

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROSTIN 15M

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje carboprostum trometamolium 0,332 mg (ekvivalentní carboprostum 0,25 mg).

Pomocná látka se známým účinkem: benzylalkohol 9,45 mg/ml  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

*Popis přípravku:* Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

PROSTIN 15M sterilní roztok je indikován pro ukončení těhotenství ve 13. až 20. týdnu gestace - vypočítáno od prvního dne posledního normálního menstruačního cyklu a u následujících stavů, které jsou ve vztahu k abortu ve druhém trimestru.

#### *Intramuskulární podání*

##### **A. POTRAT**

1. Selhání vypuzení plodu při použití jiné metody.
2. Předčasný odtok plodové vody při intrauterinních metodách, kdy došlo k vyplavení léku s plodovou vodou, a děložní činnost nenastala nebo je nedostatečná.
3. Potřeba opakovaného intrauterinního podání léku pro vypuzení plodu.
4. Neúmyslný nebo spontánní odtok plodové vody, není-li plod životaschopný a nedojde-li ke spontánnímu nástupu děložní činnosti.

##### **B. ZAMLKLÝ POTRAT – mrtvý plod v děloze**

**Vypuzení zadržného nedonošeného mrtvého plodu u zamklého potratu v průběhu 2. trimestru.**

##### **C. POPORODNÍ KRVÁCENÍ**

K léčbě poporodního krvácení způsobeného děložní atonií, která nereaguje na konvenční metody léčby.

#### *Intraamniální podání*

PROSTIN 15M je indikován k intraamniálnímu podání k vyvolání potratu od 13. týdne a v druhém trimestru, počítáno od prvního dne poslední pravidelné menstruace.

## 4.2. Dávkování a způsob podání

### *Intramuskulární podání*

#### **A. POTRAT**

Počáteční dávka 1 ml přípravku PROSTIN 15M (0,25 mg karboprostu) se aplikuje hluboko intramuskulárně tuberkulínovou injekční stříkačkou. Další dávky po 0,25 mg léku by měly být aplikovány ve 2-3 hodinových intervalech v závislosti na reakci dělohy.

Nepovinně lze provést test snášenlivosti léku s dávkou 0,1 mg (0,4 ml).

Není-li považována děložní kontraktilita za adekvátní ani po opakovaném podání dávky 0,25 mg (1 ml), lze dávku léku postupně zvyšovat o 0,05 mg (0,2 ml) až k maximu 0,5 mg (2 ml) v dávce každé 2-3 hodiny.

U zamklého potratu může být někdy dávka 0,125 mg (0,5 ml) stejně účinná jako 0,25 mg. Celkové podané množství karboprost-trometamolu by nemělo překročit 12 mg a kontinuální podávání léku delší než dva dny se nedoporučuje.

#### **B. POPORODNÍ KRVÁCENÍ**

Počáteční dávka 0,25 mg (1 ml) přípravku PROSTIN 15M se aplikuje hluboko intramuskulárně. Na základě klinických studií bylo zjištěno, že většina úspěšných případů reagovala již na první injekci. U některých vybraných případů však bylo k dosažení úspěchu třeba podat více dávek v intervalech 15-90 minut. Potřebu dalších injekcí a intervaly mezi jednotlivými aplikacemi určí zásadně ošetřující lékař podle klinického průběhu. Celková dávka přípravku PROSTIN 15M by neměla přesáhnout 2 mg (8 dávek).

### *Intraamniální podání*

Dávka 2,5 mg v 10 ml roztoku se natáhne do sterilní stříkačky a podá se transabdominálně do amniotického vaku. Podání musí být pomalé – déle než 5 minut.

Během podávání je třeba se pravidelně přesvědčovat o volném refluxu čiré amniální tekutiny. Zbarví-li se tekutina krví, lék se již do tohoto místa nepodává.

Jestliže k potratu nedochází a zasahující lékař doporučí další podání, je možné podat druhou injekci 2,5 mg až po 24 hodinách. Celková dávka nesmí přesáhnout 5 mg.

Léky určené k parenterálnímu použití by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic nebo změnu zbarvení, kdykoliv to umožní roztok nebo obal.

