

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PREPIDIL

0,5 mg/3 g vaginálny gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: dinoprostón ako prostaglandín E₂ (PGE₂), ktorý sa vyskytuje prirodzene.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 mg dinoprostónu v 3 g (2,5 ml) vaginálneho gélu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny gél

Polotuhý polopriesvitný viskózný gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PREPIDIL je indikovaný na dozretie (zmäknutie) nepripraveného krčka maternice u gravidných žien v termíne alebo blízko termínu pôrodu z medicínskych alebo gynekologických indikácií na vyvolanie pôrodu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Začiatočná dávka 0,5 mg PREPIDILU sa aplikuje do cervikálneho kanála tesne pod úroveň vnútornej cervikálnej bránky. Je nutné dbať na to, aby liek nebol aplikovaný nad úroveň vnútornej cervikálnej bránky (extraamniotický priestor). Pokiaľ nedôjde k adekvátnej odpovedi krčka maternice, je možné opakovane podať 0,5 mg s intervalom 6 hodín medzi jednotlivými podaniami. Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka je 1,5 mg dinoprostónu počas 24 hodín.

Používať ho smú len kvalifikovaní zdravotníci pracovníci a len v nemocniciach a na klinikách so špecializovanými pôrodnickými jednotkami vybavenými na kontinuálne sledovanie.

Kvôli zvýšenému riziku hyperstimulácie maternice, ruptúry maternice, krvácania maternice, úmrtia plodu a úmrtia novorodenca sa odporúčaná dávka nemá prekročiť a dávkovací interval sa nemá skrátiť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dinoprostón sa nemá používať u pacientok, u ktorých sú uterotonické lieky všeobecne kontraindikované, ako napríklad:

- viacnásobné rodičovstvo (6 alebo viac predchádzajúcich gravidít)

- nedošlo k prerezávaniu hlavičky
- anamnéza chirurgického zákroku na maternici (napr. cisársky rez, hysterotómia)
- cefalopelvická disproporcja
- frekvencia srdca plodu naznačuje začínajúce oslabenie plodu
- pôrod, pri ktorom pomer prínosu/rizika pre matku alebo plod preferuje chirurgický zásah
- nevysvetliteľný vaginálny výtok a/alebo nezvyčajné krvácanie z maternice počas súčasnej gravidity
- iná poloha plodu ako hlavičkou nadol
- existujúce zápalové ochorenie malej panvy napriek zodpovedajúcej predchádzajúcej liečbe
- podozrenie alebo potvrdená *placenta praevia*

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rovnako ako pri iných oxytotických liekoch sa má brať do úvahy riziko ruptúry maternice. Má sa zväžiť súbežné užívanie liekov, stav matky a stav plodu, aby sa minimalizovalo riziko hyperstimulácie maternice, ruptúry maternice, krvácania maternice, úmrtia plodu a úmrtia novorodenca. Počas používania dinoprostónu sa má vykonávať nepretržité elektronické sledovanie aktivity maternice a srdcového pulzu plodu. Pacientky, u ktorých sa vyvinul hypertonus alebo hyperkontraktilita maternice alebo u ktorých sa vyvinul nezvyčajný srdcový pulz plodu, sa majú liečiť takým spôsobom, ktorý je v prospech plodu a matky.

Dinoprostón sa má používať opatrne u pacientok s poruchou kardiovaskulárnej funkcie, funkcie pečene alebo obličiek, s astmou, glaukómom alebo zvýšeným vnútroočným tlakom alebo natrhnutými chorioamniotickými membránami. Dinoprostón sa má používať opatrne u pacientok s viacpočetným tehotenstvom.

Preukázalo sa, že ženy vo veku 35 rokov alebo viac, ženy s komplikáciami počas gravidity a ženy s gestačným vekom viac ako 40 týždňov majú zvýšené riziko popôrodnej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Okrem toho tieto faktory môžu ďalej zvyšovať riziko súvisiace s indukciou pôrodu (pozri časť 4.8). Preto sa u týchto žien má dinoprostón používať opatrne. Na skorú diagnostiku vyvíjajúcej sa fibrinolýzy v bezprostrednej popôrodnej fáze sa majú prijať príslušné opatrenia.

Lekár musí byť upozornený, že endocervikálna aplikácia gélu PREPIDILU môže mať za následok samovoľné narušenie a následnú embolizáciu antigénnych tkanív, čo vo vzácnych prípadoch môže spôsobiť anafylaktoidný tehotenský syndróm (embolizácia plodovou vodou).

