Prostin E_2® 5 mg/0,5 ml-Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle enthält 5 mg Dinoproston, das natürlich vorkommende Prostaglandin E_2.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klare farblose sterile Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prostin E_2 ist angezeigt in allen Fällen der therapeutisch indizierten Aborteinleitung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons, insbesondere bei verhaltenem Abort (missed abortion) und Blasenmole.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung für die intravenöse, therapeutisch indizierte Aborteinleitung muss in allen Fällen der Patientin individuell angepasst werden.
Die Initialdosis der i.v.-Tropfinfusion beträgt 2,5 µg Dinoproston pro Minute. Werden mit dieser Dosis zufriedenstellende Uteruskontraktionen erreicht, soll diese beibehalten werden. Anderenfalls kann sie nach mindestens 30 Minuten auf 5,0 µg Dinoproston pro Minute erhöht werden.
Ist nach 4-stündiger Infusionsdauer keine befriedigende Wehentätigkeit erreicht, kann, wenn es die Nebenwirkungen erlauben, die Dosis auf 10 µg/min. erhöht und bis zur Fruchtausstoßung oder dem Abbruch der Therapie wegen Nichtansprechbarkeit des Uterus beibehalten werden. Beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen soll die Dosis um die Hälfte reduziert oder die Therapie abgebrochen werden.
Wird eine Infusionspumpe verwendet, können entsprechend höher konzentrierte Infusionslösungen zur Anwendung gelangen, jedoch soll die Dosis pro Minute (µg/Min.) den vorher beschriebenen Mengen entsprechen.

Art der Anwendung

Zur i.v. Infusion nach Verdünnung, am besten als Tropfinfusion.

Dauer der Anwendung

Eine Anwendung über mehr als 2 Tage wird nicht empfohlen.

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.:

- bei mehrfach vorangegangenen Schwangerschaften
- bei Multiparae mit sechs oder mehr vorangegangenen termingerechten Entbindungen
- bei vorangegangenen komplizierten Geburten
- bei vorausgegangenen Uterusoperationen (Kaiserschnitt oder Hysterotomie)
- bei früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix, bei Zervixläsion
- bei cephalopelvischer Disproportion
- 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.

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.
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 Anwendung von Dinoproston 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.
Aus Tierversuchen gibt es einige Anhaltspunkte für eine eventuelle Teratogenität. Aus diesem Grunde sollte eine begonnene Aborteinleitung in jedem Fall vollständig beendet werden.
Sollte nach einer Prostaglandin-Therapie die Ausstoßung der Frucht nicht oder unvollständig erfolgen, muss anschließend für eine vollständige Ausräumung des Uterus gesorgt werden. Auch in Fällen eines erfolgreichen Abortes soll stets eine Nachkürettage erfolgen.

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.
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 allen Fällen der therapeutisch indizierten Aborteinleitung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons, insbesondere bei verhaltenem Abort (missed abortion) geeignet.
Bei Ratten und Kaninchen verursachte Prostaglandin E_2 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

Eine Applikation während der Stillzeit erübrigt sich.

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 (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000, einschließlich Einzelfälle).

Erkrankungen des Immunsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: vorübergehende vasovagale Symptome (Flush, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel)

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmen, Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Rückenschmerzen

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufig: uterine Überstimulation (erhöhte Frequenz, Intensität oder Dauer der Wehen, Basaltonuserhöhung)
Sehr selten: Uterusruptur, Plazentalösung, Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (pulmonale Fruchtwasserembolie), plötzliche Zervixdilatation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: lokale Hautirritation (Erythem)
Sehr selten: Fieber

Untersuchungen

Sehr häufig: erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen kann auftreten, die sich nach Beendigung der Infusion üblicherweise wieder normalisiert

Beobachtete Nebenwirkungen nach Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In seltenen Fällen tritt eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) auf (siehe Abschnitt 4.4).

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_2-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_2 kann mit β-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.
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_2 bei einigen Tierarten einen luteolytischen Effekt zeigt, scheint dies nicht der prinzipielle Mechanismus für die hier beschriebene Fruchtausstoßung zu sein.
Da Prostaglandin E_2 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
Die Wirksubstanz Dinoproston liegt in ihrer aktiven Form vor und entfaltet bei der i.v. Infusion ihre Wirkung unmittelbar.
Die Plasmahalbwertszeit nach i.v. Gabe beträgt weniger als eine Minute.
Verteilung und Biotransformation
Dinoproston wird zu 73% an Serumalbumin gebunden und rasch in die Gewebe verteilt. Bei intravenöser Verabreichung wird PGE_2 sehr rasch verteilt und in den Lungen, Nieren, der Leber und der Milz metabolisiert, wobei nach 15 Minuten lediglich 3% der verabreichten Dosis unverändert im Blut wiederzufinden sind. 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_2-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
Steriles wasserfreies Ethanol ad 0,5 ml.

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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 Ampulle zu 0,5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
0,5 ml Dinoproston wird unter aseptischen Bedingungen mit 1000 ml steriler physiologischer Kochsalz- oder 5%iger Glukoselösung versetzt. Die so zubereitete Lösung enthält 5 µg/ ml Dinoproston.
Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.
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
17.094

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
7. April 1982 / 31. Mai 2006

10. Stand der Information
November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten