

---

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
3. DARREICHUNGSFORM
4. KLINISCHE ANGABEN
  - 4.1. ANWENDUNGSGEBIETE
  - 4.2. DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG
  - 4.3. GEGENANZEIGEN
  - 4.4. BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG
  - 4.5. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND SONSTIGE WECHSELWIRKUNGEN
  - 4.6. FERTILITÄT, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT
  - 4.7. AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN
  - 4.8. NEBENWIRKUNGEN
  - 4.9. ÜBERDOSIERUNG
5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
  - 5.1. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN
  - 5.2. PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN
  - 5.3. PRÄKLINISCHE DATEN ZUR SICHERHEIT
6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
  - 6.1. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE
  - 6.2. INKOMPATIBILITÄTEN
  - 6.3. DAUER DER HALTBARKEIT
  - 6.4. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
  - 6.5. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES
  - 6.6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG
7. INHABER DER ZULASSUNG
8. ZULASSUNGSNUMMERN
9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
10. STAND DER INFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten enthält 0,5 mg Dinoproston in einer Tablette.  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten enthält 3 mg Dinoproston in einer Tablette.

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten enthält 185,5 mg Lactose pro Tablette.  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten enthält 742 mg Lactose pro Vaginaltablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten für orale Anwendung.  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten für vaginale Anwendung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

PROSTIN E2 Tabletten sind angezeigt zur Weheneinleitung bei ausgetragener oder nahezu ausgetragener Schwangerschaft von Frauen mit einem reifen Gebärmutterhals und einer Einzelschwangerschaft mit Scheitellage. Die Vaginaltabletten werden als Alternative zur oralen oder parenteralen Anwendung angewendet.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verwendung darf nur durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal und in Krankenhäusern sowie Kliniken mit spezialisierten geburtshilflichen Abteilungen erfolgen, die über Einrichtungen zur kontinuierlichen Überwachung verfügen.

Die empfohlene Dosierung sollte nicht überschritten werden, und das Dosierungsintervall darf nicht verkürzt werden, weil dadurch das Risiko von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur, uteriner Blutung sowie Tod des Fötus oder Neugeborenen erhöht wird.

### ORALE ANWENDUNG

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten werden mit etwas Wasser geschluckt. Die Dosis von PROSTIN E2 muß gemäß der individuellen Reaktion der Patientin angepaßt werden und soll stets den niedrigsten Mengen PROSTIN E2 entsprechen, die erforderlich sind, um ausreichende Uteruskontraktionen und/oder eine normale, progressive Eröffnung des Gebärmutterhalses herbeizuführen.

Die Anfangsdosis beträgt 0,5 mg (eine Tablette) PROSTIN E2. Danach wird jede Stunde eine weitere Tablette (0,5 mg) verabreicht, wobei die übliche Dosis 0,5 mg (1 Tablette) beträgt. Wenn die herbeigeführte Uterustätigkeit unzureichend ist, kann jede Stunde eine Dosis von 1 mg (2 Tabletten) verabreicht werden, bis die Uteruskontraktionen ausreichend sind. Es ist jedoch ratsam, eine Dosis von 1,5 mg (3 Tabletten) pro Verabreichung nicht zu überschreiten. Bei gutem Verlauf der Eröffnung ist es in den meisten Fällen möglich, die stündlich verabreichte Dosis wieder auf 0,5 mg (1 Tablette) zu senken.

Eine kontinuierliche Einnahme des Arzneimittels über eine Dauer von mehr als zwei Tagen ist nicht zu empfehlen.

### VAGINALE ANWENDUNG

Die Dosis von PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten muß gemäß der individuellen Reaktion der Patientin angepaßt werden. Im Normalfall muß eine Vaginaltablette hoch im hintersten Scheidengewölbe eingeführt werden.

Wenn die Wehen nach 6 - 8 Stunden noch nicht eingesetzt haben, kann eine zweite Tablette eingeführt werden. Die Höchstdosis von 6 mg Dinoproston (2 Vaginaltabletten) pro Tag darf nicht überschritten werden. Die Behandlung kann am nächsten Tag wiederholt werden. Wenn die Wehen nach 48 Stunden noch nicht eingetreten sind, muß zu einer anderen Behandlung übergegangen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PROSTIN E2 bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es gibt keinen relevanten Nutzen von PROSTIN E2 bei pädiatrischen Patientinnen, die keine Jugendlichen sind.

