

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Prepidil® - Gel zur intrazervikalen Anwendung**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

3 g (2,5 ml) enthalten 0,5 mg Dinoproston, das natürlich vorkommende Prostaglandin E<sub>2</sub>.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Semi-transparentes zähflüssiges Gel.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zervixreifung (Erweichung und Erweiterung) am Termin oder in Terminnähe bei medizinischer bzw. geburtshilflicher Indikation.

Dabei muss das Vorliegen einer Schwangerschaft in Scheitellage gesichert sein.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 0,5 mg Dinoproston. Bei unzureichender zervikaler oder uteriner Reaktion kann die Dosis von 0,5 mg Gel alle 6 Stunden wiederholt werden. Die empfohlene maximale kumulative Dosis über 24 Stunden beträgt 1,5 mg Dinoproston Gel.

##### Art der Anwendung

Intrazervikal. Der gesamte Applikatorinhalt (0,5 mg Dinoproston) wird in den Zervixkanal genau unterhalb der Höhe des inneren Muttermundes eingeführt. Eine Applikation oberhalb des inneren Muttermundes muss unbedingt vermieden werden (extraamniotische Platzierung).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei genereller Kontraindikation von Oxytocica, wie z.B.

- Mehrlingsschwangerschaften.
- bei Multiparae mit sechs oder mehr vorangegangenen Entbindungen.
- bei vorangegangenen komplizierten Geburten.
- vor Eintritt des kindlichen Kopfes in das kleine Becken.
- bei vorausgegangenen Uterusoperationen (Kaiserschnitt oder Hysterotomie).
- bei früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix, bei Zervixläsion.

- bei cephalopelvischer Disproportion.
- wenn das fetale Herzfrequenzmuster eine beginnende Gefährdung des Kindes anzeigt.
- beim Vorliegen geburtshilflicher Zustände, wenn die Nutzen/Risiko-Abwägung für Mutter oder Kind zugunsten einer chirurgischen Intervention ausfällt.
- bei vaginalem Ausfluss oder vaginalen Blutungen ungeklärter Genese während der Schwangerschaft.
- bei geburtsungünstiger Kindeslage (keine Scheitellage).
- bei vorliegenden Infektionen (Kolpitis, Cervicitis, Amnioninfektionssyndrom).
- bei Placenta praevia.
- bei vorzeitiger Placentalösung.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dinoproston darf nur in Kliniken mit voll eingerichteten geburtshilflich-gynäkologischen Abteilungen und intensivmedizinischen Einrichtungen unter entsprechender fachärztlicher Aufsicht verwendet werden.

Vor der Verabreichung von Dinoproston ist ein vollständiger medizinischer Status zu erheben.

Das Kopf-Becken-Verhältnis sollte vor der Geburtseinleitung sorgfältig beurteilt werden.

Vor und während der Anwendung sollten Uterusaktivität, Zustand des Foeten mit Überwachung der kindlichen Herztöne sowie die Dilatation und Erweichung des Gebärmutterhalses ununterbrochen sorgfältig überwacht werden, um mögliche Anzeichen unerwünschter Reaktionen - wie z.B. uteriner Hypertonus, anhaltende Uteruskontraktilität, ungewöhnliches fetales Herzfrequenzmuster oder foetale Asphyxie - festzustellen.

Bei Patientinnen mit kardiovaskulären, hepatischen oder renalen Funktionsstörungen, Asthma, Glaukom bzw. erhöhtem Augeninnendruck, Diabetes mellitus, Hypo- oder Hypertonie, Anämie, Epilepsie oder Ruptur der chorioamniotischen Membran sollte Dinoproston mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei allen Oxytocica muss das Risiko einer uterinen Ruptur in Betracht gezogen werden.

Bei Frauen, die 35 Jahre oder älter waren, Komplikationen während der Schwangerschaft hatten oder deren Schwangerschaft länger als 40 Wochen dauerte, wurde ein höheres Risiko von post-partaler disseminierter intravasaler Gerinnung (DIG) festgestellt. Außerdem können diese Faktoren die mit einer Einleitung der Eröffnungswehen verbundenen Risiken weiter erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Dinoproston sollte daher in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht erfolgen. Geeignete Maßnahmen sollten getroffen werden, um eine beginnende mögliche DIG (z.B. Fibrinolyse) gleich am Anfang der post-partum Phase so schnell wie möglich feststellen zu können.

