

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PREPIDIL 0,5 mg gel voor endocervicaal gebruik

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

PREPIDIL bevat 0,5 mg dinoproston in 3 g gel voor endocervicaal gebruik.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Gel voor endocervicaal gebruik.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

PREPIDIL 0,5 mg gel voor endocervicaal gebruik is aangewezen voor het rijpen van een ongunstige cervix bij vrouwen met een voldragen of bijna voldragen zwangerschap met een medische of obstetrische noodzaak tot inductie van de arbeid.

**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 uterushyperstimulatie, uterusruptuur, uterusbloeding, foetale en neonatale sterfte verhoogt.

**Dosering**

Teneinde het product op gepaste wijze toe te dienen, dient de patiënte in steensnede houding te liggen en moet de baarmoederhals zichtbaar gemaakt zijn d.m.v. een speculum.

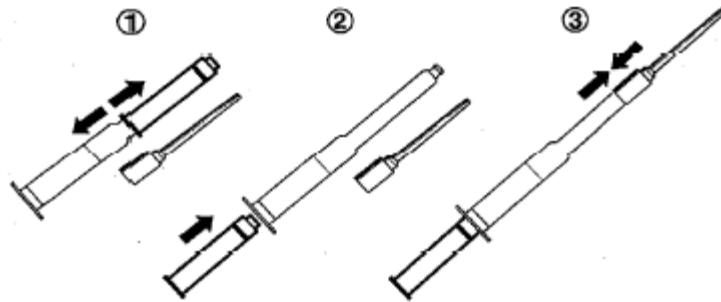
De spuit zachtjes endocervicaal inbrengen (juist onder de interne baarmoederhalsopening) en via de bijgeleverde katheter de gehele inhoud van de spuit zachtjes injecteren (0,5 mg dinoproston = 3 g PREPIDIL) en de katheter verwijderen.

PREPIDIL mag niet verder dan het niveau van de interne baarmoederhalsopening worden toegediend. Na het inbrengen van de gel moet de patiënte minstens 15 minuten op de rug blijven liggen, opdat zo weinig mogelijk gel zou wegvloeien.

Gebruik de inhoud van een spuit slechts voor één patiënte. Het is niet aangewezen te proberen de kleine hoeveelheid gel die in de katheter achterblijft, toe te dienen. De spuit, de katheter en elk ongebruikt deel van de verpakking inhoud dienen verwijderd na gebruik.

**Wijze van toediening**

Neem de steriele katheter en de steriele spuit uit de verpakking.



1. Verwijder de beschermkap (te gebruiken als verlengstuk van de plunjer).
2. Breng de beschermkap in de spuit.
3. Bevestig de katheter stevig op de spuit (de katheter moet klikken) en dien de inhoud van de spuit toe.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Predipil bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er is geen relevant gebruik van Predipil bij pediatrische patiënten behalve bij adolescenten.

### 4.3 Contra-indicaties

Toediening van PREPIDIL is tegenaangewezen:

1. Bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
2. Bij patiënten bij wie ocytoca 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;
  - Stuitligging;
  - Infectie van de lagere geslachtswegen;
  - Antecedenten van moeilijke en/of traumatische bevalling;
  - Onderste deel van de foetus boven het bekken;
  - Actieve hart-, long-, nier- of leverziekte;

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Dit product dient uitsluitend in ziekenhuizen gebruikt te worden en moet toegediend worden onder medisch toezicht.
- 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 bij wie er zich een hypertonie of een hypercontractiliteit van de baarmoeder ontwikkelt of bij wie de foetus een abnormaal hartprofiel vertoont, zouden moeten behandeld worden met het oog op het algemeen welzijn van de foetus en van de moeder.

- 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.
- De verhouding hoofd-bekken dient zorgvuldig geëvalueerd te worden vooraleer PREPIDIL te gebruiken.
- 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 E<sub>1</sub> werden behandeld. Bij kortstondige toediening van PREPIDIL zijn dergelijke effecten op het bot niet aangetoond.
- PREPIDIL mag niet verder dan het niveau van de interne baarmoederhalsopening worden ingebracht, daar bij extra-amniotische toediening hyperstimulatie van de baarmoeder is waargenomen.
- In het algemeen is de inductie van de arbeid geassocieerd met het risico op vruchtwaterembolie (ook anafylactoïde zwangerschapssyndroom genoemd). Na het gebruik van verschillende formuleringen van dinoproston voor cervicale rijping zijn gevallen gemeld van vruchtwaterembolie (zie rubriek 4.8). Het begint vaak abrupt tijdens de arbeid en de 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 vruchtwaterembolie (ook bekend als het anafylactoïde zwangerschapssyndroom) veroorzaken.
- Zoals voor alle intra-uteriene toedieningen moet men rekening houden met het risico op lokale infecties door extra-amniotische toediening. In dat geval moeten die infecties behandeld worden.
- Mogelijke fatale, ernstige cardiovasculaire voorvallen (myocardinfarct en/of ventriculaire fibrillatie) werden gemeld met prostaglandinen en prostaglandine-analogen voor injectie. Tot op heden werden deze voorvallen nooit gemeld na endocervicale toediening van PGE<sub>2</sub>. Het risico op 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 voor de toediening van dinoproston.

