

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Inhoud van deze bijsluiter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
3. FARMACEUTISCHE VORM
4. KLINISCHE GEGEVENS
 - 4.1. THERAPEUTISCHE INDICATIES
 - 4.2. DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING
 - 4.3. CONTRA-INDICATIES
 - 4.4. BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK
 - 4.5. INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE
 - 4.6. VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING
 - 4.7. BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN
 - 4.8. BIJWERKINGEN
 - 4.9. OVERDOSERING
5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN
 - 5.1. FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
 - 5.2. FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN
 - 5.3. GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK
6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS
 - 6.1. LIJST VAN HULPSTOFFEN
 - 6.2. GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID
 - 6.3. HOUDBAARHEID
 - 6.4. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN
 - 6.5. AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING
 - 6.6. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN
7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING
10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten
PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten bevat 0,5 mg dinoproston in een tablet.
PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik bevat 3 mg dinoproston in een tablet.

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten bevat 185,5 mg lactose per tablet.
PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik bevat 742 mg lactose per tablet voor vaginaal gebruik.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten voor oraal gebruik.
PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROSTIN E2 tabletten zijn geïndiceerd voor de inductie van de arbeid bij à terme en bijna à terme zwangere vrouwen met een rijpe baarmoederhals, die een enkelvoudige zwangerschap met vertex presentatie vertonen. De tabletten voor vaginaal gebruik worden gebruikt als alternatief voor de orale of parenterale toediening van dinoproston.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik is beperkt tot gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en tot ziekenhuizen en klinieken met gespecialiseerde verloskundige afdelingen met faciliteiten voor continue monitoring.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden en het doseringsinterval mag niet worden verkort, aangezien dit het risico op uterus-hyperstimulatie, uterusruptuur, uterusbloeding, foetale en neonatale sterfte verhoogt.

ORALE TOEDIENING

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten worden met een weinig water doorgeslikt. De dosering van PROSTIN E2 dient aangepast aan de reactie van de individuele patiënte. Er zal steeds naar gestreefd worden zich te houden bij de laagste dosering PROSTIN E2 die voldoende uterus-contracties en/of een normale progressieve baarmoederhalsontsluiting veroorzaakt.

De begindosis bedraagt 0,5 mg (1 tablet) PROSTIN E2. Nadien wordt het product om het uur toegediend waarbij de gebruikelijke dosis 0,5 mg (1 tablet) bedraagt. Is de verwekte uterusactiviteit onvoldoende, dan kan een dosis van 1 mg (2 tabletten) om het uur worden toegediend tot de uterus-contracties efficiënt zijn geworden. Het is echter aangeraden een dosis van 1,5 mg (3 tabletten) per keer niet te overschrijden. Bij goed vorderen der ontsluiting is het meestal mogelijk de dosis opnieuw te verlagen tot 0,5 mg (1 tablet) om het uur. Continue toediening van het geneesmiddel gedurende meer dan 2 dagen wordt niet aanbevolen.

VAGINALE TOEDIENING

De dosering van PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik moet aan de individuele respons van de patiënte aangepast worden. Normaal dient één tablet voor vaginaal gebruik hoog in het achterste schedegewelf ingebracht te worden.

Wanneer de weeën na 6-8 uur niet begonnen zijn, mag een tweede tablet ingebracht worden. De maximum dosis per dag van 6 mg dinoproston (2 tabletten voor vaginaal gebruik) mag niet overschreden worden. De behandeling mag de dag daarop herhaald worden. Wanneer de weeën na 48 uur niet ingetreden zijn, dient een andere behandeling toegepast te worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PROSTIN E2 bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van PROSTIN E2 bij pediatrische patiënten behalve bij adolescenten.

4.3 Contra-indicaties

Toediening van PROSTIN E2 is tegenaangewezen:

1. bij patiënten die met een overgevoeligheid voor dinoproston of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
2. bij patiënten bij wie ocytocaica in het algemeen tegenaangewezen zijn in geval van:

- multipariteit (zes of meer voldragen zwangerschappen)
- slechte indaling van het hoofd
- eerdere baarmoederoperatie (na een keizersnede, hysterotomie, enz.)
- cefalopelvische disproportie
- foetaal hartprofiel wijzend op foetale nood
- obstetrische omstandigheden waarbij de risico-batenverhouding voor de moeder en/of de foetus pleit voor een chirurgische ingreep
- onverklaarde vaginale bloedingen en/of abnormale baarmoederbloedingen gedurende de huidige zwangerschap
- niet-hoofdligging
- antecedenten van moeilijke en/of traumatische bevalling

