

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prepidil 0,5 mg gel endocervical

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa contiene 0,5 mg de dinoprostona (prostaglandina E₂).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel endocervical.

Gel estéril translúcido en jeringa con catéter para su administración endocervical.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prepidil 0,5 mg gel endocervical está indicado en la dilatación y maduración cervical previa a la inducción del parto en mujeres embarazadas con embarazo a término o casi a término, que presenten condiciones desfavorables para la inducción y siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial es de 0,5 mg de gel de dinoprostona. Si no se obtiene una respuesta cervical/uterina a la dosis inicial de Prepidil 0,5 mg gel endocervical, debe darse una segunda dosis, la cual se recomienda que sea de 0,5 mg con un intervalo entre ambas de 6 horas. La necesidad de una dosis adicional y el intervalo deben ser determinados por el médico en base al curso de los acontecimientos clínicos. La máxima dosis acumulativa durante un período de 24 horas es 1,5 mg de dinoprostona correspondiente a tres jeringas (7,5 ml) de Prepidil 0,5 mg gel endocervical

Forma de administración

Vía endocervical.

Para administrar el producto, la paciente debe estar en posición dorsal con el cérvix visualizado utilizando un espejo.

Utilizando el catéter estéril, deberá ser administrado todo el contenido de la jeringa colocándolo con cuidado dentro del canal cervical, justamente por debajo del nivel del orificio cervical interno.

No debe intentarse administrar la pequeña cantidad de gel que queda remanente en el catéter. Administrar el contenido de una jeringa para una sola paciente.

Después de la administración del gel, la paciente deberá permanecer en posición supina durante al menos 15-30 minutos para minimizar las pérdidas de gel.

Para la preparación y manipulación del producto ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dinoprostona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración endocervical de Prepidil 0,5 mg gel endocervical está contraindicada en los pacientes en las que los fármacos oxióticos estén generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas, tales como:

- Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
- Desproporción cefalopélvica.
- Historial de parto difícil y/o parto traumático.
- Múltiparas con seis o más embarazos anteriores a término.
- El enclavamiento de la cabeza del feto no se ha producido.
- Patrones uterinos hiperactivos o hipertónicos.
- En situaciones obstétricas en las que la relación beneficio-riesgo tanto para el feto como para la madre aconseje una intervención quirúrgica.
- Embarazo múltiple.
- El patrón de la frecuencia cardíaca fetal sugiere un compromiso fetal incipiente.
- Presentación no cefálica.
- Placenta previa, secreción vaginal inexplicable y/o hemorragia uterina irregular durante el embarazo actual.
- Pacientes en las que no esté indicado el parto por vía vaginal tales como pacientes con vasa previa o herpes genital activo.
- Pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar activa.
- Administración simultánea de oxitocina u otros estimulantes de las contracciones uterinas.
- Pacientes con factores de riesgo de presentar coagulación intravascular y/o fibrinólisis, destacando entre estos factores shock hipovolémico, shock séptico, hemólisis intravascular, abrupcio placentae, embolismo de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prepidil 0,5 mg, gel endocervical, al igual que otros agentes oxióticos 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.

Deberá tenerse especial precaución de no administrar el producto por encima del nivel del orificio interno. La entrada de producto dentro del espacio extraamniótico se ha asociado con hiperestimulación uterina.

Durante la utilización de dinoprostona se debe realizar la monitorización electrónica continua de la actividad uterina y de la frecuencia cardíaca fetal. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonia uterina, o si el patrón de frecuencia cardíaca del feto no fuera el adecuado, deberá procederse de modo que se asegure el bienestar del feto y de la madre.

Al igual que ocurre con otros agentes oxióticos, debe considerarse el riesgo de ruptura del útero.

Los índices cefalopélvicos deberán ser cuidadosamente medidos antes de la utilización de Prepidil 0,5 mg gel endocervical (ver sección 4.3).

Prepidil 0,5 mg gel endocervical deberá ser administrado con precaución en pacientes con asma o antecedentes de asma, epilepsia o antecedentes de epilepsia, enfermedad cardiovascular, renal y/o hepática y glaucoma o presión intraocular elevada.

