

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROSTIN 15M 0,25 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROSTIN 15M 0,25 mg/ml oplossing voor injectie bevat 0,25 mg carboprost in de vorm van carboprost trometamol per ml oplossing.

Hulpstoffen met bekend effect:

PROSTIN 15M bevat 9,45 mg benzylalcohol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROSTIN 15M is aangewezen voor de behandeling van post-partum bloedingen te wijten aan uterusatonie die op de klassieke behandelingsvormen niet gereageerd heeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

PROSTIN 15M is een oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik, uitsluitend te gebruiken in ziekenhuismilieu.

Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel worden gecontroleerd op neerslag of verkleuring.

Een begin dosis van 250 microgram (1 ml) PROSTIN 15M moet diep intramusculair worden geïnjecteerd. In de klinische studies reageerden de meeste patiënten (73 %) met succes op één enkele injectie. In bepaalde geselecteerde gevallen leidde een multiële dosering met tussenpauzes van 15 tot 90 minuten tot positieve resultaten. De noodzaak van bijkomende dosissen en hun toedieningsinterval kunnen alleen worden bepaald door de behandelende arts in functie van de klinische evolutie. De totale dosis PROSTIN 15M mag 2 mg (8 dosissen) niet overschrijden.

Wijze van toediening

Intramusculair gebruik

4.3 Contra-indicaties

1. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
2. Acute ontsteking ter hoogte van het bekken.

3. Patiënten met bekende actieve hart-, long-, nier- of leveraandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

PROSTIN 15M mag enkel gebruikt worden door personen met een medische opleiding die strikt de aanbevolen dosering respecteren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van astma, hypo- of hypertensie, cardiovasculaire, renale of hepatische aandoeningen, glaucoom of hoge intraoculaire druk, anemie, geelzucht, diabetes of epilepsie.

De risico/baten-verhouding moet worden geëvalueerd bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (risico van verlaagde bloeddruk die kan leiden tot cardiovasculaire collaps, bradycardie) en bij patiënten met antecedenten van astma (risico van bronchoconstrictie) en longaandoening (mogelijkheid van verlaagde bloedstroom in de longen en verhoogde arteriële druk in de longen).

In zeldzame gevallen werd bij gebruik van bepaalde prostaglandinen een cardiovasculaire collaps gemeld; bij gebruik van PROSTIN 15M moet hiermee altijd rekening worden gehouden.

Verminderen van het arteriële zuurstofgehalte van de moeder werden waargenomen bij patiënten die met carboprost trometamol werden behandeld. Het wordt aanbevolen de patiënten met antecedenten van cardiopulmonaire problemen gedurende de behandeling met PROSTIN 15M te controleren en zo nodig moet supplementair zuurstof worden toegediend.

Zoals alle ocytocica moet PROSTIN 15M voorzichtig worden aangewend bij patiënten met antecedenten van uterusletsels.

De voorafgaande of concomitante toediening van anti-emetica en antidiarreemiddelen vermindert significant de zeer hoge frequentie van de gastro-intestinale bijwerkingen eigen aan alle prostaglandinen. Deze geneesmiddelen moeten dus integraal deel uitmaken van de behandeling van de patiënten.

Het gebruik van PROSTIN 15M gaat gepaard met voorbijgaande pyrexie die aan thermoregulatie door de hypothalamus toegeschreven kan worden. Temperatuurverhogingen van meer dan 1,1°C werden waargenomen bij ongeveer een achtste van de patiënten die de aanbevolen dosering toegediend kregen.

Onderzoeken met dieren waaraan gedurende verscheidene weken hoge doses werden toegediend, hebben aangetoond dat prostaglandinen van de groepen E en F botproliferatie kunnen induceren. Dergelijke verschijnselen werden ook waargenomen bij pasgeborenen die gedurende lange tijd E₁ prostaglandinen toegediend kregen. Er zijn echter geen aanwijzingen van dergelijke bijwerkingen bij kortstondig gebruik van PROSTIN 15M.

