

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
PROSTIN E₂ 0,75 mg/0,75 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni fiala da 0,75 ml contiene: dinoprostone mg 0,75;

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROSTIN E₂ e' indicato nell'induzione del parto nei seguenti casi:

- quando per indicazione materna e/o fetale sia opportuno indurre il parto prima del termine della gravidanza (ad esempio iso incompatibilita' Rh, diabete, ipertensione, stati preeclampatici, rottura precoce delle membrane, ecc.);
- nella gravidanza oltre il termine;
- in presenza di morte endouterina del feto.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Modalita' di preparazione della soluzione

La somministrazione per infusione endovenosa deve essere effettuata mediante un deflussore che permetta un adeguato controllo della velocita' di perfusione oppure mediante una pompa da infusione a dose costante.

Per ottenere una soluzione di PROSTIN E₂ alla concentrazione di 1,5 mcg/ml, prelevare asetticamente il contenuto di una fiala da 0,75 ml, quindi diluirlo in 500 ml di soluzione fisiologica sterile o di glucosio al 5%. Agitare in modo da garantire l'uniformita'. Usare la soluzione diluita entro 24 ore dalla preparazione.

Posologia:

La posologia deve essere adattata alla risposta della paziente.

Non e' raccomandata la somministrazione continua del farmaco per piu' di 2 giorni.

A. Induzione del parto

La dose iniziale di infusione mediante pompa o mediante deflussore, deve essere di 0,25 mcg/minuto e deve essere mantenuta per almeno i primi 30 minuti. Se si produce una risposta contrattile uterina soddisfacente, questa dose deve essere mantenuta. In caso contrario, la dose puo' essere aumentata a 0,5 mcg/minuto. In caso di scarso successo (trascorsa 1 o 2 ore dall'inizio dell'infusione), la dose puo' essere portata ad 1 o al massimo 2 mcg/minuto, onde

ottenere una risposta soddisfacente, ma tali aumenti devono essere fatti tenendo in considerazione gli effetti collaterali e la risposta uterina. Se si notano fenomeni di sofferenza fetale, di ipertono uterino o contrazioni di tipo tetanico, sospendere la somministrazione immediatamente. Quando le condizioni del feto ritornano normali o l'ipertono scompare, si può riprendere la somministrazione con una dose inferiore del 50% di quella alla quale l'inconveniente si era verificato. Successivamente il dosaggio può essere aumentato con cautela secondo lo schema precedente.

B. Morte endouterina del feto

In questi casi può essere necessaria una dose superiore a quella descritta per l'induzione del parto. Una dose iniziale di 0,5 mcg/minuto può essere usata con incrementi graduali ad intervalli non inferiori ad 1 ora, come sopra descritto.

La dose massima somministrabile può essere portata fino a 4 mcg/minuto, compatibilmente con gli effetti collaterali e qualora la risposta contrattile uterina risulti inadeguata ai dosaggi inferiori.

4.3 Controindicazioni

La somministrazione di PROSTIN E₂ non è indicata nelle pazienti per le quali i farmaci ossitocici siano generalmente controindicati e quando contrazioni uterine prolungate siano considerate inappropriate, come nei seguenti casi:

- precedenti interventi chirurgici a livello uterino, quali taglio cesareo o isterotomia;
- sproporzione cefalo pelvica;
- presentazione non cefalica del feto;
- sofferenza fetale;
- precedenti travagli di parto difficili e/o parti traumatici;
- grandi multipare (6 o più precedenti gravidanze a termine)

Inoltre è controindicato:

- nelle pazienti con anamnesi positiva per pregresse affezioni infiammatorie a localizzazione pelvica;
- nelle pazienti con ipersensibilità nota verso le prostaglandine.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

Poiché le prostaglandine si sono dimostrate in grado di potenziare l'effetto dell'ossitocina, si raccomanda di non somministrare i due farmaci contemporaneamente e, qualora questi due farmaci fossero utilizzati in sequenza, l'attività contrattile uterina va sorvegliata molto attentamente.

