

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prostin E2 1 mg/3 g Gel vaginal

Prostin E2 2 mg/3 g Gel vaginal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de Prostin E2 contém 1 mg ou 2 mg de dinoprostona por 3 g de gel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel vaginal.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prostin E2 em gel vaginal está indicado para a indução do trabalho de parto de termo ou pré-termo, em mulheres com condições favoráveis de indução.

4.2 Posologia e modo de administração

A utilização é restrita a profissionais de saúde qualificados e a hospitais e clínicas com unidades obstétricas especializadas com instalações para monitorização contínua.

A dose recomendada não deve ser excedida e o intervalo posológico não deve ser encurtado, uma vez que, aumenta o risco de hiperestimulação uterina, rutura uterina, hemorragia uterina, morte fetal e neonatal.

Uso vaginal.

Para indução do trabalho de parto de termo ou pré-termo, a dose inicial é de 1 mg de Prostin E2 instilado no fundo-de-saco posterior da vagina. Após 6 horas, poderá fazer-se uma segunda administração de 1 ou 2 mg de Prostin E2, de acordo com a resposta à dose inicial.

O gel deverá estar à temperatura ambiente, antes da administração.

O conteúdo de uma seringa deve ser usado numa só doente. Não tentar administrar qualquer pequena quantidade de gel remanescente no cateter. A seringa, o cateter e qualquer porção não usada, devem ser inutilizados após administração.

Após administração do gel, a doente deverá permanecer em posição de decúbito dorsal durante pelo menos 15 minutos, para minimizar a perda de gel.

4.3 Contraindicações

A utilização de Prostin E2 está contraindicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Prostin E2 mencionados na secção 6.1;

Em doentes cuja administração de fármacos ocitotóxicos esteja contraindicada, tais como:

- Grandes múltiparas (6 ou mais gestações de termo anteriores);
- Não ocorreu encravamento da cabeça;
- Cirurgia uterina prévia (por ex. cesariana ou histerotomia);
- Desproporção céfalo-pélvica;
- Padrão da frequência cardíaca fetal sugerindo compromisso fetal incipiente;
- Condições obstétricas em que a relação risco/benefício tanto para a mãe como para o feto recomende intervenção cirúrgica;
- Corrimento vaginal não explicado e/ou hemorragia uterina anormal durante a presente gravidez;
- Doentes com história anterior de trabalho de parto complicado e/ou traumático;
- Doentes em que exista a suspeita clínica ou evidência de placenta prévia ou hemorragia vaginal inexplicada durante a gravidez;
- Não se apresentar de vértex;
- Doentes com antecedentes de doença inflamatória pélvica, a não ser que tenham sido submetidas a tratamento prévio adequado;
- Doentes com doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática ativas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como com qualquer agente ocitotóxico, o risco de rutura uterina deve ser tido em consideração. A medicação concomitante, o estado materno e fetal devem ser tidos em consideração de modo a minimizar o risco de hiperestimulação uterina, rutura uterina, hemorragia uterina, morte fetal e neonatal.

Durante a administração de dinoprostona, recomenda-se a monitorização eletrónica contínua (CTG) da atividade uterina e da frequência cardíaca fetal. Nas doentes que desenvolvam hipertonia uterina ou hipercontratilidade uterina, ou nas doentes que desenvolvam padrões de frequência cardíaca fetal anormais, o tratamento deverá orientar-se para o bem-estar fetal e materno.

Recomenda-se precaução na administração de Prostin E2 em doentes com função cardiovascular, hepática ou renal comprometida, em doentes com asma ou antecedentes asmáticos, epilepsia ou antecedentes de epilepsia, glaucoma ou pressão intraocular aumentada, hipertensão ou rutura de membranas corioamnióticas. A dinoprostona deve ser utilizada com cuidado em doentes com gestação múltipla.

A indução do trabalho de parto com dinoprostona ou ocitocina está associada a um risco acrescido de coagulação intravascular disseminada (CID) pós-parto, considerada uma situação rara.

