

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Prostin 15M 0,25 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,25 mg karboprosta u obliku karboprosttrometamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzilni alkohol.

Ovaj lijek sadrži 9,45 mg benzilnog alkohola u jednoj ampuli, što odgovara 9,45 mg/ml benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prekid patološke trudnoće – intrauterina smrt fetusa, zadržani pobačaj, grozdasta mola – u drugom tromjesečju.

Postporođajno krvarenje unutar 24 sata od poroda koje ne reagira na standardno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prostin 15M smije primijeniti samo kvalificirano medicinsko osoblje i to isključivo u preporučenoj dozi.

Patološka trudnoća: 0,25 mg se primjenjuje dubokom intramuskularnom injekcijom. Doza se ponavlja u razmacima od 2 - 3 sata. U slučaju nuspojava, doza se može prepoloviti ili se razmak između doza može produljiti na 3 - 4 sata. U slučaju neadekvatnih kontrakcija maternice, doza se može povisiti do 0,4 mg.

Postporođajno krvarenje: 0,25 mg se primjenjuje dubokom intramuskularnom injekcijom. Većina slučajeva reagira na jednokratnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutna upalna bolest zdjelice.
- Poznata aktivna srčana, plućna, bubrežna ili jetrena bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je poseban oprez u bolesnica koje u anamnezi imaju astmu, hipotenziju ili hipertenziju, kardiovaskularnu, bubrežnu ili jetrenu bolest, glaukom ili povišen intraokularni tlak, anemiju, žuticu, šećernu bolest ili epilepsiju.

Potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika u bolesnica s kardiovaskularnom bolešću (rizik od sniženja krvnog tlaka sve do kardiovaskularnog kolapsa, bradikardija) te u bolesnica koje u anamnezi imaju astmu (rizik od bronhokonstrikcije) i plućnu bolest (mogućnost smanjenog protoka krvi kroz pluća i povišenja tlaka u plućnim arterijama).

U rijetkim je slučajevima kod primjene nekih prostaglandina prijavljen kardiovaskularni kolaps pa je to potrebno imati na umu uvijek kada se primjenjuje Prostin 15M.

U bolesnica liječenih karboprostrometamolom prijavljeno je smanjenje udjela kisika u majčinih arterijama. Preporučuje se nadzirati bolesnice s postojećim srčanim i plućnim tegobama koje primaju Prostin 15M i po potrebi dodatno primijeniti kisik.

Kao i sve druge oksitocine, Prostin 15M treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s prethodno kompromitiranom maternicom (ožiljcima na maternici).

Maternica s fetusom u trećem tromjesečju postaje pojačano osjetljiva na egzogene prostaglandine. Nije utvrđena minimalna djelotvorna doza lijeka Prostin 15M dostatna za izazivanje evakuacije maternice u trećem tromjesečju.

Čini se da Prostin 15M nema izravan utjecaj na fetoplacentarnu jedinicu te se stoga ne smije primjenjivati u uvjetima kada je fetus u maternici sposoban za život. Prostin 15M ne smije se smatrati sredstvom za feticid.

Prethodna ili istodobna primjena antiemetika i antidijaroika značajno smanjuje vrlo visoku incidenciju gastrointestinalnih nuspojava koje su česte kod primjene svih prostaglandina. Njihovu primjenu treba smatrati sastavnim dijelom zbrinjavanja bolesnica.

Primjena lijeka Prostin 15M povezuje se s prolaznom pireksijom koja može biti posljedica hipotalamičke termoregulacije. Porasti tjelesne temperature veći od 1,1°C primijećeni su u približno jedne osmine bolesnica koje su primile preporučenu dozu lijeka. Iako je teško razlikovati endometritis nakon pobačaja od porasta tjelesne temperature uzrokovane lijekom, razlike među njima postaju sve primjetnije što je kliničko iskustvo veće. Među bolesnicama u kojih je došlo do porasta tjelesne temperature, u približno jedne šesnaestine, klinički je dijagnosticiran endometritis. U ostalim se slučajevima povišena tjelesna temperatura vratila na normalnu vrijednost unutar sedam sati nakon posljednje injekcije.