Debe tenerse precaución al administrar Prepidil 0,5 mg gel endocervical a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas. La seguridad de la utilización de Prepidil 0,5 mg gel endocervical en estas pacientes no se ha determinado. Debe administrarse con precaución en caso de corioamnionitis.

Prepidil 0,5 mg gel endocervical no debe ser nunca administrado de manera conjunta con oxitocina u otros estimulantes de las contracciones uterinas (ver sección 4.3). En caso de uso secuencial de oxitocina tras la administración de dinoprostona se recomienda que transcurran al menos 6 horas entre la administración de ambas (ver sección 4.5).

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 desarrollar coagulación intravascular diseminada tras el parto. Además, estos factores pueden aumentar más el riesgo asociado con la inducción del parto (ver sección 4.8). Por tanto, debe utilizarse con precaución Prepidil 0,5 mg gel endocervical en estas mujeres. Deben tomarse las medidas necesarias para detectar lo antes posible la aparición de fibrinólisis en la fase inmediatamente posterior al parto.

El médico debe estar alerta ante la posibilidad de que la colocación endocervical del gel de dinoprostona pueda producir la ruptura inadvertida de las membranas y la posterior embolización de tejido antigénico dando lugar en raras ocasiones al desarrollo de un síndrome anafilactoide del embarazo (embolismo de líquido amniótico).

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, se recomienda que transcurran al menos 6 horas entre la administración de estos medicamentos y es aconsejable monitorizar cuidadosamente la actividad uterina de la paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Prepidil 0,5 mg gel endocervical está indicado en mujeres con embarazo a término o casi a término.

La Prostaglandina E₂ 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 Prepidil 0,5 mg, gel endocervical se administra después del período de organogénesis. Se ha observado que la dinoprostona

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.

Lactancia

Las prostaglandinas se excretan en la leche materna en concentraciones muy bajas. No se encontraron diferencias apreciables en la leche de las madres que dieron a luz de forma prematura y a término. No se espera que represente un riesgo dadas las circunstancias en las que se utiliza el medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo a la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas maternas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Muy raras ($<1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			<i>Coagulación intravascular diseminada tras el parto*</i>		
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide)
Trastornos vasculares					Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y					Asma broncoespasmo

mediastínicos					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas vómitos				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda				
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración)				Rotura uterina desprendimiento prematuro de placenta embolia pulmonar por líquido amniótico dilatación cervical rápida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensación de calor en la vagina				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre				

**Se ha observado un incremento del riesgo de aparición en pacientes sometidas a inducción farmacológica del parto, bien con dinoprostona o con oxitocina. (ver sección 4.4.).*

Reacciones adversas fetales

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)	Muy raras ($<1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Muerte neonatal mortinato
Exploraciones complementarias	Sufrimiento fetal /frecuencia cardiaca fetal				

	alterada				
--	----------	--	--	--	--

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede manifestarse con hipercontractilidad uterina o hipertonia uterina. Debido a la naturaleza transitoria de la hiperestimulación miometrial inducida por PGE₂, 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 beta-adrenérgicos como tratamiento de la hiperestimulación inducida por la administración de PGE₂ para la maduración cervical.

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

Si existen evidencias de sufrimiento fetal o de hipertonia uterina, se seguirán los procedimientos obstétricos adecuados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema genitourinario y hormonas sexuales. Uterotónicos. Prostaglandinas, código ATC: G02AD02

Mecanismo de acción

Prepidil 0,5 mg gel endocervical (dinoprostona) administrado endocervicalmente puede estimular el miometrio del útero grávido para que se contraiga 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 de un efecto directo de dinoprostona sobre el miometrio.

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 PGE₂. También se ha demostrado que estos cambios pueden producirse independientemente de la actividad miometrial; sin embargo, es probable que la administración endocervical de PGE₂ produzca un borramiento y un ablandamiento mediante la combinación de las propiedades de inducción de las contracciones y de maduración cervical. 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 PGE₂.

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 se observan ocasionalmente con la utilización de dinoprostona para la maduración cervical previa a la inducción.