Este risco acrescido pode ainda ser mais relevante se a idade da mulher for igual ou superior a 35 anos, se ocorrerem complicações durante a gravidez e se a idade gestacional for superior às 40 semanas. Nestas mulheres, a utilização de Prostin E2 deverá ser efetuada com especial atenção e os profissionais de saúde deverão estar atentos a qualquer sinal de CID (fibrinólise).

Deve-se ter cuidado na manipulação do Prostin E2, de modo a evitar o contacto com a pele. Lavar bem as mãos com sabão e água após a administração.

Este produto só deve ser utilizado em unidades obstétricas especializadas e com supervisão médica 24 horas.

Estudos com animais realizados durante várias semanas com doses elevadas administradas subcutaneamente demonstraram que as prostaglandinas das séries E e F podem induzir proliferação do osso no feto. Estudos realizados em animais com a administração oral de doses múltiplas muito superiores à dose clínica indicada, durante 3 meses, indicaram baixa toxicidade e biodisponibilidade e ausência de efeito no osso. Foi observada hiperostose em crianças

tratadas com prostaglandina E1 durante um longo período de tempo. Após a administração de Prostin E2 em comprimidos durante um curto período de tempo não foram demonstrados efeitos similares no osso e não se espera que o gel tenha um efeito diferente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A resposta à ocitocina pode ser acentuada em casos de tratamento com prostaglandina exógena. A administração concomitante de outros agentes ocitotóxicos não está recomendada. Recomenda-se um intervalo posológico de pelo menos 6 horas caso seja considerada necessária a utilização de ocitocina após a administração de dinosproston.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O Prostin E2 é utilizado apenas durante a gravidez, para induzir o trabalho de parto.

Amamentação

As prostaglandinas são excretadas no leite materno em concentrações muito baixas. Não se espera nenhum perigo, dadas as circunstâncias em que o fármaco é utilizado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis abaixo listados são apresentados por ordem de frequência e órgão e sistemas, de acordo com a classificação MeDRA.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$)

Muito raros ($<1/10\ 000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Acontecimentos Adversos Maternos

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: reações de hipersensibilidade (por ex. reações anafiláticas, choque anafilático, reação anafilactóide)

Vasculopatias

Muito raros: hipertensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: asma, broncoespasmo

Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia, náusea, vômitos

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: dor de costas

Situações na gravidez, no puerpério e perinatais

Frequentes: contrações uterinas anómalas (aumento da frequência e duração)

Muito raros: síndrome anafilático da gravidez (embolia do fluido amniótico), dilatação cervical rápida, rutura uterina

Desconhecido: deslocamento prematuro de placenta normalmente implantada

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: sensação de calor na vagina

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: febre

Acontecimentos Adversos Fetais

Situações na gravidez, no puerpério e perinatais

Muito raros: morte neonatal*, morte fetal* in útero

Desconhecido: nado-morto*

*Casos de morte fetal, nados-mortos e morte neonatal foram notificados após a aplicação de dinoprostona, especialmente após a ocorrência de acontecimentos graves, tais como rutura uterina (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: sofrimento fetal, alteração da frequência cardíaca fetal, sofrimento neonatal, índice de Apgar baixo

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os principais sintomas de sobredosagem ao Prostin E2 em gel vaginal são hipercontractilidade ou hipertonicidade miométrica. O tratamento desta situação passa pela evacuação do medicamento do trato vaginal, colocando a parturiente em posição lateral semideitada e administração de oxigénio.

Em alguns animais e no homem, doses elevadas de PGE₂ podem provocar uma baixa da tensão arterial, devido provavelmente ao seu efeito sobre a musculatura lisa do sistema vascular; observaram-se elevações transitórias da temperatura corporal.