## 4.3 Kontraindikace

1. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
2. Akutní zánětlivé onemocnění v pánevní oblasti.
3. Aktivní onemocnění srdce, plic, jater nebo ledvin.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

PROSTIN 15M by měl být podáván odborným vyškoleným personálem ve zdravotnickém zařízení jen při striktním dodržování doporučeného dávkování.

Zvláštní opatření je třeba při užití přípravku u pacientek s anamnézou astmatu, hypotenze, hypertenze, kardiovaskulárního, ledvinového nebo jaterního onemocnění, glaukomu, zvýšeného intraokulárního tlaku, anemie, žloutenky, diabetes mellitus nebo epilepsie.

U pacientek s kardiovaskulárním onemocněním (riziko poklesu krevního tlaku až kardiovaskulárního kolapsu, bradykardie), s anamnézou astmatu (riziko bronchokonstrikce) a s plicním onemocněním

(možnost snížení plicního krevního průtoku a zvýšení arteriálního pulmonálního tlaku) musí být vyhodnocen poměr prospěchu a rizika léčby.

Při použití některých prostaglandinů byl vzácně hlášen kardiovaskulární kolaps; to je třeba vzít při podávání přípravku PROSTIN 15M v úvahu.

U pacientek léčených karboprost-trometamolem byl zaznamenán pokles obsahu arteriálního kyslíku pacientky. Doporučuje se, aby pacientky s kardiopulmonárními obtížemi byly během léčby sledovány a v případě potřeby jim byl podán kyslík.

U pacientek s předchozím poškozením dělohy je třeba (stejně jako u ostatních oxytocik) při užívání přípravku PROSTIN 15M zvláštní opatrnosti.

Citlivost dělohy na podání exogenních prostaglandinů je v třetím trimestru těhotenství výrazně zvýšena. Minimální dávka přípravku PROSTIN 15M, která vyvolá evakuaci dělohy v průběhu třetího trimestru, dosud nebyla určena.

PROSTIN 15M zřejmě nepůsobí přímo na fetoplacentární jednotku, a proto by neměl být podáván v případě životaschopnosti plodu *in utero*. PROSTIN 15M by neměl být považován za abortivum.

Při podání antiemetik nebo antidiarrhoik před aplikací nebo současně s aplikací přípravku PROSTIN 15M dochází ke snížení velmi vysoké incidence nežádoucích gastrointestinálních účinků obvyklých při podávání prostaglandinů. Jejich podání by se mělo stát součástí léčby pacientek.

Užití přípravku PROSTIN 15M bývá spojeno s přechodnou pyrexii, která může souviset s hypothalamickou termoregulací. Zvýšení teploty o 1,1°C bylo pozorováno přibližně u 1/8 pacientek při dodržení doporučeného dávkovacího schématu.

Je obtížné rozlišit, zda případné zvýšení tělesné teploty je následkem endometritidy po abortu nebo je způsobeno podáním přípravku. Na základě zkušeností z používání přípravku v běžné praxi bude rozlišení více zřejmé. Zhruba 1/16 pacientek se zvýšenou tělesnou teplotou měla klinickou diagnózu endometritidu. Zvýšené teploty u dalších pacientek se vrátily k normálu do několika hodin od podání poslední injekce.

V některých případech spontánního potratu je evakuace dělohy neúplná. Po podání přípravku PROSTIN 15M lze očekávat neúplný potrat v 20% případů.

Při nedostatečném účinku přípravku PROSTIN 15M v případě ukončení těhotenství je nutné léčbu dokončit jinou metodou (viz bod 4.6).

Přesto, že poranění děložního hrdla je málo pravděpodobné, musí být vždy provedena jeho revize ihned po potratu.

Během studie, kdy byly zvířatům několik týdnů podávány vysoké dávky prostaglandinů skupiny E a F, byl zaznamenán výskyt proliferace kostní hmoty. Podobný účinek byl zaznamenán také u novorozenců, kterým byl dlouhodobě podáván prostaglandin E<sub>1</sub>. Výskyt stejného účinku v případě krátkodobého podávání přípravku PROSTIN 15M nebyl zaznamenán.

