

BEL 20L04

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

PROSTIN 15M 0,25 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PROSTIN 15M 0,25 mg/ml solution injectable contient 0,25 mg de carboprost sous forme de carboprost trométamol par ml de solution.

Excipients à effet notoire :

PROSTIN 15M contient 9,45 mg d'alcool benzylique par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

PROSTIN 15M est indiqué dans le traitement des hémorragies post-partum dues à une atonie utérine n'ayant pas répondu aux traitements classiques.

4.2 Posologie et mode d'administrationPosologie

PROSTIN 15M est une solution injectable pour voie intramusculaire, à utiliser uniquement en milieu hospitalier.

Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être vérifiés visuellement pour déterminer s'ils ne présentent pas un précipité ou une décoloration.

Une dose d'attaque de 250 microgrammes (1 ml) de PROSTIN 15M doit être injectée en profondeur dans le muscle. Lors des études cliniques, la majorité des patientes ayant répondu avec succès au traitement (73 %) n'ont reçu qu'une seule injection. Dans certains cas sélectionnés, plusieurs doses espacées de 15 à 90 minutes ont conduit à des résultats positifs. La nécessité d'injecter plusieurs doses et l'intervalle d'administration ne peuvent être déterminés que par le médecin traitant en fonction de l'évolution clinique. La dose totale de PROSTIN 15M ne peut pas dépasser 2 mg (8 doses).

Mode d'administration

Voie intramusculaire

4.3 Contre-indications

1. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
2. Maladie inflammatoire pelvienne aiguë.
3. Patiente présentant une affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique active connue.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

PROSTIN 15M ne peut être utilisé que par des personnes ayant reçu une formation médicale et qui respectent étroitement le dosage recommandé.

La prudence s'impose chez les patientes qui présentent des antécédents d'asthme, d'hypotension ou d'hypertension, d'affection cardiovasculaire, rénale ou hépatique, de glaucome ou pression intraoculaire élevée, d'anémie, d'ictère, de diabète ou d'épilepsie.

L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit se faire chez les patientes présentant une maladie cardiovasculaire (risque de diminution de la pression sanguine pouvant conduire jusqu'à un collapsus cardiovasculaire, bradycardie), et chez les patientes présentant des antécédents d'asthme (risque de bronchoconstriction) ou d'affection pulmonaire (possibilité de diminution du débit sanguin pulmonaire et augmentation de la pression artérielle pulmonaire).

Un collapsus cardiovasculaire a été rapporté en de rares occasions lors de l'utilisation de certaines prostaglandines, ceci doit toujours être pris en compte lors de l'utilisation de PROSTIN 15M.

Des diminutions de la teneur en oxygène du sang artériel chez la mère ont été observées chez les patientes traitées au carboprost trométamol. Il est recommandé de surveiller les patientes présentant des antécédents de problèmes cardio-pulmonaires durant le traitement au PROSTIN 15M, et si nécessaire un apport supplémentaire d'oxygène doit être effectué.

Comme tous les ocytociques, PROSTIN 15M doit être administré avec prudence aux patientes qui présentent de lésions utérines antérieures.

L'administration préalable ou concomitante d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques réduit significativement la fréquence très élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux propres à toutes les prostaglandines. Ces médicaments doivent donc faire partie intégrante du traitement des patientes.

L'utilisation de PROSTIN 15M s'accompagne d'une pyrexie passagère qui peut être attribuée à une thermorégulation hypothalamique. Chez environ un huitième des patientes qui ont reçu la posologie recommandée, des élévations de température de plus de 1,1°C ont été observées.

Des études sur animaux auxquels des doses élevées ont été administrées pendant plusieurs semaines ont montré que les prostaglandines des groupes E et F peuvent induire une prolifération osseuse. Des phénomènes identiques ont été observés chez des nouveau-nés ayant reçu des prostaglandines E₁ pendant une période prolongée. Aucun effet indésirable de ce type n'a toutefois été mis en évidence lors de l'utilisation de PROSTIN 15M à court terme.

PROSTIN 15M contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 2). L'alcool benzylique, comme agent conservateur, peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et le décès chez les patients pédiatriques, y compris chez les nouveau-nés (« gasping syndrome »). Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit délivrent généralement des quantités d'alcool benzylique substantiellement plus faibles que celles rapportées en association avec le « gasping syndrome », la quantité minimale d'alcool benzylique avec laquelle la toxicité peut se produire n'est pas connue. Les formulations contenant de l'alcool benzylique ne doivent être utilisées chez les nouveau-nés que si cela s'avère nécessaire et s'il n'existe pas d'autres solutions possibles. Les bébés prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer une toxicité. Les formulations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité. Si l'utilisation d'une formulation contenant de l'alcool benzylique de PROSTIN 15M s'avère nécessaire, il est important de prendre en compte la charge métabolique

quotidienne combinée d'alcool benzylique de toutes sources, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

L'alcool benzylique peut traverser le placenta (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

PROSTIN 15M peut augmenter l'action d'autres ocytotiques, l'administration concomitante n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

PROSTIN 15M est indiqué dans le traitement des patientes en post-partum. Le carboprost provoque une augmentation du tonus utérin et peut mettre en danger la vie de l'embryon ou du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

PROSTIN 15M ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse excepté dans le cadre des indications établies (voir rubrique 4.1).

