

Datum: 10.8.2021

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Zdravila, ki vsebujejo dinoproston: posodobljena priporočila za zmanjšanje tveganja za prekomerno stimulacijo maternice, rupturo maternice in s tem povezane zaplete

Spoštovani!

V dogovoru z Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet z zdravili oz. začasnih dovoljenj za vnos zdravil, ki vsebujejo dinoproston, želimo obvestiti o posodobljenih informacijah z namenom zmanjšanja tveganja za resne zaplete zaradi prekomerne stimulacije maternice in rupturo maternice:

Povzetek

- **Prekomerna stimulacija maternice in ruptura maternice sta znana neželena učinka dinoprostonu, ki lahko v redkih primerih vodita do smrti ploda ali novorojenčka.**
- **Z namenom zmanjšanja tveganja za resne zaplete zaradi prekomerne stimulacije maternice in rupturo maternice lahko zdravila, ki vsebujejo dinoproston, uporabljajo le zdravstveni delavci z izkušnjami z uporabo teh zdravil v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Po vstavitvi/uporabi zdravila je treba skrbno in redno spremljati aktivnost maternice in stanje ploda.**
- **Informacije o zdravilih bodo posodobljene z zgoraj navedeno omejitvijo uporabe skupaj z jasnim besedilom glede preprečevanja napak pri uporabi in neodobrene uporabe zdravil, ki vsebujejo dinoproston:**

- **Odmerjanje:**

Zdravilo Propess: **Uporaba je omejena le na zdravstvene delavce z izkušnjami z uporabo tega zdravila v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Po vstavitvi zdravila je treba skrbno in redno spremljati aktivnost maternice in stanje ploda.**

Zdravili Prostin in Prepidil: **Uporaba je omejena le na zdravstvene delavce z izkušnjami z uporabo teh zdravil v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Priporočenega odmerka se ne sme prekoračiti, intervala odmerjanja pa se ne sme skrajšati, saj lahko to vodi v povečano tveganje za prekomerno stimulacijo maternice, rupturo maternice, krvavitve v maternici, smrt ploda in smrt novorojenčka.**

Za podrobnejše informacije glede odmerjanja posameznih zdravil glejte tretjo stran obvestila.

- **Kontraindikacije:**
obstoječe kontraindikacije, ki so dejavnik tveganja za rupturo maternice se zaradi večje jasnosti preoblikujejo.
- **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:**
močnejše opozorilo, da se poudari omejitev uporabe na zdravstvene delavce z izkušnjami z uporabo teh zdravil v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Druga obstoječa opozorila so preurejena in preoblikovana, vključno s priporočilom glede sočasne uporabe dinoprostona in drugih uterotonikov ter intervala odmerjanja ob zaporedni uporabi dinoprostona in oksitocina (najmanj 30 min po odstranitvi vaginalnega dostavnega sistema (Propess) in najmanj 6 ur po aplikaciji zdravil Prostin in Prepidil).

Dodatne informacije glede varnosti

- **Propess 10 mg vaginalni dostavni sistem** je indicirano za sprožitev dozorevanja materničnega vratu pri bolnicah ob predvidenem roku poroda, od dopolnjenega 37. tedna gestacije naprej.
- **Prostin E2 1 mg/3 g vaginalni gel** je indicirano za sprožitev poroda, če ni kontraindikacij za bolnico ali plod.
- **Prostin E2 2 mg/3 g vaginalni gel** je indicirano za sprožitev poroda ob predvidenem roku poroda (38 tednov) ali blizu predvidenega roka poroda (36 do 38 tednov, če je pri zarodku potrjena zrelost pljuč) pri bolnicah, pri katerih dozorevanje materničnega vratu ni več potrebno.
- **Prostin E2 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje** je indicirano za sprožitev poroda z intravensko aplikacijo zdravila.
- **Prostin E2 3 mg vaginalne tablete** je indicirano za sprožitev poroda za, še posebej pri bolnicah s pozitivnimi kontrakcijami, če ni kontraindikacij za bolnico ali plod.
- **Prepidil 0,5 mg/3 g endocervikalni gel** je indicirano za mehčanje nezrelega materničnega vratu (Bishopov indeks ≤ 5) pri nosečnicah, ki so bile noseče do konca (od 38 tednov) ali skoraj do konca (od 36 do 38 tednov s potrjeno zrelostjo pljuč ploda) in v primerih, ko je zaradi zdravstvenih razlogov potrebno začeti porod.