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Dit product dient uitsluitend in ziekenhuizen gebruikt te worden en te worden toegediend onder medisch toezicht.
- Vooraleer PROSTIN E2 toe te dienen moet een vaginaal onderzoek verricht worden.
- Zoals bij elk oxytocisch middel moet het risico op uterusruptuur worden overwogen. Gelijktijdige medicatie, maternale en foetale status moeten in overweging worden genomen om het risico op uterushyperstimulatie, uterusruptuur, uterusbloeding, foetale en neonatale sterfte te minimaliseren. Tijdens het gebruik van dinoproston moet continue elektronische monitoring van de baarmoederactiviteit en de foetale hartslag worden uitgevoerd. Patiënten die uterushypertonie of hypercontractiliteit ontwikkelen, of bij wie zich ongebruikelijke foetale hartslagpatronen ontwikkelen, moeten worden behandeld op een manier die het welzijn van de foetus en de moeder bevordert. .
- Dinoproston moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire, hepatische of renale functie, astma, glaucoom of verhoogde intra-oculaire druk of ruptuur van de chorioamniotische membranen. Dinoproston moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een meerlingzwangerschap.
- Vrouwen van 35 jaar of ouder die complicaties vertoonden gedurende de zwangerschap of van wie de zwangerschap langer duurde dan 40 weken, vertonen een verhoogd risico op een diffuse intravasale stolling na de bevalling. Bovendien kunnen deze factoren later het risico geassocieerd met de inductie van de arbeid verhogen (zie rubriek 4.8). Bijgevolg moet dinoproston met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze vrouwen. Er moeten maatregelen worden genomen om zo vlug mogelijk secundaire fibrinolyse op te sporen gedurende de fase die volgt op de bevalling.
- PROSTIN E2 mag enkel toegediend worden door artsen die beschikken over goede obstetrische infrastructuur (inclusief apparatuur voor de controle van de hemodynamische functies) en over de mogelijkheid om snel operatief in te grijpen bij mogelijke gevaren voor moeder en kind.
- Wanneer de werking van PROSTIN E2 te krachtig blijkt (bijv. uteriene hypertonie met en zonder foetale bradycardie), kan het gebruik van tocolytica (bijv. fenoterol) doeltreffend zijn.
- Omdat nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, zal men voorzichtigheidshalve afzien van het gebruik van PROSTIN E2 bij pathologische zwangerschappen, dit wil zeggen deze bij dewelke het foetale risico statistisch is verhoogd (bijv. hypertensie, diabetes, toxicose, overdragen zwangerschap, enz.).
- Uit dierstudies waarbij hoge doses gedurende verschillende weken werden toegediend, is gebleken dat prostaglandinen van de reeksen E en F botproliferatie kunnen veroorzaken. Een soortgelijk effect is tevens waargenomen bij pasgeboren baby's die gedurende lange tijd met prostaglandine E₁ werden behandeld. Bij kortstondige toediening van PROSTIN E2 zijn dergelijke effecten op het bot niet aangetoond.
- De inductie van arbeid wordt gewoonlijk in verband gebracht met het risico van vruchtwaterembolie (ook anafylactoïde zwangerschapssyndroom genoemd). Na het gebruik van verschillende formuleringen van dinoproston voor cervicale maturatie zijn gevallen gemeld van vruchtwaterembolie (zie rubriek 4.8). Het begint vaak abrupt tijdens de arbeid en bevalling/keizersnede of tot 48 uur postpartum.
- De arts dient erop bedacht te zijn dat de intracervicale toediening van dinoproston kan resulteren in een onbedoelde ruptuur en een daaropvolgende embolie van antigene stoffen. Dit kan in zeldzame gevallen de ontwikkeling van het anafylactoïde zwangerschapssyndroom (vruchtwaterembolie) veroorzaken.
- Mogelijke fatale, ernstige cardiovasculaire voorvallen (myocardinfarct en/of ventriculaire fibrillatie) werden gemeld met prostaglandinen en prostaglandine-analogen voor injectie. Het risico van deze voorvallen verhoogt met de leeftijd, chronisch roken en recent roken. Als voorzorgsmaatregel moet aan vrouwelijke patiënten worden gevraagd niet te roken tijdens de dagen die de toediening van dinoproston voorafgaan.

Lactose

Prostin E2 tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De reactie op ocytocine kan versterkt worden in de aanwezigheid van exogene prostaglandinetherapie. Gelijktijdig gebruik met andere oxytocische middelen wordt niet aanbevolen. Een doseringsinterval van minstens 6 uur wordt aanbevolen in het geval van oxytocinegebruik dat noodzakelijk wordt geacht na toediening van dinoproston.