Der behandelnde Arzt sollte darauf achten, dass die intrazervikale Applikation von Dinoproston Gel zu einer versehentlichen Störung und anschließender Embolisierung von antigenem Gewebe führen kann, die in seltenen Fällen eine Entstehung des Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Fruchtwasserembolie) verursachen kann.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Dinoproston kann die Wirkung von Oxytocin potenzieren. Von einer gleichzeitigen Verabreichung ist daher Abstand zu nehmen.

Bei einer sequentiellen Verabreichung von Oxytocin nach der Gabe von Dinoproston wird ein Intervall von 6 – 12 Stunden empfohlen.

NSAR vermindern die endogene Prostaglandinsynthese. Vor Anwendung von Dinoproston ist deren Absetzen in Erwägung zu ziehen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Das Arzneimittel ist in den beschriebenen Indikationen zur Anwendung in der Schwangerschaft am Termin oder in Terminnähe geeignet.

Bei Ratten und Kaninchen verursachte Prostaglandin E<sub>2</sub> ein erhöhtes Vorkommen von Anomalien am Skelett und war bei beiden Spezies embryotoxisch. Jede Dosis, die ausreicht, um den uterinen Tonus anhaltend zu erhöhen, stellt ein potentielles Risiko für den Embryo oder Fötus dar (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Prostaglandine werden in der Muttermilch in sehr geringen Konzentrationen ausgeschieden, wobei es anscheinend keinen Unterschied macht, ob die Mutter am oder vor dem Termin entbunden hat.

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

Nicht zutreffend.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Das Auftreten und die Schwere der unerwünschten Wirkungen von Dinoproston sind vor allem dosisabhängig.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ , einschließlich Einzelfälle).

### Bei der Mutter

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion)

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Kopfschmerzen

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Häufig: Rückenschmerzen

#### *Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen*

Häufig: uterine Überstimulation (erhöhte Frequenz, Intensität oder Dauer der Wehen, Basaltonuserhöhung)

Sehr selten: Uterusruptur, Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (pulmonale Fruchtwasserembolie)

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Häufig: Wärmegefühl in der Vagina

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Fieber

### Beim Kind

*Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen*

Sehr selten: Totgeburt

*Untersuchungen*

Sehr häufig: Alteration der kindlichen Herzfrequenz und deren Oszillationsmuster, neonatale Notsituation/niedriger Apgar-Score

Beobachtete Nebenwirkungen nach Markteinführung*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Bei Patientinnen, deren Eröffnungswehen mit pharmakologischen Mitteln (entweder mit Dinoproston oder mit Oxytocin) eingeleitet waren, wurde ein erhöhtes Risiko von post-partaler Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkung trat jedoch selten auf (<1/1.000).

*Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen*

Aus Erfahrungsberichten in der Produktanwendung liegen uns Fallberichte von peri-partaler/post-partaler Blutung vor.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

**4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung äußert sich in Hyperkontraktilität und Hypertonus des Uterus. Da die PGE<sub>2</sub>-induzierte myometrische Hyperstimulation transient ist, hat sich bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle eine nichtspezifische, konservative Behandlung bewährt, d.h. Veränderung der Lage und Oxygenzufuhr für die Mutter. Die Überstimulierung des Uterus als Folge der Verabreichung von PGE<sub>2</sub> für die Zervixreifung kann mit  $\beta$ -adrenergen Arzneimitteln kontrolliert werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine, ATC-Code: GO2AD02

Dinoproston stimuliert das Myometrium des graviden Uterus zu Kontraktionen, welche den natürlichen Kontraktionen während der Eröffnungswehen ähnlich sind. Ob dieser Effekt eine direkte Folge der Wirkung von Dinoproston auf das Myometrium ist, wurde nicht eindeutig festgestellt.