PROSTIN 15M bevat benzylalcohol (zie rubriek 2). Het bewaarmiddel benzylalcohol kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol werd in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden in de pediatrische populatie, waaronder pasgeborenen ("gaspingsyndroom"). Alhoewel normale therapeutische doses van dit product doorgaans hoeveelheden van benzylalcohol opleveren die aanzienlijk lager zijn dan degene die in verband worden gebracht met het "gaspingsyndroom", is de minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit zou kunnen optreden niet gekend. Formuleringen die benzylalcohol bevatten, dienen alleen te worden gebruikt bij neonaten indien het noodzakelijk is en er geen alternatieven mogelijk zijn. Premature baby's en zuigelingen met een laag geboortegewicht kunnen meer kans hebben om toxiciteit te ontwikkelen. Formuleringen die benzylalcohol bevatten dienen niet langer dan 1 week te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar, tenzij noodzakelijk. Indien het gebruik van een

formulering van PROSTIN 15M die benzylalcohol bevat noodzakelijk is, is het belangrijk om rekening te houden met de gecombineerde dagelijks metabole belasting van benzylalcohol uit alle bronnen, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, evenals bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.6).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

PROSTIN 15 M kan de werking van andere ocytocica verhogen. Gelijktijdige toediening is niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

PROSTIN 15M is aangewezen voor de behandeling van patiënten in het post-partum. Carboprost veroorzaakt een verhoogde uterustonus en kan het leven van de embryo of de foetus in gevaar brengen wanneer het bij een zwangere vrouw wordt toegediend.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Met uitzondering van de vastgestelde indicaties dient PROSTIN 15M niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden (zie rubriek 4.1).

PROSTIN 15M bevat benzylalcohol als bewaarmiddel. Benzylalcohol kan de placenta passeren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van carboprost trometamol in de moedermelk. Prostaglandinen kunnen de melkproductie onderdrukken. Het gebruik van PROSTIN 15M is niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

PROSTIN 15M bevat benzylalcohol als bewaarmiddel. Benzylalcohol aanwezig in matернаal serum komt waarschijnlijk in de moedermelk terecht en kan oraal worden opgenomen door een kind dat borstvoeding krijgt (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van carboprost op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals syncope, duizeligheid en slaperigheid werden gemeld. Zij kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De patiënten moeten bijgevolg vermijden om voertuigen te besturen tot zij de zekerheid hebben dat PROSTIN 15M geen invloed heeft op hun rijvaardigheid en op hun vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel toont, volgens de systeem/orgaanklasse, de bijwerkingen en hun frequentie die tijdens klinische onderzoeken en controle na het op de markt brengen werden gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt bepaald : zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen van PROSTIN 15M zijn meestal van voorbijgaande aard en reversibel bij stopzetting van de behandeling. De meest frequente bijwerkingen houden verband met het contractieverhogend effect op de gladde spieren.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonde ongeveer twee derde van de patiënten (66%) braken en diarree, ongeveer een derde van de patiënten (33%) vertoonde misselijkheid, een achtste van de patiënten (12%) vertoonde een temperatuurverhoging van meer dan 1,1 °C, en een veertiende van de patiënten (7%) had opvliegers.

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Septische shock, infectie van urinewegen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylactische reactie, anafylactische shock, anafylactoïde reactie, angio-oedeem)
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Thyrotoxische crisis
Psychische stoornissen	Soms	Slaapstoornissen
	Niet bekend	Angst, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Vasovagale symptomen, duizeligheid, dystonie, paresthesieën, slaperigheid, dysgeusie
	Niet bekend	Syncope
Oogaandoeningen	Soms	Troebel zicht, oogpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Niet bekend	Palpitaties, cardiovasculair collaps
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers, warmteopwellingen, rillingen
	Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
	Soms	Astma, ademnood, dyspneu, hyperventilatie, fluitende ademhaling, hik
	Niet bekend	Bronchospasmen, faryngaal oedeem, shockgevoel, epistaxis, droge keel, infectie van bovenste luchtwegen, longoedeem
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, braken
	Soms	Hematemese, pijn in bovenbuik, droge mond
	Niet bekend	Kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose
	Niet bekend	Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Torticolis, rugpijn, myalgie
	Niet bekend	Spierspasmen, blepharospasmen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Uterusbloeding, weerhouden placenta of membranen, endometritis

