

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de dinoprostona (D.O.E.) -prostaglandina E<sub>2</sub>-.

Excipientes: ver 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color blanco, duros, rectangulares, con la letra "U" marcada en una cara y "76" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos es un agente oxiótico que está indicado en la inducción del parto a término, siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La dosis debe ser adaptada a la respuesta de la paciente y deberá mantenerse siempre a los niveles más bajos que produzcan una respuesta uterina satisfactoria.

Los comprimidos deben tomarse con un poco de agua.

La dosis inicial es de 0,5 mg (1 comprimido de Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg), seguida una hora más tarde de una segunda dosis de 0,5 mg (1 comprimido). Todas las dosis posteriores se deberán administrar cada hora.

La dosis usual de mantenimiento es de 0,5 mg (1 comprimido), pero si la actividad uterina es inadecuada, se puede aumentar la dosis a 1 mg (2 comprimidos), administrados cada hora hasta que se establezca una actividad uterina adecuada. Después, si es posible, se reducirá la dosis a 0,5 mg (1 comprimido) cada hora con el fin de mantener la actividad uterina.

La dosis única máxima no excederá de 1,5 mg (3 comprimidos).

La dosis terapéutica máxima es de 4-5 mg.

#### 4.3. Contraindicaciones

La administración de Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos está contraindicada en las siguientes situaciones:

1. Pacientes en las que los fármacos oxióticos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas y que presenten algunas de las características siguientes:
  - Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
  - Desproporción cefalopélvica.
  - Sospecha o evidencia clínica de sufrimiento fetal preexistente.
  - Historial de parto difícil y/o parto traumático.
  - Multíparas con seis o más embarazos anteriores a término.
  - Presentación de parte del feto por encima del estrecho superior de la pelvis.

- Útero hiperactivo o hipertónico.
  - En emergencias obstétricas cuando la relación beneficio-riesgo tanto para el feto como para la madre aconseje una intervención quirúrgica.
  - Embarazo múltiple.
  - El ritmo cardiaco del feto indica un riesgo incipiente para el mismo.
  - Presentación no cefálica.
  - Secreción vaginal inexplicable y/o hemorragia uterina irregular durante el embarazo actual.
2. Antecedentes de hipersensibilidad a las prostaglandinas o a cualquiera de los componentes de los comprimidos.
  3. Pacientes en las que no esté indicado el parto por vía vaginal tales como pacientes con placenta previa o herpes genital activo.
  4. Pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar activa.
  5. Administración simultánea de oxitocina u otros estimulantes de las contracciones uterinas.
  6. No se deberá administrar en pacientes con factores de riesgo de presentar coagulación intravascular y/o fibrinólisis, destacando entre estos factores shock hipovolémico, shock séptico, hemólisis intravascular, abruptio placentae, embolismo de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos, al igual que otros agentes oxitócicos potentes, deberá ser utilizado siguiendo una estricta observancia de las dosis recomendadas. Asimismo debe ser utilizado únicamente en centros hospitalarios con acceso a cuidados intensivos y cirugía de urgencia.

- a) Antes y durante su utilización deberán ser cuidadosamente monitorizados, la actividad uterina, el estado fetal y las características del cérvix (dilatación y borramiento), bien mediante auscultación o por monitorización fetal electrónica, para detectar la posible aparición de respuestas no deseadas como hipertonia, contractilidad uterina sostenida o estrés fetal. Durante la utilización de este producto se debe realizar la monitorización electrónica continua de la actividad uterina y del ritmo cardiaco del feto. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonia uterina, o si el ritmo cardiaco del feto no fuera el adecuado, deberá procederse de modo que no suponga un riesgo ni para la madre ni para el feto. Al igual que ocurre con otros agentes oxitócicos, debe considerarse el riesgo de ruptura del útero.
- b) Los índices cefalopélvicos deberán ser cuidadosamente medidos antes de la utilización de Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos (ver sección 4.3 Contraindicaciones).
- c) Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos deberá ser administrada con precaución en pacientes con:
  - Asma o antecedentes de asma.
  - Epilepsia o antecedentes de epilepsia.
  - Enfermedad renal y/o hepática
  - Glaucoma o presión intraocular elevada.
  - Enfermedad cardiovascular.
- d) Los estudios en animales, de varias semanas de duración con altas dosis, han mostrado que las prostaglandinas de las series E y F pueden inducir proliferación ósea. Tales efectos se han observado también en niños recién nacidos que han recibido prostaglandina E<sub>1</sub> durante tratamientos prolongados. No existe evidencia de que la administración a corto plazo de dinoprostona pueda inducir efectos similares sobre el hueso.