Dinoproston je kemično identičen prostaglandinu E2 in lahko aktivira prostaglandinske receptorje tipa E, ki pripomorejo h krčenju in sproščanju miometrija. Zaradi svojih farmakoloških učinkov lahko dinoproston povzroči prekomerno stimulacijo maternice, za katero je značilna tahisistola maternice in/ali hipertonus maternice, kar lahko poveča tveganje za rupturo maternice. Prekomerna stimulacija maternice in ruptura maternice lahko povzročita bradikardijo ploda in vodita v hipoksemijo in/ali hipoperfuzijo ploda, kar lahko povzroči resne zaplete, kot je smrt ploda ali novorojenčka. V teh redkih primerih je zgodnje odkrivanje in obvladovanje prekomerne stimulacije maternice in fetalnega distresa bistvenega pomena za preprečevanje teh zapletov.

Pri pregledu podatkov po pridobitvi dovoljenja za promet so ugotovili, da je bila večina primerov prekomerne stimulacije maternice in rupture maternice, ki so vodili do resnih zapletov, poročana zaradi napak pri uporabi zdravila (preveliko ali prepogosto odmerjanje) in neodobrene uporabe kot je uporaba pri bolnicah, kjer je to kontraindicirano (bolnice, ki so imele v preteklosti carski rez ali fibrozno maternico iz drugih razlogov) ali sočasna uporaba oksitocina.

Zaradi možnih resnih zapletov prekomerne stimulacije maternice in rupture maternice povezane z neodobreno uporabo in napakami pri uporabi zdravil z dinoprostonom bodo posodobljene informacije o zdravilih. Predlagana posodobitev informacij bo vsebovala omejitve, da dinoproston lahko uporabljajo le zdravstveni delavci z izkušnjami z uporabo teh zdravil v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Okrepljena bodo obstoječa opozorila in kontraindikacije, da bi se še bolj zmanjšalo tveganje za resne zaplete zaradi

prekomerne stimulacije maternice in rupturo maternice, ki jih pogosto opazimo pri neodobreni uporabi in medicinskih napakah in sicer:

- Odmerjanje:

Proress 10 mg vaginalni dostavni sistem: En vaginalni dostavni sistem se vstavi globoko v posteriorni vaginalni forniks. Vaginalni dostavni sistem je treba po 24 urah odstraniti ne glede na to, ali je bila dosežena zrelost materničnega vratu. V primeru naknadnega dajanja oksitocina odstranitvi vaginalnega dostavnega sistema priporočljivo počakati najmanj 30 minut.

Prostin E2 1 mg/3 g vaginalni gel: Začetni odmerek pri prvorodkah (pri katerih je ocena po Bishopu ≤ 4) je 2 mg vaginalno. Pri ostalih pacientkah je začetni odmerek 1 mg vaginalno. Če odziv na začetni odmerek ni zadosten, se lahko po 6 urah uporabi drugi odmerek. V primeru, da je aktivnost maternice nezadostna za zadovoljivo napredovanje poroda se lahko uporabi 1 mg, v primeru minimalnega odziva na začetni odmerek pa 2 mg. Največji dovoljen odmerek je 4 mg pri prvorodkah in 3 mg pri ostalih pacientkah.

Prostin E2 2 mg/3 g vaginalni gel: Priporočen začetni odmerek je 1 mg dinoprostona. Za dajanje začetnega odmerka se uporabi Prostin E2 1 mg/ 3 g vaginalni gel. Glede na odziv bolnice se lahko po 6 urah uporabi drugi 1 mg ali 2 mg odmerek. V kolikor je potreben 2 mg odmerek, se vsebina celotne brizge Prostina E2 2 mg/3 g vaginalnega gela vbrizga v posteriorni vaginalni forniks. Pri bolnicah z resnimi motnjami v delovanju ledvic in/ali jeter je treba odmerek zmanjšati.