Aangezien ocytocine en dinoproston op verschillende receptoren van de uteriene gladde spiercellen inwerken, kan bij een gelijktijdige toediening van beide stoffen de contractiliteit van het myometrium toenemen. Het is derhalve aanbevolen de patiënte zorgvuldig te controleren indien deze geneesmiddelen na elkaar worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van dinoproston op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap:

PROSTIN E2 is aangewezen bij de behandeling van zwangere vrouwen, voor een gebruik vóór het einde van de zwangerschap of tijdens de bevalling.

Elke dosis die een langdurige toename van de baarmoedertonus veroorzaakt, kan het embryo of de foetus in gevaar brengen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding:

De prostaglandinen worden in zeer geringe concentraties uitgescheiden in de moedermelk.

Men heeft geen meetbaar verschil opgemerkt tussen de melk van moeders die voortijdig bevelen en deze van moeders die tijdig bevelen.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

ORALE TOEDIENING

Veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde ongewenste geneesmiddelenreacties tijdens klinische onderzoeken met orale formuleringen van dinoproston (die optraden bij >10% van de patiënten) zijn diarree, misselijkheid, braken bij de moeder, abnormale uteruscontracties, zwakke APGAR-score en abnormaal foetaal hartritme bij de zuigeling.

Overige bijwerkingen die werden gemeld bij tot 10% van de patiënten zijn vasovagale symptomen (aangezichtsroodheid, koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid), hypertensie en foetaal lijden.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoen- ingen				Diffuse intravasale stolling		
Immuunsysteemaan- doeningen						Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie (inclusief anafylactoïde zwangerschaps- syndroom), overgevoeligheid
Zenuwstelselaan- doeningen		Vasovagale symptomen (aangezichts- roodheid, koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid)				
Hartaandoeningen						Hartstilstand
Bloedvataandoenin- gen		Hypertensie	Hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaa- ndoeningen			Broncho- spasme			Astma, longoedeem, dyspneu, apneu
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken					
Huid- en onderhuidaandoen- ingen			Huiduitslag			
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen						Rugpijn
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Abnormale baarmoedercontracties	Foetale nood	Placentalos- lating			Snelle dilatatie van de baarmoederhals, vruchtwaterembolie, uterusruptuur, foetale sterfte§, overlijden in utero§, neonataal overlijden§, neonataal lijden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Koorts			
Onderzoeken	Zwakke Apgarscore, abnormaal foetaal hartritme					

§ Foetale sterfte, overlijden in utero en neonataal overlijden zijn gemeld na toediening van dinoproston, vooral na het optreden van ernstige voorvallen zoals uterusruptuur (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

VAGINALE TOEDIENING

Veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde ongewenste geneesmiddelenreacties tijdens klinische onderzoeken met topische formuleringen van dinoproston (die optraden bij >10% van de patiënten) zijn braken bij de moeder en abnormaal foetaal hartritme bij de zuigeling. Overige bijwerkingen die werden gemeld bij tot 10% van de patiënten zijn misselijkheid, rugpijn, abnormale uteruscontracties, vulvovaginaal branderig gevoel, koorts en foetale lijden.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Diffuse intravasale stolling		
Immuunsysteem-aandoeningen						Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie (inclusief anafylactoïde zwangerschapssyndroom), overgevoeligheid
Hartaandoeningen						Hartstilstand
Bloedvataandoeningen						Hypotensie, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						Astma, bronchospasme, longembolie, longoedeem, dyspneu, apneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Misselijkheid				Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn				
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		Abnormale baarmoedercontracties				Placentaloslating, vruchtwaterembolie, snelle dilatatie van de baarmoederhals, uterusruptuur, foetale sterfte [§] , overlijden in utero [§] , neonataal overlijden [§]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vulvovaginaal branderig gevoel				Irritatie ter hoogte van de vagina
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts				Hoofdpijn
Onderzoeken	Abnormaal foetaal hartritme	Foetale nood				

[§] Foetale sterfte, overlijden in utero en neonataal overlijden zijn gemeld na toediening van dinoproston, vooral na het optreden van ernstige voorvallen zoals uterusruptuur (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Postmarketing surveillance

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: De patiënten bij wie de arbeid farmacologisch werd ingeleid (zowel met dinoproston als met ocytocine) vertonen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een diffuse intravasale stolling na de bevalling (Zie rubriek 4.4). De frequentie van deze bijwerking is echter laag (<1 geval per 1000 bevallingen).