Liek sa môže podávať len v nemocniciach a na špecializovaných pôrodnických klinikách, kde je zabezpečená nepretržitá 24-hodinová lekárska kontrola.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odpoveď na oxytocín môže byť zvýraznená za prítomnosti exogénnej prostaglandínovej liečby. Súbežné používanie s inými oxytotickými liekmi sa neodporúča. V prípade, že sa po podaní dinoprostónu považuje za nevyhnutné použitie oxytocínu, odporúča sa podať ho s odstupom najmenej 6 hodín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dinoprostón je určený na použitie u gravidných žien v termíne alebo blízko termínu pôrodu.

Prostaglandín E₂ spôsobil zvýšenie výskytu skeletálnych anomálií u potkanov a králikov. Preukázalo sa, že dinoprostón je embryotoxický u potkanov a králikov a akákoľvek dávka, ktorá vyvolá

pretrvávajúci tonus maternice, by mohla vystaviť embryo alebo plod riziku (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Dojčenie

Prostaglandíny sa vylučujú vo veľmi nízkych koncentráciách do materského mlieka. V mlieku matiek, ktoré porodili predčasne alebo v termíne, sa nezistili žiadne merateľné rozdiely.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali pri lokálnom použití cervikálneho gélu, intravaginálneho gélu a vaginálnych tabliet.

Použité frekvencie sú nasledovné: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) | Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) | Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) | Neznáme |
|--|-----------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|
| Nežiaduce účinky týkajúce sa matky | | | | | | |
| Poruchy imunitného systému | | | | | | Hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktická reakcia, anafylaktický šok, anafylaktoidná reakcia) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | | Hnačka, nauzea, vracanie | | | | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | Bolesť chrbta | | | | |
| Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období | | Anomálie kontraktility maternice (zvýšená frekvencia, tonus alebo trvanie) | | | | Abrupcia placenty, pulmonálna embolizácia spôsobená amniotickou tekutinou, rapidná cervikálna |

| | | | | | | |
|---|--|---------------------|--|--|--|---|
| | | | | | | dilatácia, ruptúra maternice |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | | Pocit tepla v pošve | | | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | Horúčka | | | | |
| Poruchy ciev | | | | | | Hypertenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | | | | Astma, bronchospazmus |
| Nežiaduce účinky týkajúce sa plodu | | | | | | |
| Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období | | | | | | Úmrtie plodu, narodenie mŕtveho plodu, úmrtie novorodenca * |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia: | Tiesň plodu/ zmenená frekvencia srdca plodu | | | | | |

*Po aplikácii dinoprostónu sa hlásilo úmrtie plodu, narodenie mŕtveho plodu a úmrtie novorodenca potom, ako sa vyskytli závažné udalosti, ako je ruptúra maternice (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Sledovanie lieku po uvedení na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému: Zvýšené riziko popôrodnej diseminovanej intravaskulárnej koagulácie bolo popísané u pacientok, u ktorých bol pôrod farmakologicky indukovaný, buď dinoprostónom alebo oxytocínom (pozri časť 4.4). Frekvencia týchto nežiaducich účinkov bola zriedkavá (<1 na 1000 pôrodov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť hyperkontraktilitou maternice a hypertonusom maternice. Zistilo sa, že z dôvodu prechodnej povahy myometriálnej hyperstimulácie indukovanej PGE₂ je vo väčšine prípadov účinná nešpecifická, konzervatívna liečba, t. j. zmena polohy matky a podanie kyslíka matke. β-adrenergické lieky sa môžu používať na liečbu hyperstimulácie po podaní PGE₂ na dozretie krčka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: uterotoniká (látky zvyšujúce tonus maternice), prostaglandíny
ATC kód: G02AD02

Mechanizmus účinku

Na stimuláciu maternice

Dinoprostón stimuluje myometrium gravidnej maternice ku kontrakciám spôsobom, ktorý je podobný kontrakciám pozorovaným počas pôrodu maternice v termíne. Či je, alebo nie je tento účinok výsledkom priameho účinku dinoprostónu na myometrium, sa nezistilo. Myometriálne kontrakcie indukované vaginálnym podaním dinoprostónu sú však vo väčšine prípadov dostatočné na vyvolanie vypudenia plodu z maternice.