PROSTIN 15M contient de l'alcool benzylique comme agent conservateur. L'alcool benzylique peut traverser le placenta (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Il n'existe pas d'information suffisante concernant l'excrétion du carboprost trometamol dans le lait maternel. Les prostaglandines peuvent inhiber la production du lait. L'utilisation de PROSTIN 15M n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

PROSTIN 15M contient de l'alcool benzylique comme agent conservateur. L'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel humain et peut être absorbé oralement par un nourrisson (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques concernant les effets du carboprost sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des effets indésirables, tels que syncope, étourdissements et somnolence, qui peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, ont été rapportés.

Les patients devraient par conséquent éviter de conduire tant qu'ils n'ont pas la confirmation que PROSTIN 15M n'affecte pas leur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence rapportés lors des essais cliniques et lors de la surveillance post-marketing, suivant les classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de

gravité. Les fréquences sont définies comme tel : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables de PROSTIN 15M sont le plus souvent de nature passagère et réversible lors de l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'effet de stimulation des contractions des muscles lisses.

Lors des études cliniques, approximativement deux tiers des patients (66 %) ont présenté des vomissements et de la diarrhée, approximativement un tiers des patients (33 %) ont présenté des nausées, un huitième des patients (12%) ont présenté une augmentation de leur température de plus de 1,1°C, et un quatorzième des patients (7 %) ont eu des bouffées vasomotrices.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections and infestations	Peu fréquent	Choc septique, infection des voies urinaires
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (par ex. réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angioœdème)
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Crise thyrotoxique
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Troubles du sommeil
	Fréquence indéterminée	Anxiété, nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Symptômes vasovagaux, étourdissements, dystonie, paresthésie, somnolence, dysgeusie
	Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble, douleur oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges, acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Fréquence indéterminée	Palpitations, collapsus cardiovasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, frissons
	Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
	Peu fréquent	Asthme, détresse respiratoire, dyspnée, hyperventilation, respiration sifflante, hoquet
	Fréquence indéterminée	Bronchospasmes, œdème pharyngé, sensation de choc, épistaxis, gorge sèche, infection des voies respiratoires supérieures, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
	Peu fréquent	Hématémèse, douleurs abdominales supérieures, bouche sèche
	Fréquence indéterminée	Haut-le-cœur
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose
	Fréquence indéterminée	Eruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Torticolis, dorsalgie, myalgie
	Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires, blépharospasmes
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Hémorragie utérine, placenta ou membranes retenu(es), endométrite
	Peu fréquent	Rupture utérine, lacération du col de l'utérus, douleur pelvienne, seins douloureux
	Fréquence indéterminée	Troubles de l'utérus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Léthargie, malaise thoracique, douleur et érythème au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Douleur thoracique, asthénie, sensation de soif
Investigations	Très fréquent	Elévation de la température corporelle

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Surdosage

Le traitement du surdosage doit consister en mesures symptomatiques et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Ocytociques

Code ATC: G02A D04

PROSTIN 15M contient du carboprost trométamol, l'analogue 15(S)-15-méthyl de la prostaglandine naturelle F₂α sous forme de son sel de trométamol. Le carboprost trométamol est un agent ocytocique.

L'administration de carboprost trométamol par voie intramusculaire stimule l'apparition de contractions myométriales dans l'utérus gravide. Ces contractions ressemblent aux contractions normales qui se manifestent à la fin de la grossesse. La relation entre ces contractions et un effet direct du carboprost sur le myomètre n'a pas été établie. En administration dans le post-partum, la contraction myométriale conduira à une hémostase au niveau du site antérieur du placenta.

Le carboprost trométamol stimule également les muscles lisses du tractus gastro-intestinal humain. Cette action peut être à l'origine de vomissements et/ou diarrhées observés lors d'un traitement par carboprost trométamol. Cette action n'est pas significative sur le plan clinique.

Chez des animaux de laboratoire et chez l'être humain, le carboprost trométamol peut augmenter la température corporelle. A des doses cliniques de carboprost trométamol, certaines patientes présentent une élévation passagère de la température corporelle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

A cinq patientes ayant accouché spontanément après une grossesse à terme, une seule dose de 250 microgrammes de carboprost trométamol a été injectée immédiatement après l'accouchement. Le pic

de concentration plasmatique a été observé après 15 minutes chez 2 patientes (3009 et 2916 picogrammes/ml), après 30 minutes chez 2 autres patientes (3097 et 2792 picogrammes/ml) et après 60 minutes chez la dernière patiente (2718 picogrammes/ml). Le carboprost trométamol est essentiellement métabolisé dans le foie par réactions de bêta- et oméga-oxydation.

Des études cliniques utilisant la 15(S)-15-méthylprostaglandine $F_2\alpha$ marquée par une substance radioactive ont montré que le principal métabolite tant plasmatique qu'urinaire est la 2,3-dinor-15-méthylprostaglandine $F_2\alpha$. L'élimination du carboprost trométamol se fait en majeure partie par voie rénale. Après administration par voie intramusculaire au singe *Cynomolgus*, on a constaté que l'excrétion est rapide et presque totale après 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de sécurité pharmacologique chez l'animal ont montré, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, ainsi qu'une modification de la température corporelle, après traitement par le carboprost.

Les études de toxicité sur la reproduction ont révélé, après administration de carboprost à des femelles gestantes, une diminution de l'implantation des embryons, des avortements et des malformations du squelette chez des portées de rats.

Il n'y a pas eu d'études de cancérogénèse étant donné que le médicament est destiné à n'être administré qu'en une seule occasion et que le carboprost ne s'est avéré ni génotoxique, ni clastogénique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol – chlorure de sodium – alcool benzylique – acide hydrochlorique – hydroxyde de sodium – eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

48 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ampoule contenant 1 ml de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE145932

Statut légal de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 décembre 1988

Date de dernier renouvellement: 27 décembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 04/2026

BEL 20L04