- e) Debe tenerse precaución al administrar Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas. La seguridad de la utilización de Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos en estas pacientes no se ha determinado.
- f) Debe administrarse con precaución en los siguientes casos: corioamnionitis, mola hidatiforme, muerte fetal intrauterina, aborto diferido.
- g) Se ha demostrado que las mujeres con una edad igual o superior a 35 años, aquellas que han tenido complicaciones durante el embarazo y las que tienen una edad gestacional superior a las 40 semanas, han presentado un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada tras el parto. Además, estos factores pueden aumentar posteriormente el riesgo asociado a la inducción del parto (ver sección 4.8). Por tanto, debe utilizarse con precaución Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos en estas mujeres. Deben aplicarse tan pronto como sea posible las medidas para detectar la aparición de fibrinólisis en la fase inmediatamente posterior al parto.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las prostaglandinas pueden potenciar el efecto de la oxitocina. La administración simultánea de oxitocina u otros medicamentos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada. En el caso de que, a juicio del médico, se estime preciso administrar prostaglandinas y oxitocina consecutivamente, debe monitorizarse cuidadosamente la actividad uterina de la paciente.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

La Prostaglandina E<sub>2</sub> produce un incremento de anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Si se utiliza siguiendo las recomendaciones indicadas, no debe esperarse ningún efecto clínico, ya que Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos se administra después del período de organogénesis. Se ha observado que Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos y cualquier dosis que produzca un incremento sostenido del tono uterino puede poner en peligro el embrión o el feto (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las prostaglandinas se excretan en la leche materna. No se espera que representen un riesgo dadas las circunstancias en que se utiliza el medicamento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No procede.

#### **4.8. Reacciones adversas**

- Efectos sobre la madre:
  - Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
  - Trastornos cardiacos: parada cardiaca.
  - Trastornos vasculares: hipertensión, rubefacción.
  - Trastornos del sistema nervioso: mareo, síncope, cefalea, temblores
  - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, broncoespasmo, asma, sensación de opresión.
  - Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración) con o sin bradicardia fetal, ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por fluido amniótico.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: dilatación cervical rápida.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hipertermia transitoria, escalofríos.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: dolor de espalda.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: rash.
- Trastornos oculares: aumento de la presión intraocular.

Se ha descrito un incremento del riesgo de aparición de coagulación intravascular diseminada tras el parto en pacientes sometidas a inducción farmacológica del parto, bien con dinoprostona o con oxitocina (ver sección 4.4.). No obstante, la frecuencia de esta reacción adversa es rara (<1/1.000 partos).

- Efectos sobre el feto:

Alteración del ritmo cardíaco del feto, sufrimiento fetal, acidosis fetal (arteria umbilical pH por debajo de 7,15), sepsis fetal intrauterina, sufrimiento neonatal (valoración de Apgar baja), muerte neonatal. También se han notificado casos de nacidos muertos.

#### **4.9. Sobredosificación**

La sobredosificación con Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos puede manifestarse con hipercontractilidad uterina o hipertensión uterina. Debido a la naturaleza transitoria de la hiperestimulación miometrial inducida por PGE<sub>2</sub>, se ha demostrado que un tratamiento conservador no específico es eficaz en la gran mayoría de los casos, es decir, cambio en la posición de la mujer y administración de oxígeno.

