

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 0,5 ml contiene 5 mg de dinoprostona (D.O.E.) -prostaglandina E₂-.

Excipientes: ver 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión. Solución estéril e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión es un agente oxitócico que está indicado en aborto diferido y mola hidatiforme.

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.

La solución para perfusión se administrará exclusivamente por vía intravenosa.

Se prepara una dilución de prostaglandina E₂ (10 mg/ml) con una solución salina normal o dextrosa al 5%, de forma que la concentración de la solución para perfusión sea de 5 microgramos/ml.

Se utilizará un dosificador que libere 60 gotas/ml (equipo de administración pediátrico) o una bomba de perfusión de velocidad constante. La velocidad inicial de perfusión será de 2,5 microgramos/minuto (30 gotas/minuto), que se mantendrá durante al menos 30 minutos. Si la respuesta uterina es satisfactoria, se mantendrá dicha velocidad; si no fuese así, se incrementará a 5 microgramos/minuto (60 gotas/minuto). Si no se consigue una actividad uterina satisfactoria después de al menos 4 horas con esta velocidad de perfusión, podrá incrementarse hasta 10 microgramos/minuto (120 gotas/minuto) siempre y cuando los efectos secundarios lo permitieran, manteniéndose de esta forma hasta que tenga lugar el aborto o falle el tratamiento. Si los efectos secundarios que aparecen son importantes, se deberá disminuir la velocidad de perfusión al 50%, o bien se interrumpirá.

No se recomienda la administración continua del fármaco durante más de dos días.

Si se utiliza una bomba de velocidad de perfusión constante, puede que sea necesaria una concentración distinta de la solución (por ejemplo, 15 microgramos/ml), en función del tipo de bomba, aunque la velocidad de administración de las dosis (microgramos/minuto) permanecerán tal y como se ha detallado anteriormente.

La aparición de hipertonia uterina con o sin bradicardia fetal o de sufrimiento fetal, requiere la interrupción del tratamiento hasta que se consiga de nuevo un estado normal. Entonces se valorará de nuevo la administración del tratamiento y, si fuera necesario, se iniciará la perfusión pero a velocidades más bajas, del 50% de la última dosis que se hubiera utilizado.

Si no se observa ninguna respuesta en las primeras 12-14 horas desde el inicio del tratamiento, se suspenderá el mismo.

4.3. Contraindicaciones

La administración de Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión está contraindicada en las siguientes situaciones:

1. Pacientes en las que los fármacos oxitócicos 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 la solución.
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 cardíaca 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, abrupcio placentae, embolismo de líquido amniótico, preeclampsia grave o eclampsia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión, 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.

No administrar Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión por vía intramiométrica ya que existen informes de una posible asociación entre esta vía de administración y la aparición de parada cardíaca en pacientes gravemente enfermas.

- 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 hipertonía, contractilidad uterina sostenida o distrés 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 hipertonía 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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión (ver sección 4.3. Contraindicaciones).
- c) Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión, 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 E₁ 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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas. La seguridad de la utilización de Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión en estas pacientes no se ha determinado.
- f) Debe administrarse con precaución en el caso de corioamnionitis.
- 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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión en estas mujeres. Deben aplicarse tan pronto como sea posible las medidas para detectar la aparición de fibrinolisis 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 E₂ produce un incremento de anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Se ha observado que Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Existe la evidencia de una cierta actividad teratogénica en animales, por esta razón, si no tiene lugar el aborto o se sospecha que pueda ser incompleto como resultado del tratamiento con

prostaglandinas (como en el caso de aborto espontáneo, en el que el proceso es, a veces, incompleto), debe establecerse en todos los casos el tratamiento adecuado para la evacuación completa del útero grávido

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 cardíacos: parada cardíaca.
- 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, irritación local del tejido y eritema en el lugar de la inyección, que desaparece a las 2-5 horas tras la perfusión,
- 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.
- Exploraciones complementarias: recuento elevado de glóbulos blancos (revierte con la finalización de la perfusión).

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 fetal, 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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión puede manifestarse con hipercontractilidad uterina o hipertensión uterina. Debido a la naturaleza transitoria de la hiperestimulación miométrica 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 betaadrenérgicos como tratamiento de la hiperestimulación inducida por la administración de PGE₂.

Si la actividad uterina o los efectos secundarios alcanzan una intensidad excesiva, se reducirá la velocidad de perfusión 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 hipertonia 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 E₂. 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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión (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 PGE₂ para la maduración cervical previa a la inducción.

En animales de laboratorio y en el hombre, dosis elevadas de PGE₂ 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 PGE₂. 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 PGE₂.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

PGE₂ 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 PGE₂ es el riñón.

La administración intravenosa da lugar a una distribución y a un metabolismo muy rápidos, permaneciendo sólo un 3% de medicamento inalterado en sangre a los 15 minutos. Se han identificado al menos 9 metabolitos de Prostaglandina E₂ en la sangre y orina humanas.

Utilizando diálisis de equilibrio, un estudio *in vitro* indica que la PGE₂ se une a la albúmina plasmática humana en un 73 por 100.

Después de la dosis intravenosa (2 a 60 Ci) de $17,18\text{-}^3\text{H}_2$ PGE₂, 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 PGE₂, ácido (-)-7 α -hidroxi-5,11-diceto-tetranorprosta-1,16-dioico excretado en la orina durante 24 horas después de una infusión intravenosa de 940 mcg de $17,18\text{-}^3\text{H}_2$ -PGE₂, fue de 133 mcg (16% de la dosis). En el hombre, una dosis intravenosa de 51,8 mcg de $17,18\text{-}^3\text{H}_2$ -PGE₂ 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 DL₅₀ 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 esternón 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 PGE₂ 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Alcohol deshidratado 0,5 ml

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Debe diluirse antes de su utilización, empleando únicamente los diluyentes descritos.
La solución diluida debe ser utilizada dentro de las 24 horas de su preparación y debe ser conservada en nevera entre 2°C y 8°C.
No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envase conteniendo una ampolla de 0,5 ml con 5 mg de dinoprostona.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Para la administración por perfusión intravenosa se podrá emplear un equipo de dosificación gota a gota (60 gotas/ml) o una bomba de perfusión de velocidad constante.

La preparación de la solución diluida a partir de Prostaglandina E2 Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión, se realiza extrayendo 0,5 ml de la ampolla empleando una técnica aséptica. La cantidad extraída se añade a 1000 ml de una solución salina normal estéril o a dextrosa al 5%, de modo que la concentración final sea de 5 microgramos/ml. Se agita para asegurar la uniformidad de la solución.

Una vez realizada la dilución, se colocará la etiqueta que se adjunta con la especialidad.

La solución diluida deberá utilizarse dentro de las 24 horas de su preparación y deberá conservarse en nevera entre 2°C-8°C.

Antes de la administración se realizará un examen visual para comprobar si existen partículas o decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

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 E₂ Pfizer 10 mg/ml, solución para perfusión: 56.620

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.