Durante l'infusione l'attività uterina, lo stato del feto e la progressione della dilatazione cervicale devono essere attentamente valutati, onde evitare possibili risposte non fisiologiche come ipertono, contrazioni uterine protratte, sofferenza fetale. In caso siano presenti all'anamnesi episodi di ipertono uterino o contrazioni uterine di tipo tetanico, si raccomanda che l'attività uterina e lo stato del feto siano costantemente monitorizzati durante tutto il periodo del parto.

Qualora si sviluppi ipertono uterino od ipercinesia, oppure il battito cardiaco fetale sia poco rassicurante, il trattamento della paziente deve essere praticato prestando attenzione al benessere materno e fetale.

Come con qualsiasi agente ossitocico deve essere considerata la possibilità di rottura dell'utero quando ci si trovi in presenza di eccessiva attività miometriale o inusuale dolore uterino.

La risposta all'ossitocina può essere accentuata in presenza di terapia con prostaglandine esogene.

PROSTIN E₂ deve essere somministrato con cautela nelle pazienti con compromessa funzionalità cardiovascolare, epatica, renale o nelle pazienti asmatiche o affette da glaucoma o da elevata pressione intraoculare. Il rapporto cefalo-pelvico deve essere attentamente valutato prima dell'impiego del farmaco.

E' stato osservato un incremento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata post-partum nelle donne aventi un'età pari o superiore a 35 anni, nelle donne con complicanze durante la gravidanza e nelle donne che si trovano in un periodo di gestazione superiore a 40 settimane. In aggiunta, tali fattori possono ulteriormente aumentare il rischio associato all'induzione del travaglio (vedere sez. 4.8 "Effetti indesiderati"). Quindi, in queste donne PROSTIN E₂ deve essere usato con cautela. Devono essere adoperate delle precauzioni per individuare quanto prima l'evolversi di una fibrinolisi nella fase immediatamente successiva al parto.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La risposta all'ossitocina può essere accentuata in presenza di terapia con prostaglandine esogene. I farmaci beta-simpaticomimetici sono in grado di antagonizzare gli effetti indotti dalla PGE₂.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

PROSTIN E₂ è un agente ossitocico, pertanto il suo impiego appropriato durante la gravidanza è al termine della gestazione o in prossimità di esso.

Studi nell'animale da esperimento condotti ad alte dosi e per la durata di parecchie settimane hanno evidenziato che le prostaglandine del tipo E ed F possono indurre una iperostosi. Tali effetti sono stati notati anche in neonati a seguito di trattamento prolungato con prostaglandina E₁ mentre non vi sono evidenze che la somministrazione a breve termine di PROSTIN E₂ possa causare simili alterazioni ossee. Il dinoprostone è risultato embriotossico nel ratto e nel coniglio, e qualunque dosaggio che produca un prolungato ipertono uterino può mettere a rischio l'embrione o il feto (vedere sez. 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Allattamento:

Le prostaglandine sono escrete nel latte materno a concentrazioni molto basse.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non si applica.

4.8. Effetti indesiderati

Gli studi clinici, effettuati ai dosaggi raccomandati, non hanno messo in evidenza effetti collaterali gravi.

Le reazioni avverse, quando si verificano, sono generalmente dose dipendenti, transitorie e reversibili alla sospensione della terapia.

Eventi avversi materni:

Alterazioni del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità, (ad es. reazione anafilattica, shock anafilattico, reazione anafilattoide)

Alterazioni del sistema nervoso: sintomi vagali transitori (brividi, vertigini e cefalea)

Alterazioni cardiache: arresto cardiaco

Alterazioni del sistema vascolare: ipertensione

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: asma, broncospasmo

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: rash

Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo: lombalgia

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea, vomito e diarrea

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: reazione locale dei tessuti con eritema a livello del sito dell'iniezione, senza però alcuna evidenza di vera tromboflebite a carico della vena impiegata per l'infusione. L'irritazione scompare di norma entro 2-5 ore dalla sospensione dell'infusione o dal cambio del sito dell'iniezione.