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium: de inductie van arbeid werd in verband gebracht met het risico van anafylactoïde

zwangerschapssyndroom (vruchtwaterembolie) (zie rubriek 4.4). De precieze fysiopathologie van vruchtwaterembolie blijft onopgehelderd, maar het overgaan van de vruchtwatercomponenten in de maternale circulatie werd verdacht in het optreden van een anafylactoïde reactie en mechanische obstructie van de longcapillairen met ernstige hemodynamische, hemorrhagische en neurologische problemen tot gevolg. De vaakst gemelde klinische tekenen zijn acute hypotensie, hartstilstand, hartaritmieën, agitatie-achtige prodromen en gevoel van malaise, convulsies, cyanose, dyspneu of acute ademnood, foetale lijden, maternale bloeding in de meerderheid van de gevallen gepaard gaand met diffuse intravasale stolling. Deze klinische tekenen kunnen afzonderlijk of in combinatie optreden.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

De voornaamste tekenen van een overdreven reactie op PROSTIN E2 tabletten zijn hypercontractiliteit of hypertonie van het myometrium, die aanleiding kunnen geven tot foetale nood. Behandeling van een overdreven reactie van het myometrium bestaat uit het verwijderen van de medicatie uit de vagina, het plaatsen van de patiënt in een laterale semi-liggende houding en het toedienen van zuurstof.

Daar de klinische studies met prostaglandine-antagonisten nog niet voldoende gevorderd zijn om aanbevelingen mogelijk te maken, moet op dit ogenblik overdosering symptomatisch behandeld worden.

Ingeval stopzetting van de therapie de overstimulatie van de baarmoeder (en/of het foetale lijden) niet doen verdwijnen kan een intraveneus toegediend bètamimeticum nuttig zijn. Faalt ook de tocolytische behandeling zonder resultaat, dan is een onmiddellijke bevalling aangewezen.

Het Antigifcentrum (070/245.245) kan ondersteuning beiden bij een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ocytocica.

ATC-code: G02AD02.

Dinoproston of prostaglandine E₂ (PGE₂) behoort tot een familie van natuurlijke onverzadigde vetzuren. Prostaglandinen bezitten zeer verscheidene farmacologische eigenschappen, waaronder het vermogen om organen die gladde spierweefsels bevatten te stimuleren en de respons van organen op andere hormonale stimuli te moduleren. Er werd vastgesteld dat dinoproston ritmische uteruscontracties doet ontstaan die, zo zij lang genoeg aanhouden, de uterusinhoud kunnen uitdrijven. In tegenstelling tot ocytocine beïnvloedt dinoproston de uterus op om het even welk ogenblik van de zwangerschap en heeft geen antidiuretisch effect.

Tijdens het eerste en tweede zwangerschapstrimester is de zwangere vrouw minder gevoelig voor dinoproston dan tijdens het laatste zwangerschapstrimester.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natuurlijke prostaglandinen worden zeer snel geproduceerd uit corresponderende vrije polyonverzadigde vetzuren. Zelfs in minieme hoeveelheden brengen deze substanties grote veranderingen teweeg. Dinoproston wordt volledig gemetaboliseerd. De metabolisatie gebeurt vooral in de longen. De belangrijkste eliminatieroute is via de nieren.

De halfwaardetijd van dinoproston is zeer kort (minder dan 1 minuut na intraveneuze toediening). De metabolieten, waarvan de voornaamste 13,14-dihydro-15-keto-PGE₂ is, zijn veel minder actief en hebben een halfwaardetijd van ongeveer 8 minuten.

ORALE TOEDIENING

Ongeveer 1 uur na orale toediening is de absorptie volledig. Perifere plasmawaarden van dinoproston blijven constant.

30 tot 60 minuten na orale toediening worden de piekplasmaconcentraties bereikt van 13,14-dihydro-15 keto-PGE₂.

VAGINALE TOEDIENING

De piekplasmaconcentraties van de belangrijkste metabolieten worden bereikt 3 à 4 uur na toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bij ratten waarvan de moeder een subcutane dosis van 3,3 mg/kg/dag kreeg, werd een gering teratogeen effect, met daaruit voortvloeiende skeletabnormaliteiten, waargenomen. Er zijn eveneens gegevens die duiden op embryotoxiciteit, die waarschijnlijk het gevolg is van de toename van de uteriene tonus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose (zie rubriek 4.4 – Lactose), microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal silicium, maïszetmeel, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (tussen 2°C en 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten: 10 tabletten in amber glazen fles, type III.
PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik: 4 tabletten in strip.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

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

PROSTIN E2 0,5 mg tabletten: BE111282.

PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik: BE135457.

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- PROSTIN E2 0,5 mg tabletten: 29/09/1978.
- PROSTIN E2 3 mg tabletten voor vaginaal gebruik: 19/09/1986.

Datum van laatste verlenging: 18/03/2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2021

BEL 21H11