Kao i kod spontanoga pobačaja, koji je ponekad nepotpun, može se očekivati da će pobačaj induciran lijekom Prostin 15M biti nepotpun u približno 20% slučajeva.

Svaki prekid trudnoće koji ne uspije uz primjenu lijeka Prostin 15M treba dovršiti primjenom neke druge metode (vidjeti dio 4.6).

Iako je incidencija cervikalne traume iznimno malena, cerviks uvijek treba pažljivo pregledati neposredno nakon pobačaja. Kliničko iskustvo pokazalo je da prethodna priprema cerviksa može značajno smanjiti spomenuti rizik uz istodobno ubrzanje pobačaja, osobito u prvorotkinja.

Ispitivanja visokih doza na životinjama, koja su trajala nekoliko tjedana, pokazala su da prostaglandini serije E i F mogu inducirati proliferaciju kosti. Isti su učinci primijećeni i u novorođenčadi koja je prostaglandin E1 primala tijekom produljenog liječenja. Nema dokaza koji bi ukazivali na to da kratkotrajna primjena lijeka Prostin 15M može imati slične učinke na kost.

Prostin 15M sadrži benzilni alkohol (vidjeti dio 2.). Konzervans benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u pedijatrijskoj populaciji, uključujući u novorođenčadi (“sindrom dahtanja”). Iako se primjenom normalnih terapijskih doza lijeka uobičajeno unosi količina značajno niža od one koja je povezana sa “sindromom dahtanja”, nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost. Lijekove koji sadrže benzilni alkohol se može primjenjivati u novorođenčadi samo ako je to nužno i ako nisu dostupne alternativne terapije. U prerano rođene djece i novorođenčadi preniske tjelesne težine, veća je mogućnosti toksičnog učinka. Nemojte koristiti lijekove koji sadrže benzilni alkohol dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako to nije neophodno. Ako je primjena lijeka koji sadrži benzilni alkohol nužna, važno je uzeti u obzir dnevni unos benzilnog alkohola iz svih izvora, osobito u bolesnika koji imaju bolest jetre ili bubrega, kao i u trudnica ili dojilja, zbog rizika od akumulacije i toksičnog učinka (metabolička acidoza).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli. Bolesnike na prehrani s niskim udjelom natrija potrebno je obavijestiti da lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Budući da Prostin 15M može potencirati učinak oksitocina, ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju karboprostata na plodnost.

Trudnoća

Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost pa svaka doza koja uzrokuje pojačan tonus maternice može ugroziti embrij ili fetus.

Svaki prekid trudnoće koji ne uspije uz primjenu lijeka Prostin 15M treba dovršiti primjenom neke druge metode (vidjeti dio 4.4).

Prostin 15M se ne smije primjenjivati u trudnoći osim za navedene indikacije (vidjeti dio 4.1).

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol kao konzervans. Benzilni alkohol može proći kroz placentu (vidjeti dio 4.4.)

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju karboprostrometamola u majčino mlijeko.

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol kao konzervans. Benzilni alkohol prisutan u majčinom serumu može se izlučiti u majčino mlijeko te tijekom dojenja unesen od strane dojenčeta (vidjeti dio 4.4.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Prijavljene su nuspojave poput sinkope, omaglice i somnolencije koje mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Iz toga se razloga bolesnice moraju suzdržavati od vožnje dok ne budu sigurne da Prostin 15M ne utječe na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U sljedećoj su tablici popisane nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima te tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; nuspojave su navodne prema organskom sustavu i učestalosti.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave kod primjene lijeka Prostin 15M općenito su prolazne i povlače se po prestanku liječenja. Najčešće primijećene nuspojave povezane su s učinkom lijeka na kontrakciju glatkih mišića. U približno dvije trećine ispitanih bolesnica (66%) pojavili su se povraćanje i proljev, u jedne trećine (33%) mučnina, u 12% njih porast temperature veći od $1,1^{\circ}\text{C}$, a u 7% crvenilo praćeno osjećajem vrućine.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	manje često	septički šok, infekcija mokraćnih putova
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	nepoznato	reakcija preosjetljivosti† (npr. anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija, angioedem)
<i>Endokrini poremećaji</i>	nepoznato	tireotoksična kriza
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	manje često	poremećaj spavanja
	nepoznato	anksioznost, nervoza
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	glavobolja*
	manje često	vazovagalni simptomi, omaglica*, distonija, parestezija, somnolencija, disgeuzija
	nepoznato	sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>	manje često	zamagljen vid, bol u oku
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	manje često	vertoglavica, tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>	manje često	tahikardija
	nepoznato	palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	često	crvenilo praćeno osjećajem vrućine, navale vrućine, zimica
	manje često	hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	često	kašalj
	manje često	astma, respiratorni distres, dispneja, hiperventilacija*, piskanje pri disanju, štucanje
	nepoznato	bronhospazam, edem farinksa, osjećaj gušenja, epistaksa, suho grlo, infekcija gornjih dišnih putova
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	vrlo često	proljev*, mučnina*, povraćanje*
	manje često	hematemeza, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta
	nepoznato	dizanje želuca
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	hiperhidroza
	nepoznato	osip
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	manje često	tortikolis, bol u leđima, mialgija
	nepoznato	grčevi mišića nogu, blefarospazam
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	često	krvarenje u maternici, zaostala posteljica, endometritis*
	manje često	ruptura maternice, laceracija cerviksa maternice, bol u zdjelici*, osjetljivost dojki na dodir
	nepoznato	poremećaj maternice
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	manje često	letargija, nelagoda u prsištu, bol na mjestu injekcije
	nepoznato	bol u prsištu, astenija, žeđ
<i>Pretrage</i>	vrlo često	povišena tjelesna temperatura

* Nuspojave prijavljene i za intramuskularni i za intraamnijski put primjene označene su zvjezdicom. Sve ostale nuspojave prijavljene su samo za intramuskularni put primjene.

† Identificirano nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Liječenje predoziranja mora biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: uterotonici, prostaglandini, ATK oznaka: G02AD04

Karboprost (15-metil prostaglandin F₂ alfa) je sintetska tvar koja je strukturno slična prirodnom prostaglandinu F₂ alfa (dinoprost). Umetanje metilne skupine na C-15 dovodi do sporijeg odvijanja biološke inaktivacije što produljuje učinak. Tvar se daje intramuskularnom injekcijom. Granična vrijednost za učinak stimulacije miometrija nakon intravenske injekcije karboprosta je približno 10 - 15 µg, što je oko 10 puta niža doza nego za dinoprost (PG F₂ alfa).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intramuskularne injekcije 0,1- 0,4 mg karboprosta, maksimalna razina u plazmi od 1,0-1,6 ng/ml postiže se nakon 20 - 30 minuta. Nakon 2 - 3 sata razina se spušta na 0,2 - 0,4 ng/ml. S ponovljenim injekcijama u intervalima od 2 - 3 sata, stanje dinamičke ravnoteže ostvaruje se nakon približno 6 sati. Karboprost se inaktivira uglavnom putem beta-oksidacije, a glavni metabolit u plazmi i urinu je dinor-15-metil-PG F₂ alfa. Izlučivanje se vrši uglavnom putem urina, a karboprost se gotovo ni ne izlučuje u nepromijenjenom obliku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
benzilni alkohol (konzervans)
trometamol
natrijev hidroksid/kloridna kiselina (za podešavanje pH na 7,4)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine za injekciju u staklenoj ampuli, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJAZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-361589948

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. rujna 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. rujna 2020.