

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Prostin® 15M, 250 mikrograma/mL, rastvor za injekciju**

INN: karboprost

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 250 mikrograma karboprosta (u obliku karboprost-trometamola).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: benzilalkohol 9,45 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Prostin 15M je indikovano za prekid patološke trudnoće u periodu od 13. do 20. gestacione nedelje - izračunate od prvog dana poslednjeg menstrualnog ciklusa, i u sledećim stanjima povezanim sa abortusom u drugom trimestru:

#### Intramuskularna primena

##### *A. Abortus*

- a. Neuspešna ekspanzija fetusa za vreme tretmana drugom metodom.
- b. Prevrmena ruptura membrana kod intrauterinih metoda sa gubitkom leka i insuficijentnom ili odsutnom aktivnošću uterusa.
- c. Potreba za ponovljenom intrauterinom aplikacijom leka za ekspanziju fetusa.
- d. Kod spontane rupture membrana, ili rupture zbog nepažnje, u prisustvu prethodno vitalnog fetusa i odsustva adekvatne aktivnosti za ekspanziju.

##### *B. Zadržani pobačaj – intrauterina smrt*

Evakuacija iz uterusa kod pacijentkinja sa zadržanim pobačajem – intrauterina smrt ploda tokom drugog trimestra.

##### *C. Postpartalno krvarenje*

Tretman postpartalne hemoragije usled atonije uterusa, koja ne reaguje na konvencionalne metode lečenja.

## Intraamnionska primena

Intraamnionska primena leka Prostin 15M je indicovana za prekid trudnoće u periodu od 13. nedelje gestacije i tokom drugog trimestra trudnoće, izračunatih od prvog dana poslednjeg regularnog menstrualnog ciklusa.

## **4.2. Doziranje i način primene**

### Intramuskularna primena

#### *A. Abortus*

Inicijalnu dozu od 250 mikrograma (1,0 mL) sterilnog rastvora Prostin 15M treba aplikovati duboko intramuskularno. Sledeće doze od 250 mikrograma treba aplikovati u intervalima od 2-3 sata zavisno od odgovora uterusa.

Po izboru lekara specijaliste, inicijalno se može aplikovati test-doza od 100 mikrograma (0,4 mL).

Ako se posle nekoliko doza od 250 mikrograma (1,0 mL) proceni da je kontraktibilnost uterusa neadekvatna, doza se može postepeno povećavati za po 50 mikrograma (0,2 mL) do maksimalno 500 mikrograma (2,0 mL) po dozi, na 2-3 sata.

Kod nekih zadržanih pobačaja (intrauterina smrt), doza od 125 mikrograma (0,5 mL) može biti efikasna kao doza od 250 mikrograma. Ukupna doza ne sme da pređe 12 mg i ne preporučuje se kontinuirana primena duže od 2 dana.

#### *B. Postpartalna hemoragija*

Inicijalnu dozu od 250 mikrograma (1,0 mL) leka Prostin 15M treba dati duboko intramuskularno. U kliničkim studijama je većina uspešnih slučajeva odgovarala na pojedinačnu injekciju. U određenim slučajevima primenjeno je ponovljeno doziranje u intervalima od 15-90 min sa uspešnim ishodom. Potrebu za dodatnim injekcijama i intervalima u kojima se one mogu primeniti, može odrediti samo prisutni lekar, prema toku kliničkih događaja. Ukupna doza sterilnog rastvora Prostin 15M ne sme da pređe 2 mg (8 doza).

### Intraamnionska primena

Dozu od 2,5 mg u 10 mL rastvora treba izvući sterilnim špricem i ubrizgati transabdominalno u amnionsku kesu. Aplikacija treba da bude spora tokom 5 min.

Za vreme ubrizgavanja povremeno treba utvrditi slobodni refluks bistre amnionske tečnosti. Ako u amnionskoj tečnosti bude krvi, sledeći lek ne treba primeniti na mestu injekcije.

Ako ne nastupi pobačaj i ako prisutni lekar smatra da je indicovano, druga injekcija od 2,5 mg može se dati intraamnionski posle 24 sata. Ukupna primenjena doza ne treba da pređe 5,0 mg.

Lekove za parenteralnu primenu treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje pre aplikacije, svaki put kada to rastvor i pakovanje omogućavaju.

## **4.3. Kontraindikacije**

1. Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
2. Akutno pelvično inflamatorno oboljenje
3. Pacijenti sa poznatom aktivnom bolešću srca, pluća, bubrega ili jetre.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Samo obučeno osoblje u bolnici, uz striktno pridržavanje preporučenog doziranja, može primenjivati lek Prostin 15M.

Poseban oprez je neophodan kod pacijentkinja sa anamnestičkim podacima o astmi, hipotenziji i hipertenziji, kardiovaskularnim, renalnim ili hepatičkim bolestima, glaukomom ili povišenim intraokularnim pritiskom, anemijom, žuticom, dijabetesom ili epilepsijom.

Odnos korist/rizik treba proceniti kod pacijentkinja sa kardiovaskularnim bolestima (rizik od smanjenja krvnog pritiska do kardiovaskularnog kolapsa, bradikardija), kod pacijentkinja sa astmom u anamnezi (rizik od bronhokonstrikcije) i plućnim bolestima (mogućnost smanjenja plućnog protoka krvi i povećanje arterijskog plućnog pritiska).