#### **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. Het is derhalve aanbevolen de patiënte zorgvuldig op te volgen 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**

PREPIDIL is aangewezen bij de behandeling van zwangere vrouwen 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

Prostaglandinen worden in zeer geringe concentraties afgescheiden in de moedermelk.

Men heeft geen meetbaar verschil opgemerkt in de melk van moeders die voortijdig bevallen zijn en moeders die tijdig bevallen zijn.

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

Niet van toepassing.

### 4.8 Bijwerkingen

#### Veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde geneesmiddelenreacties die tijdens klinische studies werden gemeld voor topische formuleringen van dinoproston (die optreden 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, pyrexie, baarmoederhypertonie, verhoogde baarmoedercontracties, abnormale baarmoeder-contrasties, foetale nood en vulvovaginaal branderig gevoel.

#### Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

De volgende tabel met bijwerkingen en frequenties is gebaseerd op gegevens uit klinische studies. De bijwerkingen worden binnen elke frequentie genoteerd in afnemende volgorde van ernst.

Het voorkomen en de ernst van de bijwerkingen van dinoproston zijn dosisafhankelijk en tot op bepaalde hoogte afhankelijk van de wijze van toediening. De hieronder aangegeven bijwerkingen zijn waargenomen bij toediening van PREPIDIL en zijn geclassificeerd volgens hun frequentie:

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:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Diffuse intravasale stolling*		Leukocytose
Immuunsysteem aandoeningen						Anafylactische shock, Anafylactische reactie, Anafylactoïde reactie, Overgevoeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen						Rhonchi, Dyspnoe, Ongemak op de borst, Hoest

Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Braken	Misselijkheid				Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn				
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		Abnormale baarmoedercontracties Baarmoederhypertonie, Verhoogde baarmoedercontracties, Foetale nood				Anafylactoïde zwangerschapssyndroom*, Uterusruptuur, Foetale sterfte <sup>§</sup> , Overlijden in utero <sup>§</sup> , neonataal overlijden <sup>§</sup> , Premature baby, Foetale acidose
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Vulvovaginal branderig gevoel				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie				Pijn
Onderzoeken	Abnormaal foetaal hartritme					Lage APGAR score

\* zie rubriek 4.4

§ 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).

#### 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](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)).

#### **4.9 Overdosering**

Daar PREPIDIL 0,5 mg gel voor endocervicaal gebruik enkel als een monodosisspuit beschikbaar is, kunnen de overdoseringssymptomen normaal enkel voorkomen ten gevolge van een individuele gevoeligheid van de patiënte voor het product. Daar de klinische studies met prostaglandineantagonisten nog niet voldoende gevorderd zijn om aanbevelingen mogelijk te maken, moet op dit ogenblik overdosering symptomatisch behandeld worden.

Overdoseringssymptomen kunnen hypercontractiliteit van de baarmoeder of baarmoederhypertonie zijn, die kunnen leiden tot foetale nood. Wegens het voorbijgaand karakter van de myometriale hyperstimulatie geïnduceerd door PGE<sub>2</sub>, is een conservatieve, niet-specifieke behandeling, bestaande uit een wijziging van de houding van de moeder en de toediening van zuurstof aan de moeder, doeltreffend gebleken in de overgrote meerderheid van de gevallen. Ingeval stopzetting van de therapie de overstimulatie van de baarmoeder (en/of het foetale lijden) niet doen verdwijnen kan een

intraveneus toegediend bèta-2-mimeticum nuttig zijn. Blijft ook de tocolytische behandeling zonder resultaat dan is onmiddellijke verlossing aangewezen.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Ocytocica.

ATC-code: G02AD02.

Dinoproston of prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) behoort tot een familie van natuurlijke onverzadigde vetzuren.

Prostaglandinen bezitten zeer verscheiden farmacologische eigenschappen, waaronder het vermogen om organen die gladde spierweefsels bevatten te stimuleren en de respons van organen op andere hormonale stimuli te moduleren.

Endocervicaal toegediend dinoproston vergemakkelijkt de baarmoederhalsrijping bij patiënten met ongunstige voorwaarden voor de inleiding. Het specifiek werkingsmechanisme is niet volledig opgehelderd. Proefondervindelijk werd evenwel aangetoond dat dinoproston bij de mens het volume van de bloedstroom in de cervix verhoogt net als tijdens de eerste stadia van de spontane arbeid. Deze gegevens laten duidelijk vermoeden dat de endocervicale toediening van dinoproston de cervicale hemodynamica stimuleert en zo tot rijping leidt.

### **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, waarna ze snel in niet-werkzame metabolieten omgezet worden.

Na endocervicale toediening van 0,5 mg dinoproston (gel) werd na 30 tot 40 minuten een piekconcentratie in de perifere circulatie waargenomen. De concentratie keerde daarna snel terug naar de basislijn. Dit is onafhankelijk van baarmoedercontracties.

### **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 skeletabnormaliteiten, waargenomen. Er waren 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**

Watervrij colloïdaal silicium - Glyceroltriacetaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 voorgevulde spuit met 3 g gel (= 2,5 ml) met een katheter.

#### **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. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE139571

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift.

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 1987.

Datum van laatste hernieuwing: 28 mei 2007.

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 08/2021

BEL 21H11