## 4.3 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für die Anwendung von PROSTIN E2 bestehen:

1. bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Dinoproston oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
2. bei Patientinnen, bei denen Oxytocica im Allgemeinen kontraindiziert sind, im Falle:
  3. einer Multiparität (sechs oder mehr termingerechte Schwangerschaften);
  4. eines schlechten Eintritts des Kopfes;
  5. einer vorherigen Gebärmutter-Operation (nach Kaiserschnitt, Hysterotomie, usw.);
  6. eines Missverhältnisses zwischen Kopf und Becken;
  7. eines fötalen Herz-Profiles, das eine fötale Notlage vermuten lasst;
  8. eines geburtshilflichen Notfalls, wobei die Risiko-Nutzen-Bewertung für Mutter und/oder Fötus für einen chirurgischen Eingriff spricht;
9. von ungeklärtem vaginalem Ausfluss und/oder abnormaler Gebärmutterblutungen während der aktuellen Schwangerschaft;
10. nicht vorliegender Scheitellage;
11. einer schwierigen und/oder traumatischen Entbindung in der Vorgeschichte.

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

- Dieses Produkt ist ausschließlich für die Verwendung in Krankenhäusern bestimmt und muss unter medizinischer Überwachung verabreicht werden.
- Bevor PROSTIN E2 verabreicht wird, muß eine Untersuchung der Vagina durchgeführt werden.
- Wie bei allen Oxytocica muss das Risiko einer Uterusruptur berücksichtigt werden. Begleitmedikation sowie maternaler und fötaler Status sind zu berücksichtigen, um das Risiko von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur, uteriner Blutung sowie Tod des Fötus oder Neugeborenen zu minimieren. Die uterine Aktivität und fötale Herzfrequenz sind während der Anwendung von Dinoproston kontinuierlich elektronisch zu überwachen. Die Behandlung von Patientinnen, bei denen eine uterine Hypertonie oder uterine Hyperkontraktilität auftritt, oder bei denen die fötale Herzfrequenz ein ungewöhnliches Muster zeigt, muß auf das allgemeine Wohlbefinden des Fötus und der Mutter ausgerichtet sein.
- Dinoproston sollte bei Patientinnen mit kardiovaskulären, hepatischen oder renalen Funktionsstörungen, Asthma, Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck oder Ruptur der chorio-amniotischen Membran mit Vorsicht angewendet werden. Dinoproston sollte bei Patientinnen mit einer Mehrlingsschwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden.
- Frauen im Alter von 35 Jahren und älter, Frauen mit Komplikationen in der Schwangerschaft oder mit einem Schwangerschaftsalter über 40 Wochen stellen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer postpartalen disseminierten intravasalen Gerinnung dar. Diese Faktoren können außerdem das mit der Weheneinleitung assoziierte Risiko weiter erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Frauen sollte die Anwendung von Dinoproston also mit besonderer Vorsicht erfolgen. Maßnahmen müssen ergriffen werden, um so schnell wie möglich die sekundäre Fibrinolyse während der Phase, die der Entbindung folgt, zu erkennen.
- PROSTIN E2 darf nur von Ärzten verabreicht werden, die über eine gute geburstshilfliche Infrastruktur (inkl. Geräte zur Kontrolle der hämodynamischen Funktionen) verfügen und die in der Lage sind, bei drohender Gefährdung von Mutter und Kind kurzfristig einen operativen Eingriff durchzuführen.
- Wenn sich die Wirkung von PROSTIN E2 als zu stark erweist (z.B. uterine Hypertonie mit oder ohne fötaler Bradykardie), kann die Anwendung von Tokolytika (z.B. Fenoterol) wirksam sein.
- Wegen mangelnder Daten wird bei pathologischen Schwangerschaften, d.h. Schwangerschaften, bei denen ein statistisch erhöhtes fötales Risiko besteht (z.B. Hypertonie, Diabetes, Toxikose, Übertragung usw.), vorsichtshalber auf die Behandlung mit PROSTIN E2 verzichtet.
- Aus Tierversuchen, bei denen während mehrerer Wochen hohe Dosierungen verabreicht wurden, ging hervor, daß Prostaglandine der Reihe E und F Knochenproliferation verursachen können. Eine ähnliche Wirkung wurde außerdem bei Neugeborenen festgestellt, die über einen längeren Zeitraum mit Prostaglandin E<sub>1</sub> behandelt wurden. Bei kurzfristiger Behandlung mit PROSTIN E2 wurden keine solche Wirkungen auf die Knochen beobachtet.
- Die Weheneinleitung ist generell mit dem Risiko einer Fruchtwasserembolie (FWE) (auch als anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft bezeichnet) verbunden. Nach Anwendung verschiedener Dinoproston-Formulierungen zur Zervixreifung wurden FWE-Fälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). FWE setzt oft plötzlich während Wehen, Geburt oder Kaiserschnitt oder bis zu 48 Stunden nach der Geburt ein.
- Dem Arzt muss bewusst sein, dass die intrazervikale Anwendung von Dinoproston zu einer unbeabsichtigten Zerstörung mit anschließendem Verschluss von antilegendem Gewebe führen kann, das in seltenen Fällen die Entstehung des anaphylaktoiden Syndroms der Schwangerschaft (Fruchtwasserembolie) zur Folge haben kann.
- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse mit möglicher Todesfolge (Myokardinfarkt und/oder Kammerflimmern) wurden bei Anwendung von Prostaglandinen und Prostaglandin-Analoga zur Injektion berichtet. Das Risiko solcher Ereignisse steigt mit dem Alter, chronischem Rauchen und nach unmittelbarem Tabakgenuss. Als Vorsichtsmaßnahme müssen die Patientinnen gebeten werden, in den Tagen vor der Verabreichung von Dinoproston nicht zu rauchen.