	Soms	Uterusruptuur, inscheuren van baarmoedermond, bekkenpijn, pijnlijke borsten
	Niet bekend	Uterusaandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Lethargie, onwelzijn op de borst, pijn en erytheem op injectieplaats
	Niet bekend	Pijn op de borst, asthenie, dorstgevoel
Onderzoeken	Zeer vaak	Stijging van de lichaamstemperatuur

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

De behandeling van een overdosering moet uit symptomatische en ondersteunende maatregelen bestaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ocytocica

ATC-code: G02A D04

PROSTIN 15M bevat carboprost trometamol, het 15(S)-15-methyl-analoog van het natuurlijk voorkomende prostaglandine F₂α in de vorm van zijn trometamolzout. Carboprost trometamol is een ocytoticum.

De toediening van carboprost trometamol langs intramusculaire weg stimuleert bij de zwangere baarmoeder het optreden van myometriumcontracties. Deze contracties lijken op de normale weeën die op het einde van de zwangerschap optreden. Of deze contracties al dan niet het gevolg zijn van de rechtstreekse inwerking van carboprost op het myometrium werd niet achterhaald. Bij post-partum toediening zal de myometriumcontractie een hemostase ter hoogte van de vroegere placentaplaats tot gevolg hebben.

Carboprost trometamol stimuleert eveneens de gladde spieren van het menselijk maagdarmkanaal. Deze werking kan verantwoordelijk zijn voor het braken en/of de diarree die met carboprost trometamol worden opgemerkt. Deze werking is klinisch niet significant.

Bij proefdieren en bij de mens kan carboprost trometamol de lichaamstemperatuur doen stijgen. Met klinische dosissen carboprost trometamol vertonen sommige patiënten een voorbijgaande stijging van de lichaamstemperatuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aan vijf patiënten, die spontaan bevielen na een voldragen zwangerschap, werd onmiddellijk post-partum één enkele injectie van 250 microgram carboprost trometamol toegediend. De hoogste plasmaconcentratie werd bij 2 patiënten na 15 minuten vastgesteld (3009 en 2916 picogram/ml), bij 2 andere na 30 minuten (3097 en 2792 picogram/ml) en bij de laatste na 60 minuten (2718

picogram/ml). Metabolisatie van carboprost trometamol gebeurt hoofdzakelijk ter hoogte van de lever in de vorm van bèta- en omega-oxidatieve reacties.

Uit klinische studies met radioactief gemerkt 15(S)-15-methylprostaglandine F_{2α} blijkt dat de belangrijkste metaboliet zowel in het plasma als in de urine 2,3-dinor-15-methylprostaglandine F_{2α} is. De eliminatie van carboprost trometamol gebeurt grotendeels langs de nieren. Na een intramusculaire toediening bij de Cynomolgus aap werd vastgesteld dat de excretie snel verloopt en bijna volledig is na 24 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Uit veiligheidsfarmacologisch dieronderzoek is, na behandeling met carboprost, een verhoging van de arteriële druk in de longen evenals een wijziging van de lichaamstemperatuur aangetoond.

Studies op het gebied van reproductietoxiciteit hebben, na toediening van carboprost aan drachtige dieren, een daling in implantatie van de embryo's, abortussen en skeletmisvormingen bij de nakomelingen van ratten aangetoond.

Er werden geen studies betreffende het carcinogeen potentieel uitgevoerd omdat het geneesmiddel bestemd is om slechts éénmaal te worden toegediend en carboprost noch genotoxisch noch clastogeen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol – natriumchloride – benzylalcohol – zoutzuur – natriumhydroxide – water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ampul met 1 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE145932

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 december 1988

Datum van laatste verlenging: 27 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2021

BEL 20L04