan 3 voldragen zwangerschappen hebben gehad. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen met meer dan 3 voldragen zwangerschappen.

Therapie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur, dient vóór toediening van dinoproston gestaakt te worden.

Het gebruik in patiënten met aandoeningen die de metabole of renale excretie van dinoproston kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld long-, lever- of nierziekten, is niet specifiek onderzocht. De toepassing bij deze groep patiënten wordt afgeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Propess in het bijzonder. Prostaglandines potentiëren het uterotonisch effect van oxytocica. Propess dient daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten die met oxytocica behandeld worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Propess moet niet worden gebruikt bij een zwangerschap van minder dan 37 volledige weken.

Borstvoeding

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de hoeveelheid dinoproston in het colostrum of de moedermelk te bepalen na gebruik van Propess.

Dinoproston kan worden uitgescheiden via het colostrum of de moedermelk, maar de mate en de duur is erg beperkt en hoeft daarom het geven van borstvoeding niet te beperken. In klinische onderzoeken met Propess is er geen effect waargenomen op pasgeborenen die borstvoeding hebben gekregen.

Vruchtbaarheid

Niet van toepassing.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

De meest voorkomende bijwerkingen in klinische effectiviteitsonderzoeken met controle armen van placebo en een vergelijkbaar actief product (N=1116) waren “foetale hartslagstoornis” (6,9%), “abnormale uteruscontracties” (6,2%) en “abnormale ontsluitingsfase met foetale beïnvloeding” (2,6%).

De onderstaande tabel geeft de belangrijkste bijwerkingen weer per orgaansysteem en frequentie. Verder zijn bijwerkingen die tijdens post-marketing ervaring zijn gezien opgenomen in de kolom frequentie “niet bekend”.

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek worden weergegeven op incidentie, meldingen die na autorisatie zijn gerapporteerd, staan vermeld in de kolom frequentie “niet bekend”.

MedDRA Systeem- orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100)	niet bekend (kan met de beschikbare
---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------------

			gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Diffuse intravasale stolling
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Hartaandoeningen	Foetale hartslagstoornis ^{1*}		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neonatale ademhalingsnoodgerelateerde aandoeningen	
Maagdarmstelselaandoeningen			Abdominale pijn, Misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen		Neonatale hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Abnormale ontsluitingsfase met foetale beïnvloeding ^{2*} Abnormale uteruscontracties, tachysystole van de uterus, hyperstimulatie van de uterus, hypertonus van de uterus Meconium in vruchtwater	Postpartumbloeding Voortijdige placentaloslating, Apgar score laag Aangehouden ontsluitingsfase Chorioamnionitis Baarmoederatonie	Anafylactoïde zwangerschapsyndroom Foetale noodsyndroom ^{3*} Foetale sterfte, doodgeboorte, neonatale sterfte ^{4*}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vulvovaginaal branderig gevoel	Genitaal oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Lichaamstemperatuurstoornissen	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Baarmoederruptuur

1* "Foetale hartslagstoornis" werd in klinische onderzoeken gerapporteerd als "foetale hartslag abnormaal", "foetale bradycardie", "foetale tachycardie", "onverklaarbare afwezigheid van normale variabiliteit", "foetale hartslag verhoogd", "foetale hartslag vertraagd", "snelle of late vertraging", "variabele vertragingen", "verlengde vertragingen".

2* "Abnormale ontsluitingsfase met foetale beïnvloeding" ter uitdrukking van het hyperstimulatiesyndroom werd in klinische onderzoeken gerapporteerd als "tachysystole van de uterus", gecombineerd met "late vertragingen", "foetale bradycardie" of "verlengde vertragingen".

3* "Foetale noodsyndroom" werd ook gerapporteerd als "foetale acidose", "pathologisch CTG", foetale hartfrequentie afwijkingen, "intra-uteriene hypoxie" of "dreigende verstikking". De term op zich is aspecifiek, heeft een lage voorspellende waarde en is vaak gerelateerd aan een kind die in goed conditie verkeerd bij de geboorte.

4* Foetale sterfte, doodgeboorte en neonatale sterfte zijn gemeld na toediening van dinoproston, met name na het optreden van ernstige gebeurtenissen zoals baarmoederruptuur (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering of overgevoeligheid kan tot overmatige prikkeling van het spierweefsel van de uterus leiden met of zonder foetale nood. Verwijder Propess onmiddellijk als foetale nood ontstaat en handel volgens het gebruikelijke protocol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: uterotonica, prostaglandines

ATC code: G02AD02

Prostaglandine E₂ (PGE₂) is een normaal voorkomende verbinding die in lage concentraties aanwezig is in de meeste weefsels. Het fungeert als een lokaal werkend hormoon.

Prostaglandine E₂ speelt een belangrijke rol in de complexe reeks van biochemische en structurele processen tijdens de cervicale rijping. Tijdens het proces van cervicale rijping moet de baarmoederhals transformeren van een rigide structuur in een zachte, gedilateerde toestand, om de passage van de foetus door de vagina mogelijk te maken. Bij dit proces speelt activering van het enzym collagenase een rol; dit enzym is verantwoordelijk voor de afbraak van collageen.

Lokale toediening van dinoproston in de cervix resulteert in rijping van de cervix, hetgeen vervolgens daarna de achterenvolgende processen induceert die de uitdrijving voltooien.

5.2 Farmacokinetische gegevens

PGE₂ wordt snel gemetaboliseerd, voornamelijk in het weefsel waar het gesynthetiseerd wordt. Alles wat niet lokaal geïnactiveerd wordt, wordt snel uit de circulatie geklaard met een halfwaardetijd van ongeveer 1-3 minuten.

Er is geen correlatie vastgesteld tussen PGE₂ vrijgifte en plasmaconcentraties van de metaboliet PGE_m. De relatieve bijdrage van endogeen en exogeen vrijgegeven PGE₂ aan de plasmaspiegels van de metaboliet PGE_m kon niet worden bepaald.

Het reservoir van 10 mg dinoproston dient om een gecontroleerde en constante vrijgifte te bewerkstelligen. De vrijgiftesnelheid bedraagt ongeveer 0,3 mg per uur gedurende 24 uur bij vrouwen met intacte vliezen. Bij vrouwen met vroegtijdig gebroken vliezen is de vrijgifte groter en meer variabel. Propess stelt continu dinoproston vrij aan het cervixweefsel met een snelheid welke volledige cervixrijping mogelijk maakt. De bron van dinoproston kan worden verwijderd, wanneer de behandelend arts besluit dat de cervixrijping compleet is of de bevalling is gestart, waarbij er geen dinoproston meer vereist is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies hebben aangetoond dat PGE₂ een lokaal werkende stof is, die snel geïnactiveerd wordt en dus geen significante systemische toxische eigenschappen heeft. Het hydrogel en de polyester polymeer zijn inerte stoffen met een goede lokale verdraagzaamheid. Reproductie toxiciteit, genotoxiciteit of carcinogene effecten van de polymeren zijn niet onderzocht, maar de systemische blootstelling is verwaarloosbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gecrosslinkt macrogol (hydrogel)
polyester omhulsel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer (-10 tot -25°C). Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht. Het is niet nodig om voor gebruik te ontdooien.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elk vaginaal toedieningssysteem zit in een afzonderlijk afgesloten foliezakje dat gemaakt is van een aluminium-polyethyleenfolie laminaatstrip, en is verpakt in een doos. Een verpakking bevat 5 vaginale toedieningssystemen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Propess dient vlak voor gebruik uit de vriezer gehaald te worden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 21617

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 1997
Datum van laatste verlenging: 13 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, en 4.8: 10 september 2021