#### Lactose

Prostin E2 Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Die Reaktion auf Oxytocin kann bei einer gleichzeitigen Therapie mit exogenen Prostaglandinen verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Oxytocica wird nicht empfohlen. Sollte die Anwendung von Oxytocin als unbedingt notwendig erachtet werden, wird ein Dosierungsintervall von mindestens 6 Stunden nach Verabreichung von Dinoproston empfohlen.

Da Oxytocin und Dinoproston auf verschiedene Rezeptoren der uterinen glatten Muskelzellen einwirken, kann bei gleichzeitiger Verabreichung beider Stoffe die Kontraktilität des Myometriums zunehmen. Es wird deshalb empfohlen, die Patientin streng zu beobachten, falls diese Arzneimittel nacheinander verabreicht werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### **Fertilität:**

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Dinoproston auf die Fertilität vor.

### **Schwangerschaft:**

Prostin E2 ist angezeigt bei Behandlung von schwangeren Frauen für eine Anwendung vor oder während der Entbindung.

Jede Dosis, die eine verlängerte Steigerung des Uterustonius hervorruft, ist im Stande den Embryo oder den Fötus zu gefährden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### **Stillzeit:**

Prostaglandine werden mit sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden.

Keine messbare Differenz wird in der Milch von Müttern, die vorzeitig oder termingerecht gebären, beobachtet.

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

### **ORALE ANWENDUNG**

#### Sicherheitsprofil

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien mit oralen Darreichungsformen von Dinoproston (traten bei > 10 % der Patientinnen auf) sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen bei der Mutter, anormale Uteruskontraktionen, niedrige APGAR-Werte und abnorme fetale Herzfrequenz beim Säugling.

Zu den weiteren Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 % der Patientinnen berichtet wurden, gehören vasovagale Symptome (kongestive Wallungen, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel), Hypertonie und fetale Notlage.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ), oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse  | Sehr häufig                                     | Häufig   | Gelegentlich       | Selten                              | Sehr selten | Nicht bekannt  |
|--|---|--|--------------------|-------------------------------------|-------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 |   |  |                    | Disseminierte intravasale Gerinnung |             |  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |   |  |                    |                                     |             | Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion (einschließlich anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft), Überempfindlichkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems                               |   | Vasovagales Symptom (Hitzegefühl, Schütteln, Kopfschmerz, Schwindelgefühl) |                    |                                     |             |  |
| Herzerkrankungen   |   |  |                    |                                     |             | Herzstillstand   |
| Gefäßerkrankungen  |   | Hypertonie   | Hypotonie          |                                     |             |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |   |  | Bronchospasmus     |                                     |             | Asthma, Lungenödem, Dyspnoe, Apnoe   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen                    |  |                    |                                     |             |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |   |  | Ausschlag          |                                     |             |  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       |   |  |                    |                                     |             | Rückenschmerzen  |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen      | Uteruskontraktionen anomal                      | Fetaler Distress   | Abruptio placentae |                                     |             | Schnelle Dilatation der Zervix, Fruchtwasserembolie, Uterusruptur, Fetaler Tod§, Totgeburt§, Tod des Neugeborenen§, Distress beim Neugeborenen               |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |   |  | Fieber             |                                     |             |  |
| Untersuchungen   | APGAR Score niedrig, fetale Herzfrequenz anomal |  |                    |                                     |             |  |