Dinoproston übt eine lokale Wirkung auf die Zervix durch Initiierung der Erweichung, Verdünnung und Erweiterung aus. Diese Veränderungen, die man Zervixreifung nennt, treten bei normaler Schwangerschaft nahe dem Geburtstermin auf und ermöglichen die Ausstoßung der Frucht durch Verminderung des zervikalen Widerstandes bei gleichzeitiger Steigerung der myometrischen Aktivität.

Sowohl nach intravenöser wie auch nach intrauteriner Anwendung bewirkt Dinoproston rhythmische Uteruskontraktionen, die, über einen genügend langen Zeitraum fortgeführt, zur Ausstoßung der Frucht führen. Die Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Prostaglandinen ist im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel geringer als gegen Ende der Schwangerschaft.

Obwohl Prostaglandin E<sub>2</sub> bei einigen Tierarten einen luteolytischen Effekt zeigt, scheint dies nicht der prinzipielle Mechanismus für die hier beschriebene Fruchtausstoßung zu sein.

Da Prostaglandin E<sub>2</sub> nicht nur die Muskulatur des Uterus, sondern auch die der glatten Muskulatur des Intestinaltraktes kontrahiert, können bei der Anwendung entsprechende Nebenwirkungen wie Erbrechen und Diarrhoe auftreten.

Durch eine gefäßerweiternde Wirkung kommt es zu einer leichten Blutdrucksenkung und reflektorisch zu einer Tachykardie.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffes*

#### Resorption

Bei vaginaler Verabreichung wird Dinoproston rasch resorbiert. Plasmakonzentrationsspitzen werden in 30 - 45 Minuten erreicht. Beim Vaginalgel war der Anstieg der Prostaglandin-Metaboliten im Plasma signifikant höher als bei der Vaginaltablette, was darauf schließen lässt, dass die Bioverfügbarkeit des Gels größer ist.

Die Resorption der PGE<sub>2</sub>-Vaginaltablette (gemessen an PGE<sub>2</sub>-Metaboliten) erreicht die Konzentrationsspitze etwa 40 Minuten nach Applikation.

#### Verteilung und Biotransformation

Dinoproston wird zu 73% an Serumalbumin gebunden und rasch in die Gewebe verteilt. PGE<sub>2</sub> wird rasch verteilt und in den Lungen, Nieren, der Leber und der Milz metabolisiert. Bei einer Lungenpassage werden 90% metabolisiert. Der Metabolismus von Dinoproston erfolgt über verschiedene enzymatische Schritte. Der Hauptmetabolit, 11-alpha-Hydroxy-9,15-dioxoprost -5-en-säure weist 50% der therapeutischen Aktivität von Dinoproston auf. Im menschlichen Blut und Urin konnten mindestens 9 verschiedene Prostaglandin E<sub>2</sub>-Metaboliten bestimmt werden.

#### Elimination

Intravenös verabreichtes Dinoproston wird mit einer Halbwertszeit von weniger als einer Minute aus dem Blut entfernt; die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten beträgt ca. 8 Minuten. Dinoproston wird in Form von Dicarbonsäuren oder Lactonen hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Frauen mit Leber- oder Niereninsuffizienz vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Karzinogenese, Mutagenese, Fertilitätsstörungen

Wegen des limitierten Indikationsgebietes und der kurzen Anwendungsdauer wurden mit Dinoproston keine Karzinogenitätsstudien bei Tieren durchgeführt. Weder im Mikronucleus-Test noch in der Ames-Bestimmung wurden Hinweise auf Mutagenität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Triacetin, hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 x 3 g

1 Kunststoffinjektor (Polyethylen), bestehend aus Spritze, Stopfen und Katheter.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Verabreichung erfolgt unter sterilen Bedingungen mittels des beigefügten Applikators in den intrazervikalen Kanal.

Hierzu wird die Verwendung eines Spekulum (Spiegeltrichter) empfohlen.

- Die Spritze aus der sterilen Verpackung entnehmen.
- Schutzkappe abziehen und als Stempel in den Spritzkolben einschrauben.
- Den sterilen Katheter aus der Verpackung nehmen und das Nadelansatzstück fest an der Spritze anbringen.

Der Inhalt eines Applikators darf nur an eine Patientin verabreicht werden. Eine geringe Restmenge verbleibt im Katheter.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18931

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Februar 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2018

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten