

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pre-par 10 mg/ml solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pre-par 50 mg/5ml solución inyectable.

Cada ml contiene 10 mg de Ritodrina hidrocloreuro

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene: ácido acético 4,4 mg, hidróxido sódico 2,4 mg, metabisulfito sódico (E-223) 1 mg, cloruro sódico 2,9 mg, agua para preparaciones inyectables 1,0 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es acuosa y transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del parto prematuro no complicado.

Detención de las contracciones uterinas entre las semanas 22 y 37 de gestación en pacientes sin contraindicaciones médicas ni obstétricas al tratamiento tocolítico. Sufrimiento fetal agudo debido a la hipermotilidad del útero durante el parto.

Prevención de parto prematuro tras intervenciones quirúrgicas durante el embarazo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía intravenosa, vía intramuscular.

##### Posología

- **Tratamiento a corto plazo del parto prematuro no complicado.**

El tratamiento con Pre-par ha de ser instaurado únicamente por tocólogos o médicos con experiencia en el uso de fármacos tocolíticos. Ha de llevarse a cabo en centros debidamente equipados para realizar una monitorización continua del estado de salud de la madre y el feto.

La duración del tratamiento no debe sobrepasar las 48 horas porque los datos indican que el principal efecto del tratamiento tocolítico consiste en retrasar el parto durante un máximo de 48 horas; en ensayos clínicos aleatorizados y controlados no se ha observado un efecto estadísticamente significativo sobre morbilidad perinatal. Este retraso podría utilizarse para aplicar otras medidas que mejoren la salud perinatal.

Pre-par se debe administrar lo antes posible después del diagnóstico de parto prematuro y tras una evaluación de la paciente para descartar cualquier contraindicación al uso de Ritodrina (ver *sección 4.3*). Se debe incluir una evaluación adecuada de la situación cardiovascular de la paciente con supervisión de la función cardiorrespiratoria y monitorización electrocardiográfica continua durante el tratamiento (ver *sección 4.4*).

*Infusión intravenosa:* la dosis inicial de 0,05 mg/min se irá incrementando gradualmente según respuesta, a una tasa de 0,05 mg/min cada 10 minutos, hasta obtener los resultados esperados, o hasta que se presenten

efectos no deseados o el parto siga su evolución a pesar del tratamiento con la dosis máxima de 0,35 mg/min. Alcanzada la tocolisis, la infusión deberá ser continuada hasta 12-48 horas.

*Inyección intramuscular:* En caso de no disponerse de los elementos necesarios para realizar la infusión, el tratamiento puede iniciarse con la inyección intramuscular de 1 ml (10 mg). Si el efecto obtenido resulta insuficiente se administrarán otra vez 10 mg al cabo de 1 hora, seguido de 10-20 mg cada 2-6 horas y posteriormente cada 12-48 horas. La dosificación se incrementará o disminuirá de acuerdo con la respuesta de la paciente o la posible aparición de efectos adversos.

Precauciones especiales en caso de infusión: La dosis se debe ajustar individualmente en función de la supresión de las contracciones, el aumento de la frecuencia cardíaca y las variaciones de la presión arterial, que son factores limitantes. Estos parámetros se deben vigilar cuidadosamente durante el tratamiento. No se debe sobrepasar una frecuencia cardíaca materna máxima de 120 latidos por minuto.

El control exhaustivo del estado de hidratación es fundamental para evitar el riesgo de edema pulmonar materno (ver *sección 4.4*). Por lo tanto, se debe reducir al mínimo el volumen de líquido en el que se administre el fármaco. Se debe utilizar un dispositivo de perfusión controlada, preferiblemente una bomba de jeringa.

- **Sufrimiento fetal agudo**

El objetivo buscado al utilizar ritodrina en estos casos es ganar el tiempo necesario para tomar una decisión definitiva sobre la mejor manera de realizar el parto. La infusión de Pre-par deberá iniciarse a una velocidad de 0,05 mg/min incrementándose rápidamente hasta que se consiga la supresión de la actividad uterina. La dosis eficaz generalmente oscila entre 0,15 y 0,35 mg/min. Mientras se administra la infusión, se preparará todo lo necesario para realizar el parto asistido.

- **Prevención de parto prematuro después de intervenciones quirúrgicas**

Si se produce motilidad uterina indeseable, el procedimiento recomendado es el mismo que se aplica en caso de amenaza de parto prematuro.

Instrucciones para el uso correcto de Pre-par (ver *sección 6.6*)

### 4.3. Contraindicaciones

Prepar está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la *sección 6.1*.
- Cualquier trastorno a una edad gestacional menor de 22 semanas.
- Como tocolítico en pacientes con cardiopatía isquémica preexistente o con factores de riesgo importantes de cardiopatía isquémica.
- Amenaza de aborto durante el primer y el segundo trimestre.
- Cualquier trastorno de la madre o el feto en que la prolongación del embarazo resulte peligrosa, por ejemplo, toxemia grave, infección intrauterina, hemorragia vaginal por placenta previa, eclampsia o preeclampsia grave, desprendimiento de placenta o compresión del cordón umbilical,
- Muerte fetal intrauterina, malformaciones congénitas o cromosómicas mortales conocidas.

Pre-par también está contraindicado en cualquier trastorno médico preexistente en el que un betamimético tendría un efecto adverso, por ejemplo, hipertensión pulmonar y trastornos cardíacos como la miocardiopatía hipertrófica obstructiva o cualquier tipo de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el tratamiento tocolítico del parto prematuro después de 37 semanas de embarazo. En caso de ruptura del saco amniótico, no se recomienda el tratamiento en ausencia de contracciones de la matriz o en casos de sospecha de corioamnionitis.

## **Tocolisis**

La decisión de iniciar el tratamiento con Pre-par se debe tomar tras una valoración detenida de los riesgos y beneficios del tratamiento.

El tratamiento sólo se debe llevar a cabo en centros debidamente equipados para realizar una monitorización continua del estado de salud materna y fetal. No se recomienda la tocolisis con agonistas beta en caso de rotura de membranas o de dilatación del cuello uterino por encima de 4 cm.

Pre-par se debe utilizar con precaución como *tocolítico* y durante todo el tratamiento se debe supervisar la función cardiorrespiratoria y realizar una monitorización electrocardiográfica.

Se deben aplicar las siguientes medidas de monitorización constantemente a la madre y, cuando sea viable o proceda, al feto:

- Presión arterial y frecuencia cardíaca.
- ECG.
- Equilibrio de fluidos y electrolitos: para vigilar la aparición de edema pulmonar.
- Niveles de glucosa y lactato: especialmente en pacientes diabéticas.
- Niveles de potasio: los agonistas beta se asocian a una disminución del potasio sérico, lo que aumenta el riesgo de arritmias (ver *sección 4.5*).

Se debe suspender el tratamiento ante la aparición de signos de isquemia miocárdica (como dolor torácico o alteraciones electrocardiográficas).

Pre-par no se debe utilizar como tocolítico en pacientes con factores de riesgo importantes de cardiopatía o una sospecha de cualquier tipo de cardiopatía preexistente (por ejemplo, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca, o enfermedad valvular cardíaca, ver *sección 4.3*). En caso de parto prematuro en una paciente con cardiopatía confirmada o sospecha, un médico con experiencia en cardiología debe valorar la idoneidad del tratamiento antes de proceder a la infusión intravenosa de Pre-par.

### *Edema pulmonar*

Dado que se han notificado casos de edema pulmonar e isquemia miocárdica maternos durante o después del tratamiento del parto prematuro con agonistas beta, se debe prestar especial atención al equilibrio de líquidos y a la función cardiorrespiratoria. Las pacientes con factores de predisposición, como embarazos múltiples, sobrecarga de líquidos, infección materna o preeclampsia, tienen un mayor riesgo de presentar edema pulmonar. La administración con una bomba de jeringa, en comparación con la perfusión intravenosa, limitará el riesgo de sobrecarga de líquidos. Ante la aparición de signos de edema pulmonar o isquemia miocárdica, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.8).

### *Presión arterial y frecuencia cardíaca*

La perfusión de agonistas beta suele acompañarse de un aumento de la frecuencia cardíaca materna del orden de 20 a 50 latidos por minuto. Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca materna y se debe valorar en cada caso la necesidad de controlar estos aumentos mediante una reducción de la dosis o la retirada del fármaco. En general, no se debe permitir que la frecuencia cardíaca materna supere una frecuencia estable de 120 latidos por minuto.

La presión arterial materna puede disminuir ligeramente durante la perfusión y el efecto es mayor sobre la presión diastólica que sobre la sistólica. Los descensos de la presión diastólica habitualmente están dentro del intervalo de 10 a 20 mm Hg. El efecto de la perfusión sobre la frecuencia cardíaca fetal es menos pronunciado, aunque pueden producirse aumentos de hasta 20 latidos por minuto.

A fin de reducir al mínimo el riesgo de hipotensión asociada al tratamiento tocolítico, se debe prestar especial atención para evitar la compresión de la vena cava, manteniendo para ello a la paciente en posición lateral izquierda o derecha durante la perfusión.

### *Diabetes*

La administración de agonistas beta se asocia a una elevación de la glucemia. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de glucosa y lactato en sangre en madres diabéticas y ajustar el tratamiento para la diabetes en consecuencia de acuerdo a las necesidades de la madre diabética durante la tocolisis (ver *sección 4.5*).

### *Hipertiroidismo*

Pre-par solo debe administrarse con precaución a las pacientes con hipertiroidismo tras una evaluación minuciosa de los beneficios y riesgos del tratamiento.

La administración prolongada de Ritodrina via intravenosa, no es aconsejable (ver *sección 4.2*)

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito sódico. Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera “esencialmente exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Anestésicos halogenados*

Debido al efecto antihipertensivo adicional, se produce un aumento de la inercia uterina con riesgo de hemorragia; además, se han notificado arritmias ventriculares graves como consecuencia de un aumento de la reactividad cardíaca por interacción con anestésicos halogenados. Se debe suspender el tratamiento, siempre que sea posible, un mínimo de 6 horas antes de cualquier anestesia programada con anestésicos halogenados.

### *Corticosteroides*

En un parto prematuro se suelen utilizar corticoides sistémicos para mejorar el desarrollo del pulmón del feto. Se han notificado casos de edema pulmonar en mujeres tratadas de forma concomitante con agonistas beta y corticosteroides.

Se sabe que los corticosteroides aumentan la glucemia y pueden disminuir las concentraciones séricas de potasio, por lo que la administración concomitante se debe hacer con precaución, con vigilancia continua de la paciente debido al mayor riesgo de hiperglucemia e hipopotasemia (ver *sección 4.4*).

### *Antidiabéticos*

La administración de agonistas beta se asocia a un aumento de la glucemia, lo que puede interpretarse como una atenuación del tratamiento antidiabético; por consiguiente, es posible que sea necesario ajustar el tratamiento antidiabético individual (véase la *sección 4.4*).

### *Fármacos que disminuyen el potasio*

Debido al efecto hipopotásémico de los agonistas beta, la administración concomitante de fármacos que disminuyen el potasio sérico y que agravan el riesgo de hipopotasemia, como diuréticos, digoxina, metilxantinas y corticosteroides, se debe realizar con precaución tras una valoración cuidadosa de sus beneficios y riesgos, con especial atención al aumento del riesgo de arritmias cardíacas como consecuencia de la hipopotasemia (ver *sección 4.4*).

### *Inhibidores de Monaminaoxidasa*

Puede resultar en aumento del riesgo cardiovascular.

### *Beta bloqueantes adrenérgicos*

Puede resultar en broncoespasmo y reducción del efecto de ritodrina.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los estudios realizados en animales, incluso en dosis elevadas, no mostraron teratogenicidad. Pre-par no está recomendado durante las primeras 22 semanas de embarazo.

Se ha demostrado que ritodrina atraviesa la barrera placentaria. Es por ello que se aconseja monitorizar al recién nacido por los posibles efectos secundarios de la ritodrina.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable

#### 4.8. Reacciones adversas

En la tabla posterior se recogen todas las reacciones adversas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Acontecimiento
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raros	Cetoacidosis, hiperglucemia (*)
	Frecuentes	Hipopotasemia (*)
Trastornos cardíacos	Raros	Arritmias cardíacas (*) por ejemplo fibrilación auricular, isquemia miocárdica ver sec 4.4))
	Frecuentes	Palpitaciones(*)
	Muy frecuentes	Descenso de la presión diastólica(*) Taquicardia (*)
Trastornos vasculares	Raros	Vasodilatación periférica (*)
	Muy raros	Vasculitis
	Frecuentes	Enrojecimiento cutáneo, hipotensión (ver sec.4.4) (*)
	Muy frecuentes	Sensación de calor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Edema pulmonar (*)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nauseas, vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Temblor, cefalea
	Frecuentes	Vértigo
	Muy raros	Crisis convulsiva tónico-clónica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Sudoración, erupción cutánea
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Nerviosismo, agitación, inquietud, labilidad emocional, ansiedad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Fiebre, malestar general

Trastornos hepatobiliares	Raros	Alteración de la función hepática (aumento de los niveles séricos de transaminasas), hepatitis
Trastornos endocrinos	Raros	Alteraciones glandulares (como alteración de glándulas salivales o parótidas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros	Alteraciones en los glóbulos blancos (después de tratamiento prolongado y reversible con la suspensión), leucopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros	Shock anafiláctico
Exploraciones complementarias	Muy raros	Aumento de la enzima creatinfosfoquinasa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raros	Rabdomiolisis

(\*)Estas reacciones han sido notificadas asociadas al uso de agonistas beta de acción corta en indicaciones obstétricas y se consideran efectos de clase (ver *sección 4.4*)

Las reacciones adversas más frecuentes de Pre-par se correlacionan con la actividad farmacológica betamimética y se pueden limitar o evitar mediante una monitorización estrecha de parámetros hemodinámicos, como presión arterial y frecuencia cardíaca, y un ajuste apropiado de la dosis. Estas reacciones remiten normalmente con la suspensión del tratamiento.

En el feto y el recién nacido

Trastornos cardíacos

Aumento de la frecuencia cardíaca de 5 a 30 bpm, sin significación clínica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observan hiperglucemia fetal e hiperinsulinemia fetal transitoria. La hipoglucemia del recién nacido se observa cuando tiene lugar el parto bajo o poco después de una tocolisis por vía IV.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cardíacos

- Pre-par ejerce un efecto inotrópico, cronotrópico, bamotrópico y dromotrópico positivo.
- La frecuencia cardíaca aumenta y es causa de palpitaciones. La tensión arterial sistólica aumenta muy ligeramente mientras que la diastólica disminuye significativamente. Estas modificaciones de tensión raramente originan síntomas clínicos.
- En casos raros, los pacientes han descrito dolor torácico o una sensación de opresión (con o sin anomalías de ECG).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Tras la instauración del tratamiento aparece bastante rápidamente una hiperglucemia temporal, para desaparecer algunas horas más tarde y en un máximo de 3 días incluso si se continúa el tratamiento con Pre-Par. La insulinemia aumenta transitoriamente. El test de tolerancia a la glucosa (GTT) se altera momentáneamente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

En casos raros, los pacientes han descrito dolor torácico o una sensación de opresión (con o sin anomalías de ECG).