#### Toxicita při podání benzylalkoholu

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Intravenózní podání konzervačního činidla benzylalkoholu bylo spojováno se vznikem závažných nežádoucích účinků a úmrtí u pediatrických pacientů, včetně novorozenců; nežádoucí účinky zahrnovaly depresi centrálního nervového systému, metabolickou acidózu, těžké dýchání, kardiovaskulární selhání a hematologické anomálie („gasping syndrom“). I když je příjem benzylalkoholu při normálních terapeutických dávkách tohoto přípravku podstatně nižší než dávky hlášené v souvislosti s „gasping syndromem“, není známo, jaké je minimální množství benzylalkoholu, při kterém se může vyskytnout toxicita. Používejte pouze je-li to nezbytné a pokud neexistují alternativy. Při podání ve vysokých dávkách je nutná opatrnost a u

pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je nutné pouze krátkodobé podání, vzhledem k riziku akumulace a toxicity (metabolická acidóza). Rozvoj toxicity může být pravděpodobnější u předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání oxytocik může vést ke zvýšení jejich účinku. Souběžné podávání těchto léků není doporučeno.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje o účinku karboprostu na fertilitu.

##### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu; jakákoliv dávka přípravku PROSTIN 15M, která způsobí zvýšený děložní tonus, by mohla vystavit embryo nebo plod riziku.

Při nedostatečném účinku přípravku PROSTIN 15M v případě ukončení těhotenství je nutné léčbu dokončit jinou metodou (viz bod 4.4).

PROSTIN 15M nesmí být v těhotenství použit v jiné než schválené indikaci (viz bod 4.1).

Tento léčivý přípravek obsahuje konzervační látku benzylalkohol, která může přecházet placentou (viz bod 4.4).

##### Kojení

Údaje o vylučování karboprost-trometamolu do mateřského mléka nejsou k dispozici.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny studie účinku na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Byly hlášeny nežádoucí účinky jako je synkopa, závratě a ospalost, které mohou schopnost řídit a obsluhovat stroje ovlivnit.

Pacientka se musí vyhnout řízení, dokud se neujistí, že přípravek PROSTIN 15M nemá vliv na její schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, seřazené podle tříd orgánových systémů a četností výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a četnost není známa (nelze z dostupných údajů určit). V každé kategorii frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky jsou ve většině případů přechodné a reverzibilní po ukončení léčby. Nejčastější nežádoucí účinky přípravku PROSTIN 15M souvisejí s jeho účinkem na kontraktilitu hladkého svalstva.

V klinických studiích bylo ve zhruba 2/3 případů (66%) zaznamenáno zvracení a průjem, v 1/3 případů (33%) nauzea, v 1/8 případů (12%) zvýšení tělesné teploty o více než 1,1°C a v 1/14 případů (7%) zčervenání.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<i>Infekce a infestace</i>		Endometritida†	Septický šok Infekce močových cest	Infekce horních cest dýchacích*
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Reakce přecitlivělosti* (např. anafylaktická reakce, anafylaktický šok, anafylaktoidní reakce, angioedém)
<i>Endokrinní poruchy</i>				Tyreotoxická krize*
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Porucha spánku	Úzkost* Nervozita*
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy†	Vazovagální synkopa Presynkopa Letargie Dystonie Parestezie Dysgeuzie Závrat† Somnolence	Synkopa*
<i>Poruchy oka</i>			Bolest oka Rozmazané vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Hučení/zvonění v uších Závrať	
<i>Srdeční poruchy</i>			Tachykardie	Palpitace*
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí Nával horka	Hypertenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Kašel	Respirační tíseň Hyperventilace† Dyspnoe Astma Sípot Škytavka	Pocit přiškrcení v hrdle* Pocit dušení se* Epistaxe* Suché hrdlo*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem† Zvracení† Nevolnost†		Hematemeze Bolest epigastria Sucho v ústech	Gastralgie Řihání*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			Diaforéza Pocení	Vyrážka*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			Bolest zad Myalgie Tortikolis	Křeče dolních končetin* Blefarospasmus*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Retence placenty a obalů Děložní krvácení	Ruptura dělohy Perforace dělohy Pánevní bolest† Citlivost prsů	Poruchy dělohy*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Retrosternální dyskomfort	Zimnice, třesavka	Tlak v prsou Bolest v místě injekce	Bolest na hrudi* Nadměrná žížeň* Astenie*
<i>Vyšetření</i>	Zvýšení tělesné teploty			

\*Zjištěno po uvedení na trh.

