

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de dinoprostona (prostaglandina E₂).

Excipiente con efecto conocido: Etanol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución estéril e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión está indicado en el aborto retenido y la mola hidatiforme.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con dinoprostona debe ser iniciado y mantenido por un médico especialista en el tratamiento del aborto retenido y mola hidatiforme.

Posología

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 velocidad inicial de perfusión será de 2,5 microgramos/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. 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 siempre y cuando los efectos secundarios lo permitieran, manteniéndose de esta forma hasta que tenga lugar el aborto o hasta que se considere que ha fallado el tratamiento.

Si los efectos secundarios que aparecen son importantes, se deberá disminuir la velocidad de perfusión al 50%, o bien se interrumpirá.

La aparición de hipertensión uterina 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.

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, en función del tipo de bomba, aunque la velocidad de administración de las dosis (microgramos/minuto) permanecerán tal y como se ha detallado anteriormente.

Forma de administración

El concentrado para solución para perfusión se administrará previamente diluido exclusivamente por vía intravenosa.

Se utilizará un dosificador que libere 60 gotas/ml (equipo de administración pediátrico) o una bomba de perfusión de velocidad constante.

Antes de administrar, se preparará una dilución de prostaglandina E₂ (10 mg/ml) con 1.000 ml de una solución salina normal o de dextrosa al 5%, de forma que la concentración de la solución para perfusión sea de 5 microgramos/ml.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión no se debe usar en pacientes sensible a las prostaglandinas.

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Pacientes en las que los fármacos oxitócicos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas tales como:
 - Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
 - Evidencia de riesgo de obstrucción del trabajo del parto.
 -
- Pacientes con enfermedad cardiaca, pulmonar, hepática y renal activa.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica o con enfermedad actual, a menos que se haya instaurado previamente un tratamiento adecuado.
- 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

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para 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 concentrado para solución para perfusión por vía intramiometrial ya que existen informes de una posible asociación entre esta vía de administración y la aparición de parada cardíaca en pacientes gravemente enfermas.

Durante la utilización de este producto se debe realizar la monitorización de la actividad uterina. En el caso de que las pacientes desarrollaran hipercontractilidad o hipertonia uterina, deberá procederse de modo que no suponga un riesgo para la madre. Al igual que ocurre con otros agentes oxicíticos, debe considerarse el riesgo de ruptura del útero.

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión deberá ser administrado con precaución en pacientes con asma o antecedentes de asma, epilepsia o antecedentes de epilepsia, función cardiovascular, renal y/o hepática comprometida, hipertensión y glaucoma o presión intraocular elevada.

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión 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).

Al igual que con cualquier agente oxicítico, Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión se debe usar con precaución en pacientes con útero comprometido (cicatrizado).

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 Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión en estas mujeres. Deben tomarse las medidas necesarias para detectar lo antes posible la aparición de fibrinólisis en la fase inmediatamente posterior al parto.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen de alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia (ver advertencias sobre excipientes).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 394,5 mg de alcohol (etanol) en cada ampolla. La cantidad por ampolla es equivalente a menos de 20 ml de cerveza o a 8 ml de vino.

Como la dosis se administra mediante una perfusión prolongada, se espera que los efectos de etanol se reduzcan.

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 debe monitorizarse cuidadosamente la actividad uterina de la paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión sólo está indicado para el aborto retenido y la mola hidatiforme.

La Prostaglandina E₂ produce un incremento de anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Se ha observado que la dinoprostona presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos.

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. 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.

Debe administrarse con precaución en el caso de corioamnionitis.

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.

Este medicamento contiene alcohol (ver sección 4.4). No se espera que representen un riesgo dadas las circunstancias en que se utiliza el medicamento.

Lactancia

Las prostaglandinas se excretan en la leche materna en concentraciones muy bajas. 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 máquinas

La cantidad de etanol (alcohol) en este medicamento puede afectar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

- Infecciones e infestaciones: infecciones cutáneas.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: 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).
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones anafilactoides y reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico).
- Trastornos del sistema nervioso: síntomas vasovagales transitorios (mareo, síncope, cefalea, temblores, rubefacción).
- Trastornos oculares: aumento de la presión intraocular.
- Trastornos cardíacos: parada cardíaca.
- Trastornos vasculares: hipertensión, rubefacción.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, broncoespasmo, asma, sensación de opresión.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: dolor de espalda.

- Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración), ruptura uterina, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: dilatación cervical rápida.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, 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,
- Exploraciones complementarias: recuento elevado de glóbulos blancos (revierte con la finalización de la perfusión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 hipertoniá uterina. Durante el uso, la actividad uterina y la progresión de la dilatación cervical deben controlarse cuidadosamente para detectar posibles indicios de respuestas no deseadas, por ejemplo hipertoniá o contracciones uterinas sostenidas. 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.

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

Si aparece hipertonicidad uterina extrema se seguirán procedimientos obstétricos apropiados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: prostaglandinas
Código ATC: G02AD02

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 concentrado para solución para perfusión (dinoprostona) 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. 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, 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

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 rápido, 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%.

Después de la dosis intravenosa (2 a 60 Ci) de 17,18-³H₂ PGE₂, el 50% 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 microgramos de 17, 18-³H₂-PGE₂, fue de 133 microgramos (16% de la dosis). En el hombre, una dosis intravenosa de 51,8 microgramos de 17, 18-³H₂-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

Se ha observado que la dinoprostona presenta un efecto embriotóxico en ratas y conejos.

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 han llevado a cabo estudios de carcinogénesis en animales con Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión debido a las limitadas indicaciones de uso y a la breve duración de la administración.

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.

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 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

2 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Si se utiliza una bomba de velocidad de perfusión constante, puede que sea necesaria una concentración distinta de la solución, en función del tipo de bomba, aunque la velocidad de administración de las dosis (microgramos/minuto) permanecerán tal y como se ha detallado en la sección 4.2.

Este medicamento debe diluirse antes de su utilización empleando los diluyentes adecuados. La preparación de la solución diluida a partir de Prostaglandina E₂ Pfizer 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, se realizará extrayendo 0,5 ml de la ampolla empleando una técnica aséptica. La cantidad extraída se añadirá a 1.000 ml de una solución salina normal estéril o de dextrosa al 5%, de modo que la concentración final sea de 5 microgramos/ml. Se debe agitar para asegurar la uniformidad de la solución.

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.

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

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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 concentrado para solución para perfusión: 56.620

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

6 de noviembre de 1985 / 3 de diciembre de 2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio, 2020