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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosificación son: náuseas, vómitos, temblores, taquicardia, disnea. El tratamiento  $\beta$  bloqueante esta desaconsejado, debiendo instaurarse un tratamiento sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ATC: G02CA01 Simpaticomiméticos inhibidores de las contracciones uterinas.

Pre-par presenta propiedades útero-relajantes cuyo principio activo, ritodrina presenta una acción mayoritariamente  $\beta_2$  simpaticomimética. Pre-par inhibe las contracciones uterinas espontáneas o inducidas por la oxitocina y las prostaglandinas. Pre-par reduce la frecuencia y la intensidad de las contracciones. Esta acción tiene el efecto de retrasar significativamente del parto en más de 48 horas. Por este motivo, el número de embarazos de 37 semanas y / o un peso superior a 2.500 gramos aumenta de manera significativa y el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria idiopática en el recién nacido disminuye. En ausencia de contraindicaciones, la prolongación del embarazo resultante del tratamiento de parto prematuro, en sí, es un factor favorable para la morbilidad y la mortalidad infantil.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

La administración intramuscular en el deltoides proporciona picos de concentración de 25-45% más elevados que con la administración en el glúteo, aunque la diferencia en niveles plasmáticos no presenta diferencias significativas entre ambas formas de administración.

##### Distribución

La vida media de la ritodrina en la fase de distribución es de unos 6-9 minutos. El volumen de distribución es de 0,26-6,95 l/Kg.

La ritodrina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando concentraciones en sangre fetal aproximadamente igual a un tercio de la sangre materna (arteria uterina).

Cuando la ritodrinemia es de 15 microgramos/ml, obtenida tras la administración de 100 microgramos/min (IV), se espera alcanzar efecto tocolítico. No es necesario administrar dosis superiores a 400 microgramos/min dado que la ritodrinemia alcanza con esta dosis su máxima meseta.

##### Metabolismo o Biotransformación

Pre-par se metaboliza principalmente por una sulfo-glucurono conjugación a nivel intestinal, hepático y placentario en metabolitos inactivos.

##### Eliminación

La eliminación de los metabolitos y de la ritodrina se produce por la orina en un 71-93%. La vida media de eliminación de la ritodrina es aproximadamente entre 60 y 156 minutos.

La ritodrina se elimina por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

#### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No aplicable.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Acido acético  
Hidróxido de sodio  
Metabisulfito sódico (E-223)  
Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

3 ampollas de 5 ml de vidrio transparente tipo I. Cada ampolla contiene 50 mg de ritodrina, en 5 ml de solución inyectable transparente.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

### Instrucciones para un uso correcto de Pre-par ampollas

Preparación de la perfusión:

Administración con bomba de infusión: diluir 150 mg de ritodrina (3 ampollas) en 50 ml de dextrosa 5%. La concentración resultante es 3 mg/ml y la solución es incolora. Administrar según velocidad especificada en posología (ver *sección 4.2*).

Administración sin bomba de infusión: diluir 150 mg (3 ampollas) en 500 ml de dextrosa 5%. La concentración resultante es 0,3 mg/ml y la solución es incolora. Administrar según velocidad especificada en posología (ver *sección 4.2*), considerando que 20 gotas de la solución preparada equivalen a 1 ml.

El fluido diluyente debe ser normalmente solución de dextrosa al 5% porque con diluyentes salinos se incrementa la probabilidad de edema pulmonar. Los diluyentes salinos se reservarán para aquellos casos en los que la solución de dextrosa sea médicamente desaconsejable, por ejemplo, en diabetes mellitus.

Tipo de infusión	Dilución	Concentración
<b>Bomba de infusión</b>	3 amp. (150 mg) en 50 ml	3 mg/ml
<b>Sin bomba de infusión</b>	3 amp. (150 mg) en 500 ml	0,3 mg/ml (20 gotas=1 ml)

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Reig Jofré, S.A.  
Gran Capitán, 10, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona)



93 480 67 15

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Reg 51.226

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

17 de Mayo de 1973

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2017

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>