†Nežádoucí účinky byly zaznamenány při intramuskulárním i intra-amniálním podání. Ostatní nežádoucí účinky byly zaznamenány pouze při intramuskulárním podání.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

## Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### 4.9 Předávkování

Léčba předávkování je symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Uterotonikum, ATC skupina G02AD04

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Karboprost-trometamol při intramuskulárním podání stimuluje kontrakce myometria gravidního uteru, které jsou podobné kontrakcím na konci porodu v normálním termínu, a způsobuje dilataci cervixu. Nebylo zjištěno, zda tyto kontrakce jsou důsledkem přímého působení karboprostu na myometrium. Přesto tyto kontrakce vyloučí plod z dělohy ve většině případů.

Po porodu výsledné kontrakce myometria zajistí hemostázu v místě uchycení placenty.

Karboprost-trometamol též stimuluje hladkou svalovinu gastrointestinálního traktu. Tato aktivita může vyvolat zvracení, průjem nebo obojí, což je časté, podává-li se karboprost-trometamol k ukončení těhotenství a po porodu. U laboratorních zvířat a též u lidí může karboprost-trometamol zvýšit tělesnou teplotu. Při podání klinických dávek karboprost-trometamolu z důvodu ukončení těhotenství a po porodu je pozorována u některých pacientek přechodně zvýšená teplota.

U laboratorních zvířat a lidí velké dávky karboprost-trometamolu zvyšují krevní tlak, pravděpodobně působením na kontraktilitu hladkého svalstva cév. V dávkách, které se používají pro ukončení těhotenství, tento účinek nebyl klinicky významný. V některých případech může podání přípravku vyvolat přechodnou bronchokonstrikci.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po *i.m.* podání 0,25 mg karboprostu ve dvouhodinových intervalech se dosáhne za 90 minut po první injekci průměrné koncentrace v plazmě 2060 pg/ml, která za 2 hodiny poklesne na průměrnou koncentraci 770 pg/ml. Za 90 minut po druhé injekci je průměrná koncentrace v plazmě 2663 pg/ml a za 2 hodiny klesne na 1047 pg/ml. Maximálního účinku je dosaženo přibližně za 16 hodin po podání přípravku.

Pět pacientek po spontánním porodu v termínu bylo léčeno hned po porodu jednorázově injekcí 0,25 mg přípravku, ve vzorcích z periferní krve byla několikrát v průběhu čtyř hodin stanovena hladina karboprost-trometamolu. Nejvyšší koncentrace karboprostu bylo dosaženo po 15 minutách u 2 pacientek – 3009 pg/ml a 2916 pg/ml, po 30 minutách u 2 pacientek, 3097 pg/ml a 2792 pg/ml a po 60 minutách u jedné pacientky 2718 pg/ml.

Karboprost se primárně metabolizuje především v játrech  $\beta$  a  $\Omega$  oxidací. Klinické studie s radioaktivně značeným 15 (S)-15-methylprostaglandinem  $F_{2\alpha}$  ukázaly, že hlavním metabolitem je 2,3 dinor-15methylprostaglandin  $F_{2\alpha}$  a to jak v plazmě, tak moči. Exkrece močí představuje hlavní cestu eliminace karboprostu a u opice druhu *Cynomolgus* je karboprost po *i.m.* podání prakticky vyloučen do 24 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie karcinogeneze s přípravkem PROSTIN 15M nebyly na zvířatech prováděny vzhledem k limitovaným indikacím přípravku a krátkému trvání podávání. Nebyla prokázána mutagenita při jadérovém nebo Amesově testu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trometamol, chlorid sodný, benzylalkohol, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH, voda na injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Nedoporučuje se míšení s jinými látkami.

### **6.3. Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě 2-8 °C.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

*Ampulka z bezbarvého skla, plastový přířez.  
Velikost balení: 1x1 ml.*

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Intramuskulární a intraamniální podání.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

81/144/94-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16.2.1994

Datum posledního prodloužení registrace: 23.7.2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23.7.2014