Na dozretie krčka

Dinoprostón má lokálny cervikálny účinok pri navodení zmäkčenia, spotrebovania a dilatácie. Tieto zmeny nazývané aj dozretie krčka sa objavujú spontánne, keď normálna gravidita dospeje k pôrodu a umožňujú vypudenie obsahu maternice znížením odporu krčka súbežne so zvyšovaním aktivity myometria.

Ďalšie účinky

Dinoprostón je tiež schopný stimulovať hladké svalstvo gastrointestinálneho traktu u ľudí. Tento účinok môže byť zodpovedný za vracanie a/alebo hnačku, ktoré sú príležitostne pozorované pri používaní dinoprostónu na preindukciu cervikálneho dozretia.

U laboratórnych zvierat a tiež u ľudí môžu vysoké dávky dinoprostónu znížiť krvný tlak, pravdepodobne ako následok svojho účinku na hladké svalstvo vaskulárneho systému. Dinoprostón môže tiež zvýšiť telesnú teplotu; pri dávke dinoprostónu používanej na dozretie krčka sa však tieto účinky nepozorovali.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti liečiva

Absorpcia

Po vaginálnom podaní sa dinoprostón rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie cervikálneho gélu sa dosahujú v priebehu 30-45 minút. 73 % dinoprostónu sa viaže na ľudský plazmatický albumín.

Zvýšenie prostaglandínových metabolitov v plazme bolo významne vyššie pri vaginálnom géle ako pri vaginálnych tabletkách, čo svedčí o tom, že gél má väčšiu biologickú dostupnosť.

Po vložení vaginálnej tablety sa absorpcia PGE₂ (meraná prítomnosťou metabolitov PGE₂) zvyšuje a maximum dosahuje približne po 40 minútach.

Po užití perorálnej tablety bola absorpcia PGE₂ (meraná prítomnosťou metabolitov PGE₂) detekovateľná po 15 minútach, pričom maximálna hladina sa vyskytuje približne 45 minút po prvej perorálnej dávke. Existuje len málo dôkazov o kumulatívnych účinkoch liečiva po podaní druhej dávky po jednej hodine.

Distribúcia a biotransformácia

Dinoprostón sa v značnej miere distribuuje v tele matky.

Intavenózne podanie vedie k veľmi rýchlej distribúcii a metabolizmu, pričom po 15 minútach zostáva v krvi len 3 % liečiva v nezmenenej forme. V ľudskej krvi a moči sa našlo najmenej deväť metabolitov prostaglandínu E₂.

PGE₂ sa rýchlo metabolizuje na 13, 14-dihydro-15-keto PGE₂, ktorý sa konvertuje na 13, 14-dihydro, 15-keto PGA₂. Dinoprostón sa u ľudí úplne metabolizuje. V značnej miere sa metabolizuje v pľúcach a metabolity sa ďalej metabolizujú v pečeni a v obličkách.

Eliminácia

Liečivo a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami, pričom malé množstvo sa vylučuje stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza, mutagenéza, porucha fertility

Biologické štúdie karcinogenity s dinoprostónom sa neuskutočnili u zvierat z dôvodu obmedzených indikácií pre použitie a krátkeho trvania podávania. V mikronukleárnom teste ani Anesovom teste sa nepozoroval žiadny dôkaz mutagenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý, triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PREPIDIL je balený v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke s obsahom 3 g (2,5 ml) vaginálneho gélu, čo predstavuje dávku 0,5 mg dinoprostónu.

Vnútorý obal:

Jednorazová naplnená injekčná striekačka z LDPE zložená z valca, piestu a koncového krytu, ktorý sa zároveň používa ako nadstavec piestu.

Vonkajší obal:

Uzavretý plastický obal obsahujúci jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku a samostatne zabalený sterilný katéter, písomná informácia pre používateľku, papierová skladačka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

NÁVOD NA POUŽITIE PRÍSLUŠENSTVA INJEKČNEJ STRIEKAČKY

Vyberte sterilný katéter a sterilnú injekčnú striekačku z obalu.

1. Odstráňte ochranný koncový kryt z injekčnej striekačky (má slúžiť ako nadstavec piestu).
2. Vložte ochranný koncový kryt do injekčnej striekačky.
3. Na koniec injekčnej striekačky pevne nasadíte katéter (musí zapadnúť na miesto) a aplikujte obsah injekčnej striekačky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0284/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021