Pueden utilizarse fármacos betaadrenérgicos como tratamiento de la hiperestimulación inducida por la administración de PGE<sub>2</sub>.

Si la actividad uterina o los efectos secundarios alcanzan una intensidad excesiva, se reducirá la dosis o se suspenderá la administración.

En el caso de sobredosificación masiva, el tratamiento será sintomático.

Si aparece hipertonicidad uterina extrema se seguirán procedimientos obstétricos apropiados.

Si existen evidencias de sufrimiento fetal o de hipertensión uterina, se aconseja que el parto se haga de manera rápida.

Se cree que el vómito producido por la sobredosificación puede actuar como factor autolimitante de protección de la paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Dinoprostona es una prostaglandina de la serie E cuyas acciones se ejercen sobre músculo liso; la sustancia endógena se denomina prostaglandina E<sub>2</sub>. Induce la contracción de la musculatura uterina en cualquier etapa del embarazo y actúa como agente vasodilatador de vasos sanguíneos y como broncodilatador sobre la mucosa bronquial.

Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos (dinoprostona) puede estimular el miometrio del útero grávido para contraer de forma similar a las contracciones observadas en el útero a término durante el parto. No se ha determinado si esta acción es el resultado del efecto de dinoprostona en el miometrio.

La dinoprostona es también capaz de estimular el músculo liso del tracto gastrointestinal en humanos. Esta acción puede ser la causa de los vómitos y/o diarreas que van asociados a la utilización de PGE<sub>2</sub> para la maduración cervical previa a la inducción.

En animales de laboratorio y en el hombre, dosis elevadas de PGE<sub>2</sub> pueden reducir la presión sanguínea, probablemente como consecuencia de su efecto sobre el músculo liso del sistema vascular. También se ha observado una elevación transitoria de la temperatura corporal. Además de este efecto oxitócico, la experiencia clínica sugiere que este agente presenta un efecto cervical local iniciando el ablandamiento, el borramiento y la dilatación. Estos cambios, reconocidos como maduración cervical, ocurren espontáneamente a medida que el embarazo progresa a término y permiten la evacuación del contenido uterino al disminuir la resistencia cervical, al mismo tiempo que la actividad miometrial aumenta. Aunque este mecanismo no se conoce completamente, los cambios bioquímicos en el cérvix durante la maduración cervical natural, son similares a aquellos que siguen a la maduración inducida por PGE<sub>2</sub>. También se ha demostrado que estos cambios pueden producirse independientemente de la actividad miometrial.

Existe evidencia de que estos cambios que tienen lugar en el cérvix son debidos a la degradación del colágeno resultante de la secreción de colagenasa, como respuesta, al menos en parte, a la administración de PGE<sub>2</sub>.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración por vía oral, PGE<sub>2</sub> se metaboliza rápidamente en el organismo. Se detecta la absorción de ésta a los 15 minutos (medida como la presencia de metabolitos de PGE<sub>2</sub>), alcanzándose el pico de absorción a los 45 minutos tras la administración de la primera dosis. Existe escasa evidencia de efectos acumulativos tras la administración de una segunda dosis después de una hora.

Existe la posibilidad de que la PGE<sub>2</sub> administrada por vía oral se convierta en el estómago a prostaglandina A<sub>2</sub>, y posteriormente en sus metabolitos, que pueden contribuir a la acción uterina.

Se ha observado que existe una importante variabilidad entre las pacientes en cuanto a los tiempos y niveles absolutos de metabolitos de prostaglandina E<sub>2</sub> en plasma tras la administración oral de los comprimidos. Esto parece reflejar las diferencias existentes en cuanto a los porcentajes de absorción de la prostaglandina E<sub>2</sub> y sus transformaciones metabólicas, pero también puede indicar contribuciones variables en la producción endógena de prostaglandinas (aunque es poco probable que esto sea significativo)

PGE<sub>2</sub> se metaboliza completamente en humanos, principalmente en el pulmón y los metabolitos resultantes se metabolizan en hígado, bazo y riñón. La principal vía de eliminación de los productos resultantes del metabolismo de PGE<sub>2</sub> es el riñón.