Un innalzamento temporaneo della temperatura corporea ed un aumento dei globuli bianchi non sono infrequenti. Questi fenomeni si manifestano ad infusione inoltrata e ritornano ai valori normali al termine della somministrazione.

Condizioni relative alla gravidanza, al puerperio e al periodo perinatale: in caso di sovradosaggio e' possibile riscontrare ipertono uterino o contrazioni di tipo tetanico, ma, in genere, questi fenomeni sono reversibili alla temporanea sospensione della terapia.

Nei rari casi per i quali ciò non avvenga, si consiglia l'immediato espletamento del parto.

Si sono inoltre verificati: rottura della placenta, embolia polmonare di liquido amniotico, dilatazione cervicale rapida, rottura dell'utero.

Eventi avversi fetali:

Condizioni relative alla gravidanza, al puerperio e al periodo perinatale: morte del neonato, morte fetale.

Indagini diagnostiche: in caso di sovradosaggio e' possibile riscontrare sofferenza fetale in genere reversibile alla temporanea sospensione della terapia.

Sono stati inoltre riportati: alterazione del battito cardiaco fatale, sofferenza neonatale / basso indice di Apgar.

Sorveglianza post-marketing:

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico: è stato riportato un aumento del rischio di coagulazione intravascolare disseminata post-partum in quelle pazienti nelle quali il travaglio era stato indotto farmacologicamente, sia con dinoprostone sia con ossitocina (vedere sez. 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Tuttavia, la frequenza di questo evento avverso sembra essere rara (<1/1000 parti).

4.9 Sovradosaggio

L'uso di dosi superiori a quelle raccomandate non aumenta l'effetto terapeutico ma può provocare maggiori effetti collaterali.

In caso di sovradosaggio e' possibile riscontrare ipertono uterino o contrazioni di tipo tetanico che possono essere accompagnate da sofferenza fetale. In genere, questi fenomeni, data la brevissima emivita del farmaco, sono reversibili alla temporanea sospensione della infusione endovenosa di PROSTIN E₂.

Nei rari casi in cui persista la sofferenza fetale, si consiglia l'immediato espletamento del parto. La somministrazione endovenosa di un farmaco beta-simpaticomimetico si e' mostrata efficace nell'antagonizzare l'ipercinesia uterina indotta da PGE₂.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacologiche

Codice ATC: G02AD02

PROSTIN E₂ contiene come unico principio attivo dinoprostone, prostaglandina naturale E₂. Sebbene non sia stato ancora chiarito l'esatto meccanismo d'azione delle prostaglandine nell'induzione del parto, PROSTIN E₂, somministrato per via endovenosa, induce contrazioni uterine ritmiche che, se mantenute per un tempo sufficiente, sono in grado di provocare l'espulsione del contenuto dell'utero. PROSTIN E₂ è in grado inoltre di modificare la struttura del collo uterino, determinandone la maturazione e la dilatazione.

La sensibilità dell'utero gravido alle prostaglandine è minore durante le prime fasi della gravidanza che al termine.

PROSTIN E₂ è anche in grado di provocare contrazioni della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Tale azione può essere la causa del vomito e della diarrea che a volte si manifestano durante il trattamento.

In alcune specie animali e nell'uomo dosi elevate di PROSTIN E₂ possono portare ad una diminuzione della pressione arteriosa, probabilmente come conseguenza di un effetto diretto sulla muscolatura liscia dei vasi.

Alle dosi raccomandate, comunque, questo effetto non ha dimostrato rilevanza clinica.

Sia nell'uomo che nell'animale da esperimento, la prostaglandina E₂ può causare un aumento della temperatura corporea, ma il preciso meccanismo d'azione non e' ancora conosciuto.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Quando somministrata per via endovenosa la prostaglandina E₂ si distribuisce molto rapidamente nell'organismo e viene rapidamente eliminata per biotrasformazione principalmente a livello polmonare, epatico, renale e splenico.