Prostin E2 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje: Pred uporabo se koncentrat razredči s fiziološko raztopino ali 5 % dekstrozo, da se dobi raztopina s 1,5 μg dinoprostona na ml. Ta raztopina se infundira s hitrostjo 0,25 $\mu\text{g}/\text{min}$ vsaj 30 minut. Če je odziv krčenja maternice zadosten, se ta hitrost vzdržuje. V nasprotnem primeru se hitrost poveča na 0,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, po eni do dveh urah pa do 1 $\mu\text{g}/\text{min}$. Občasno se mora odmerek povišati na hitrost do 4 $\mu\text{g}/\text{min}$ (na primer v primeru smrti ploda v maternici). Ob pojavu fetalnega distresa ali prekomernega krčenja maternice se s terapijo preneha, dokler se stanje ne normalizira. Če je potrebno nadaljnji odmerek, se lahko z infuzijo ponovno prične, vendar z za polovico nižjim odmerkom. V kolikor po prvih 12-24 urah zdravljenja ni odziva, se mora to prekiniti.

Prostin E2 3 mg vaginalne tablete: Priporočen začetni odmerek je 1 tableta (3 mg) dinoprostona, ki se vstavi globoko v posteriorni forniks. Če se 6-8 ur po začetnem odmerku porod še ni pričel, se lahko vstavi druga tableta. Največji skupni odmerek v 24 urah je 6 mg.

Prepidil 0,5 mg/3 g endocervikalni gel: Začetni odmerek je 0,5 mg dinoprostona v 3 g endocervikalnega gela (vsebina ene brizge). Če je odziv materničnega vratu nezadosten, se lahko po 6 urah daje še en odmerek 0,5 mg dinoprostona (tj. vsebina ene brizge). Največji priporočeni skupni odmerek v 24 urah je 1,5 mg dinoprostona.

- Kontraindikacije: Obstoječe kontraindikacije, ki se nanašajo na rupturo maternice so zaradi večje jasnosti preoblikovane.
- Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: močnejše opozorilo, da se poudari omejitev uporabe na zdravstvene delavce z izkušnjami z uporabo teh zdravil v porodnišnicah z napravami za neprekinjeno spremljanje stanja ploda in maternice. Druga obstoječa opozorila so preurejena in preoblikovana, vključno s priporočilom glede sočasne uporabe dinoprostona in drugih uterotonikov ter intervala odmerjanja ob zaporedni uporabi dinoprostona in oksitocina (najmanj 30 min po odstranitvi vaginalnega dostavnega sistema (Proress) in najmanj 6 ur po aplikaciji zdravil Prostin in Prepidil).
- Med neželene učinke z neznano pogostostjo bodo vključeni smrt ploda, mrtvorojenost in smrt novorojenčka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo dinoproston poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

Poročanje o napakah pri uporabi zdravil

O napakah, povezanih z uporabo zdravil, ki vsebujejo dinoproston, prosimo poročajte lokalnemu predstavniku imetnika dovoljenja za promet oz. imetnikoma začasnega dovoljenja za vnos zadevnih zdravil na kontakte, ki so navedeni v spodnji tabeli.

V primeru, da se kot posledica napake pri uporabi teh zdravil pojavi tudi neželeni učinek, tega poročajte nacionalnemu centru za farmakovigilanco, kot je navedeno v pozivu za poročanje o domnevnih neželenih učinkih.

Kontaktne podatki imetnikov dovoljenj za promet z zdravili oz. začasnih dovoljenj za vnos zdravil

Imetnik DzP oz. začasnega dovoljenja za vnos zdravila	Ime zdravila	e-pošta	Telefon
Po pooblastilu Ferring GmbH: SALUS, Veletrgovina, d.o.o.	Propess 10 mg vaginalni dostavni sistem	vigilanca@salus.si	01 589 91 78
Kemofarmacija d.d.	Prostin E2 1 mg/3 g vaginalni gel Prostin E2 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje Prostin E2 2 mg/3 g vaginalni gel Prostin E2 3 mg vaginalne tablete	farmakovigilanca@kemofarmacija.si	01 470 98 23
SANOLABOR, d.d.	PREPIDIL 0,5 mg/3 g endocervikalni gel PROSTIN E2 3 mg vaginalne tablete	vigilanca@sanolabor.si	01 585 42 11

S spoštovanjem,

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
mag. Darja Lončar, l.r.

Kemofarmacija d.d.
Mojca Tomažič, mag.farm., l.r.

Sanolabor, d.d.
Albina Zalar, mag.farm., l.r.