§Fetaler Tod, Totgeburt und Tod des Neugeborenen wurden nach Anwendung von Dinoproston berichtet, insbesondere nach dem Auftreten schwerwiegender Ereignisse wie einer Uterusruptur (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

## VAGINALE ANWENDUNG

### Sicherheitsprofil

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien mit topischen Darreichungsformen von Dinoproston (traten bei > 10 % der Patientinnen auf) sind Erbrechen bei der Mutter und abnorme fetale Herzfrequenz beim Säugling.

Zu den weiteren Nebenwirkungen, die bei bis zu 10 % der Patientinnen berichtet wurden, gehören Übelkeit, Rückenschmerzen, anormale Uteruskontraktionen, vulvovaginal brennendes Gefühl, Fieber und fetale Notlage.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse  | Sehr häufig                | Häufig                                   | Gelegentlich | Selten                              | Sehr selten | Nicht bekannt  |
|--|----------------------------|--|--------------|-------------------------------------|-------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 |                            |  |              | Disseminierte intravasale Gerinnung |             |  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |                            |  |              |                                     |             | Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion (einschließlich anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft), Überempfindlichkeit |
| Herzkrankungen   |                            |  |              |                                     |             | Herzstillstand   |
| Gefäßerkrankungen  |                            |  |              |                                     |             | Hypotonie, Hypertonie  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |                            |  |              |                                     |             | Asthma, Bronchospasmus, Lungenembolie, Lungenödem, Dyspnoe, Apnoe  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Erbrechen                  | Übelkeit                                 |              |                                     |             | Diarrhö  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       |                            | Rückenschmerzen                          |              |                                     |             |  |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen      |                            | Uteruskontraktionen anomal               |              |                                     |             | Abruptio placentae, Fruchtwasserembolie, schnelle Dilatation der Zervix, Uterusruptur, Fetaler Tod§, Totgeburt§, Tod des Neugeborenen§                       |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |                            | Brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich |              |                                     |             | Vaginalirritation  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |                            | Fieber                                   |              |                                     |             | Kopfschmerz  |
| Untersuchungen   | Fetale Herzfrequenz anomal | Fetaler Distress                         |              |                                     |             |  |

§Fetaler Tod, Totgeburt und Tod des Neugeborenen wurden nach Anwendung von Dinoproston berichtet, insbesondere nach dem Auftreten schwerwiegender Ereignisse wie einer Uterusruptur (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

**Überwachung nach der Markteinführung**

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Patientinnen, von denen die Weheneinleitung pharmakologischerweise (nicht nur für Dinoproston sondern auch für Oxytocin) induziert wird, erweisen ein erhöhtes Risiko um eine postpartale disseminierte intravasale Gerinnung zu entwickeln (siehe

Abschnitt 4.4). Die Frequenz dieser Nebenwirkung ist jedoch selten (< 1 Fall pro 1000 Geburten).

*Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:* Die Weheneinleitung wurde mit dem Risiko eines anaphylaktoiden Syndroms der Schwangerschaft (Fruchtwasserembolie (FWE)) in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Die genaue Pathophysiologie der FWE ist noch ungeklärt, jedoch wurde der Übergang von Bestandteilen des Fruchtwassers in die Zirkulation der Mutter für das Auftreten einer anaphylaktoiden Reaktion und einer mechanischen Obstruktion der Lungenkapillaren verantwortlich gemacht, was zu erheblichen hämodynamischen Problemen, Blutungen und neurologischen Problemen führt. Die am häufigsten berichteten klinischen Anzeichen sind akute Hypotonie, Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen, agitiertheitsähnliche Prodromi und Gefühl von Unwohlsein, Konvulsionen, Zyanose, Dyspnoe oder akute Atemnot, fetaler Distress, maternale Blutung, die in den meisten Fällen mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung in Zusammenhang steht. Diese klinischen Anzeichen können allein oder in Kombination auftreten.