Entro 1 minuto e 30 secondi circa dalla sua iniezione endovenosa, solo il 3% circa della dose somministrata si ritrova nel sangue come prostaglandina E₂, mentre oltre il 40% della dose e' rappresentata dal principale metabolita 15 cheto - 13, 14 diidro PGE₂. Almeno 9 metaboliti sono stati identificati nel sangue e nelle urine umane.

L'emivita plasmatica della PGE₂ e' inferiore a 1 minuto, mentre quella del suo metabolita principale e' compresa tra 5 e 10 minuti.

Il dinoprostone si lega in vitro per circa il 73% alle proteine plasmatiche, prevalentemente alla albumina. In un intervallo compreso tra 2 e 5 ore dalla somministrazione di prostaglandina E₂, circa il 50% della dose viene eliminato attraverso il rene. Il principale metabolita che si ritrova nelle urine e' l'acido 7 alfa - idrossi - 5, 11 - diossotetranor - prosta - 1, 16 dioico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta nell'animale da esperimento e' la seguente :

Specie animale	via di somministrazione	DL50
Topo	E.V.	47 mg/kg

Topo	OS	500 mg/kg
Ratto	E.V.	45 mg/kg
Ratto	OS	513 mg/kg

La prostaglandina E₂ somministrata per via endovenosa nel cane alla dose di 0,03 mg/kg/die per 10 giorni, nel ratto e nella scimmia mediante infusione endovenosa continua alla dose di 1,5 mg/kg/die per 14 giorni non ha indotto alcuna modificazione patologica.

Studi di teratogenesi condotti nel ratto hanno evidenziato che la prostaglandina E₂ somministrata per via sottocutanea alla dose di 3,3 mg/kg dal 9° all'11° giorno di gestazione e' in grado di provocare alcune anomalie scheletriche.

Studi simili nel coniglio, tuttavia, non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Gli studi condotti sulla fertilita' hanno dimostrato che nel ratto femmina con dinoprostone per via sottocutanea alle dosi di 1,0 e 3,0 mg/kg/die per 14 giorni prima dell'accoppiamento si ha un minor numero di gravidanze rispetto ai controlli, mentre non e' stato notato un aumento della incidenza di nati morti, come pure modificazioni del peso corporeo o dell'aspetto macroscopico dei neonati.

Gli studi di tossicita' perinatale nel ratto non hanno dimostrato alcuna influenza negativa esercitata dalla prostaglandina E₂.

Le prove di mutagenesi sono risultate negative.

Il dinoprostone iniettato nell'animale da esperimento in soluzione all'1% non ha indotto sensibilizzazione anafilattica (10 iniezioni intradermiche in 22 giorni con un richiamo al 38° giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Etanolo anidro q.b. a ml 0,75.

6.2. Incompatibilita'

PROSTIN E₂ si altera con il calore e in presenza di acidi ed alcali. Comunque non e' previsto il suo impiego con veicoli di diluizione diversi dalla soluzione fisiologica e glucosata, ne' in associazione con altri farmaci.

6.3. Validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero tra + 2°/+ 8°C.

Le soluzioni devono essere impiegate entro 24 ore dalla diluizione del farmaco.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro.

Ogni fiala contiene: dinoprostone 0,75 mg/ 0,75 ml (1 mg/ml)

- 6.6 Istruzioni per l'uso**
Vedi punto 4.2 “**Posologia e modo di somministrazione**”.
- 7. TITOLARE AIC**
Pfizer Italia S.r.l. - via Isonzo, 71-04100 Latina
- 8. NUMERO DI AIC**
1 fiala da 0,75 mg/ 0,75 ml (1 mg/ml), AIC 027114014.
- 9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
31 maggio 2005
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
06 ottobre 2012