A PGE₂ tem também capacidade de estimulação da musculatura lisa gastrointestinal. Esta propriedade pode ser a causa dos vómitos e/ou diarreia que está, por vezes, associada ao uso da PGE₂.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.2.2 - PROSTAGLANDINAS

Código ATC: G02AD02 DINOPROSTONA

A indicação clínica principal da Prostaglandina E2 (PGE2) relaciona-se com a sua capacidade para promover o amadurecimento cervical e para estimular as contrações da musculatura lisa uterina. Estas propriedades conduziram ao seu desenvolvimento para uso na indução do parto em gestações de termo e pré-termo. Antes do início do parto, devem processar-se determinadas alterações bioquímicas no segmento uterino inferior e no colo cervical. As modificações que ocorrem no colo cervical durante o processo farmacologicamente induzido de amolecimento, apagamento e dilatação (que em conjunto se referem como "amadurecimento") parecem envolver mais do que a contração do músculo liso uma vez que, nesta estrutura, a musculatura lisa constitui somente uma pequena parte. O colo cervical, composto principalmente por tecido conjuntivo fibroso e a matriz de colagénio circundante, não se pode dilatar com eficácia mesmo em presença de contrações uterinas fortes até que se registem estas alterações colagenolíticas. Aparentemente, as modificações cervicais induzidas pela PGE2 são semelhantes às que ocorrem durante o amadurecimento cervical espontâneo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Através de um ensaio não validado obteve-se a informação seguinte. Em mulheres submetidas a amadurecimento pré-induzido com a administração de Prostin E2, por via endocervical, os resultados das determinações dos níveis plasmáticos do metabolito 13,14-di-hidro-15-ceto-PGE2 (DHK-PGE2) demonstraram que a PGE2 foi absorvida com relativa rapidez e no tempo máximo de 0,5-0,75 horas. A concentração plasmática máxima média foi de 433 ± 51 pg/ml nos indivíduos tratados com o gele e de 137 ± 24 pg/ml no grupo de controlo não tratado. Nos indivíduos em que se observou resposta clínica, a concentração máxima foi de 484 ± 57 pg/ml, comparativamente a 213 ± 69 pg/ml nos indivíduos sem resposta e a 219 ± 92 pg/ml nos indivíduos do grupo de controlo que apresentaram evolução clínica positiva para um parto normal. Estes níveis elevados presentes nos indivíduos em que o gel foi administrado evidenciam, largamente, ser resultado da absorção da PGE2 do gel do que de fontes endógenas.

No ser humano a PGE2 é completamente metabolizada, sendo extensivamente metabolizada nos pulmões. Os metabolitos resultantes são posteriormente metabolizados no fígado e rins.

A principal via de eliminação dos produtos de metabolização da PGE2 são os rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de avaliação da carcinogenicidade no animal com Prostin E2, devido às limitadas indicações de utilização e administração de curta duração. Não foram observadas evidências de mutagenicidade no Teste dos micronúcleos ou no Teste de Ames.

Teratogenicamente, a PGE2 originou um aumento de anomalias ósseas, no rato e no coelho. Não são de esperar efeitos clínicos quando Prostin E2 for utilizado como recomendado, uma vez que a administração é posterior ao período da organogénese. No rato e no coelho, Prostin E2 demonstrou embriotoxicidade e qualquer dose que origine um aumento persistente do tónus uterino pode colocar o embrião ou feto em risco.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dióxido de sílica coloidal e triacetina.

6.2 Incompatibilidades

O Prostin E2 apresenta-se em seringa de dose única que não é coadministrada ou associada com outras medicações, pelo que não existem problemas de incompatibilidade química.

Podem surgir incompatibilidades físicas, tais como:

- Congelamento impeditivo da extrusão do gel;
- Temperatura elevada afetando a estabilidade da PGE2.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Prostin E2 em gel vaginal encontra-se acondicionado em seringas especialmente concebidas para administração única, em polietileno de baixa densidade, devidamente rotuladas e acondicionadas em embalagens de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para montagem:

1. Retirar a tampa de proteção (que servirá de extensão do êmbolo).
2. Montar a extensão do êmbolo no corpo da seringa.
3. Administrar o conteúdo da seringa.

O conteúdo de uma seringa deve ser usado numa só parturiente. Inutilizar após administração.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8771907 - Prostin E2 1 mg/3 g Gel Vaginal

N.º de registo: 8771915 - Prostin E2 2 mg/3 g Gel Vaginal

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 1991

Data da última renovação: 28 de outubro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

9 de junho de 2022