#### 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 die Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte - Abteilung Vigilanz, Postfach 97, B-1000 Brüssel, Madou (Website: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), E-Mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die wichtigsten Anzeichen für eine Überreaktion auf PROSTIN E2 Tabletten sind Hyperkontraktilität oder Hypertonie des Myometriums, die fötale Not zur Folge haben können. Zur Behandlung einer Überreaktion des Myometriums muß das Arzneimittel aus der Vagina entfernt und die Patientin in eine seitliche, halbliegende Position gelegt werden, und eine Sauerstoffbehandlung muß erfolgen.

Da klinische Studien mit Prostaglandin-Antagonisten noch nicht ausreichend fortgeschritten sind, um Empfehlungen zu ermöglichen, muß eine Überdosierung zur Zeit symptomatisch behandelt werden.

Wenn bei Abbruch der Therapie die Überstimulation des Uterus (und/oder das fötale Leiden) nicht verschwindet, kann ein intravenös verabreichtes Beta-2-Mimetikum sinnvoll sein. Bleibt auch die tocolytische Behandlung erfolglos, ist eine sofortige Entbindung angezeigt..

Das Antgiftzentrum (070/245.245) bietet Beratung bei Überdosierung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Oxytocica, ATC-Code: G02AD02

Dinoproston oder Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) gehört zur Gruppe der natürlichen ungesättigten Fettsäuren. Prostaglandine haben sehr unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Sie können unter anderem Organe mit glattem Muskelgewebe stimulieren und die Reaktion von Organen auf andere hormonale Stimuli modulieren. Es wurde festgestellt, daß Dinoproston rhythmische Kontraktionen der Uterusmuskulatur auslöst, die bei längerem Anhalten zur Entleerung des Uterus führen können. Dinoproston wirkt im Gegensatz zu Oxytocin in jeder Schwangerschaftsphase und hat keine antidiuretische Wirkung.

Während der ersten sechs Monate der Schwangerschaft reagiert die Gebärmutter weniger stark auf Dinoproston als während der letzten drei Monate.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natürliche Prostaglandine werden sehr schnell aus den korrespondierenden freien polyungesättigten Fettsäuren gebildet. Schon in den kleinsten Konzentrationen rufen diese Substanzen wichtige Änderungen hervor. Dinoproston wird vollständig metabolisiert. Die Metabolisierung geschieht hauptsächlich in den Lungen. Die wichtigste Elimination geschieht über die Nieren.

Die Halbwertszeit von Dinoproston ist sehr kurz (weniger als eine Minute nach intravenöser Verabreichung). Die Metaboliten, von denen 13,14-dihydro-15-Keto-PGE<sub>2</sub> der wichtigste ist, sind viel weniger aktiv und haben eine Halbwertszeit von ungefähr acht Minuten.

Orale Anwendung

Etwa eine Stunde nach der oralen Verabreichung ist die Absorption vollständig. Periphere Plasmawerte von Dinoproston bleiben konstant. 30 bis 60 Minuten nach der oralen Einnahme werden die Spitzenplasmakonzentrationen von 13,14-dihydro-15-Keto-PGE<sub>2</sub> erreicht.

Vaginale Anwendung

Die Spitzenplasmakonzentrationen der wichtigsten Metaboliten werden 3 bis 4 Stunden nach Verabreichung erreicht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurden einige Hinweise auf eine schwache teratogene Wirkung, die zu Skelettanomalitäten führte, beobachtet. Diese trat ein, wenn Muttertieren eine subkutane Dosis von 3,3 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Es liegen auch Hinweise auf Embryotoxizität vor, die vermutlich auf die Steigerung des Uteruston zurückzuführen ist.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose (siehe Abschnitt 4.4 – Lactose), mikrokristalline Cellulose, kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei, Maisstärke, Magnesiumstearat.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (zwischen 2°C und 8°C).

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten: 10 Tabletten in Glasflasche Amber, Typ III.  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten: 4 Tabletten in Folienstreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien.

## 8. ZULASSUNGNUMMERN

PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten: BE111282.  
PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten: BE135457.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

- PROSTIN E2 0,5 mg Tabletten: 29.09.1978
- PROSTIN E2 3 mg Vaginaltabletten: 19.09.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.03.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2021

BEL 21H11