Utilizando diálisis de equilibrio, un estudio *in vitro* indica que la PGE<sub>2</sub> se une a la albúmina plasmática humana en un 73 por 100.

Después de la dosis intravenosa (2 a 60 Ci) de 17,18-<sup>3</sup>H<sub>2</sub> PGE<sub>2</sub>, el 50 por 100 de la radiactividad inyectada fue recuperada en la orina a las 2 horas y el 67% a las 12 horas. La cantidad total de metabolitos PGE<sub>2</sub>, ácido (-)-7 $\alpha$ -hidroxi-5,11-diceto-tetranorprosta-1,16-dioico excretado en la orina durante 24 horas después de una infusión intravenosa de 940 mcg de 17, 18-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>-PGE<sub>2</sub>, fue de 133 mcg (16% de la dosis). En el hombre, una dosis intravenosa de 51,8 mcg de 17, 18-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>-PGE<sub>2</sub> produjo una excreción en orina en el término de 5 horas de aproximadamente un 50% de la radiactividad inyectada.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratones y ratas, los valores de DL<sub>50</sub> tras la administración oral fueron de más de 500 mg/Kg y de 141-513 mg/Kg respectivamente.

En ratas, la administración oral durante tres meses se tradujo en pesos del estómago significativamente mayores en las ratas tratadas en comparación con las no tratadas, efecto que fue reversible con la finalización del tratamiento.

Las ratas tratadas presentaron uniones glandulares escamosas acantóticas y una disminución del espesor del epitelio de la mucosa gástrica, que estaban relacionados con la dosis. No se observaron alteraciones significativas en la evaluación rutinaria del esternebra y del fémur.

En perros, un estudio de toxicidad oral de 14 días de duración demostró una dosis máxima tolerada de 6-20 mg/Kg/día. Todos los perros tratados presentaban evidencia microscópica de aumento del mucus fúndico y del mucus pilórico. Las mucosas fúndica y pilórica presentaban un menor espesor, con aspecto de guijarros y había un aumento del mucus gástrico tanto en los perros tratados con 20 mg/Kg/día como en el perro macho tratado con 60 mg/Kg/día.

Estos fueron los únicos cambios micro y macroscópicos relacionados con el medicamento que se observaron.

En los estudios de tolerabilidad intramuscular e intravenosa realizados en perro y mono, se obtuvieron resultados satisfactorios.

Se observaron efectos teratogénicos en ratas a las que se les administraron 0,5 mg de PGE<sub>2</sub> por vía subcutánea. No se observaron efectos teratogénicos en el conejo a dosis de hasta 1,5 mg/Kg/día.

No se ha observado evidencia de mutagenicidad ni en el ensayo de Ames ni en el de micronúcleos ni en el ensayo de daño en DNA/elución alcalina.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis en animales con Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos, debido a las limitadas indicaciones de uso y a la breve duración de la administración.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Relación de excipientes**

Lactosa  
Celulosa microcristalina  
Dióxido de sílice coloidal  
Almidón de maíz  
Estearato magnésico

### **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses cuando se conserva entre 2°C-8°C (en nevera).

Los comprimidos deben ser utilizados dentro de los tres meses después de que se haya abierto el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera).

#### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Envases conteniendo 10 comprimidos de 0,5 mg de dinoprostona.

#### **6.6. Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

#### **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Prostaglandina E<sub>2</sub> Pfizer 0,5 mg, comprimidos: 56.619.

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

6 de noviembre de 1985.

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2004. Versión de noviembre de 2011.