En animales de laboratorio y en el hombre, unas dosis elevadas de dinoprostona pueden reducir la presión sanguínea, probablemente como consecuencia de su efecto sobre el músculo liso vascular. También se ha observado una elevación transitoria de la temperatura corporal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando Prepidil 0,5 mg gel endocervical se administra endocervicalmente a mujeres en fase de maduración previa a la inducción, los niveles plasmáticos obtenidos del metabolito 13,14-dihidro-15-ceto-PGE₂ muestran que la PGE₂ es absorbida con relativa rapidez y que el Tmax es de 30 a 45 minutos. La Cmax media plasmática de las pacientes tratadas con Prepidil 0,5 mg gel endocervical fue de 433±51 pg/ml versus 137±24 pg/ml en el caso de los controles no tratados.

En estas pacientes en las que se observó una respuesta clínica, la Cmax media fue de 484±57 pg/ml versus 213±69 pg/ml en las pacientes sin respuesta clínica, y de 219±92 pg/ml en las pacientes control que presentaron una progresión clínica positiva hacia un parto normal.

Estos niveles elevados en las pacientes tratadas con Prepidil 0,5 mg gel endocervical parecen ser debidos en gran parte a la absorción de PGE₂ procedente del gel y no de PGE₂ procedente de fuentes endógenas.

Distribución

La PGE₂ se distribuye ampliamente en la madre. Utilizando diálisis de equilibrio, un estudio *in vitro* indica que la PGE₂ se une a la albúmina plasmática humana en un 73%.

Metabolismo o Biotransformación

Se metaboliza rápidamente a 13,14-dihidro-15-ceto PGE₂, que se convierte a 13,14-dihidro, 15-ceto PGA₂. La PGE₂ se metaboliza completamente en humanos, principalmente en el pulmón y los metabolitos resultantes se metabolizan en hígado y riñón.

Eliminación

El fármaco y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones y en una pequeña cantidad por las heces..

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad reproductiva

Se ha observado que la dinoprostona 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.

Se observaron efectos teratogénicos en ratas a las que se les administraron 0,5 mg de PGE₂ por vía subcutánea. No se observaron efectos teratogénicos en el conejo a dosis de hasta 1,5 mg/Kg/día.

Mutagénesis

No se ha observado evidencia de mutagenicidad en el test de micronúcleos o en el ensayo de Ames.

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis en animales con Prepidil 0,5 mg gel endocervical, debido a las limitadas indicaciones de uso y a la breve duración de la administración.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dióxido de sílice coloidal
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años .

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

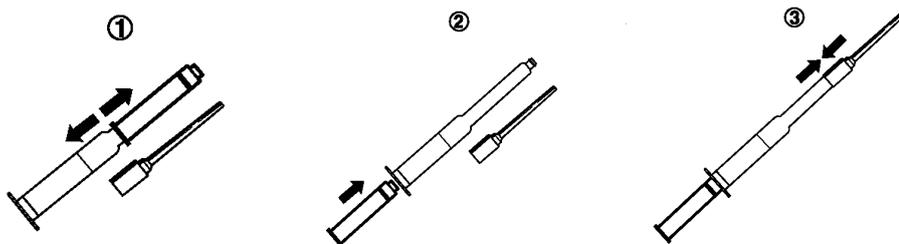
Envases conteniendo una jeringa con catéter y 25 jeringas con catéteres (envase clínico), conteniendo 2,5 ml de gel con 0,5 mg de dinoprostona.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe tenerse precaución en la manipulación de este medicamento para evitar el contacto con la piel. Deben lavarse las manos a fondo con jabón y agua después de la administración del preparado.

Prepidil 0,5 mg, gel endocervical debe alcanzar la temperatura ambiente (15-30°C) justo antes de la administración del preparado. El proceso de calentamiento no debe forzarse mediante el uso de un baño de agua u otro tipo de fuente de calor externo (por ejemplo, horno microondas)..

Para la preparación del producto antes de la administración deben seguirse los siguientes pasos:
Extraer la jeringa estéril y el catéter estéril del envase.



1. Retirar la cápsula protectora que servirá como extensión del émbolo.
2. Colocar la cápsula dentro del tubo de la jeringa, uniéndola con el émbolo.
3. Insertar firmemente el catéter en el extremo de la jeringa (la correcta inserción se indica por el sonido de dos “clics”) y administrar el contenido de la jeringa.

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

Prepidil 0,5mg, gel endocervical: 57.694

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

Fecha de la primer autorización: 15 de Marzo de 1988.
Fecha de la renovación: 30 de marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>