U retkim slučajevima zabeležen je kardiovaskularni kolaps pri primeni nekih prostaglandina, što uvek treba uzeti u obzir pri primeni leka Prostin 15M.

Kod pacijentkinja koje su primale karboprost trometamol zabeleženo je smanjenje sadržaja kiseonika u krvotoku majke. Kod pacijentkinja sa prethodno postojećim kardiopulmonarnim oboljenjima koje primaju lek Prostin 15M, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje i primena kiseonika po potrebi.

Kao sa bilo kojim oksitocinskim sredstvom, Prostin 15M treba oprezno primeniti kod pacijentkinja sa ranijim intervencijama na uterusu (operacije, ožiljci).

Gravidni uterus je povećane osetljivosti na egzogene prostaglandine tokom trećeg trimestra. Nije određena minimalna efektivna doza Prostin 15M dovoljna da izazove evakuaciju iz uterusu tokom trećeg trimestra.

Izgleda da lek Prostin 15M ne utiče na fetoplacentarnu celinu i zato ga ne treba koristiti u uslovima kada je fetus u uterusu postigao sposobnost za život. Prostin 15M ne treba smatrati abortivnim lekom.

Primena antiemetika i lekova protiv dijareje pre ili istovremeno sa primenom leka Prostin 15M značajno smanjuje veoma visoku incidenciju gastrointestinalnih neželjenih reakcija koja je karakteristična za sve prostaglandine. Primena ovih lekova se smatra integralnim delom terapije zbrinjavanja.

Primena leka Prostin 15M je udružena sa prolaznim povećanjem temperature koje može biti uzrokovano hipotalamičkom termoregulacijom. Povećanje temperature iznad 1,1 °C je zapaženo kod približno 1/8 pacijentkinja koje su primile preporučeni dozni režim.

Diferenciranje postpobačajnog endometritisa od povećanja temperature izazvane lekom je teško, međutim povećanjem kliničkog iskustva razlika postaje jasna. Približno jedna šesnaestina pacijentkinja kod kojih se javilo povećanje temperature imala je kliničku dijagnozu endometritisa. Kod ostalih se povećana temperatura vratila na normalu nekoliko sati nakon primene poslednje injekcije.

Kao i kod spontanih pobačaja, procesa koji su ponekad nekompletni, može se očekivati da abortus izazvan lekom Prostin 15M bude nekompletan u oko 20% slučajeva.

Svaki neuspešni prekid trudnoće primenom leka Prostin 15M treba dovršiti drugim metodama (videti odeljak 4.6).

Iako je incidencija traume cerviksa izuzetno mala, cerviks uterusu uvek treba pažljivo pregledati odmah posle pobačaja.

Studije na životinjama koje su trajale više nedelja uz primenu visokih doza pokazale su da prostaglandini E i F serije mogu indukovati proliferaciju koštanog tkiva. Ovakvi efekti su takođe zapaženi kod novorođenčadi koja su primala prostaglandin E1 tokom produženog tretmana. Nema dokaza da kratkotrajna primena može izazvati slično dejstvo na kosti.

## Toksičnost usled prisustva benzilalkohola

Ovaj lek sadrži benzilalkohol. Intravenska primena konzervansa benzilalkohola se dovodi u vezu sa pojavom ozbiljnih neželjenih reakcija i smrti kod pedijatrijskih pacijenata uključujući i novorođenčad, a karakteriše se depresijom centralnog nervnog sistema, metaboličkom acidozom, otežanim disanjem, kardiovaskularnom insuficijencijom i hematološkim anomalijama ("sindrom teškog disanja", engl. *gaspung syndrom*). Iako uobičajene terapijske doze ovog leka sadrže količinu benzilalkohola koja je značajno manja od one koja se dovodi u vezu sa pojavom sindroma teškog disanja, minimalna količina benzilalkohola koja dovodi do toksičnosti nije poznata. Zato lek treba koristiti samo kada je neophodno i kada nije moguće primeniti alternativnu terapiju. Primenu leka u većim zapreminama treba sprovoditi sa oprezom i u vidu kratkoročne terapije, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre usled rizika od akumulacije i razvoja toksičnosti (metabolička acidoza). Prevrereno rođena deca i deca sa malom telesnom masom na rođenju mogu biti podložnija razvoju toksičnosti.

Ovaj lek se ne sme primeniti intravenski.

Lek Prostin 15M sadrži 9,45 mg/mL benzilalkohola, koji može izazvati anafilaktičke reakcije kod nekih osoba.

Lek Prostin 15M sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što odgovara esencijalnom, odnosno "slobodnom natrijumu".

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Pošto lek Prostin 15M može potencirati dejstvo drugih oksitocina, ne preporučuje se njihova istovremena primena.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost i bilo koja doza koja dovodi do povećanja tonusa uterusa može izložiti embrion/fetus riziku.

Svaki neuspešni prekid trudnoće primenom leka Prostin 15M treba dovršiti drugim metodama (videti odeljak 4.4).

Prostin 15M se ne sme koristiti tokom trudnoće osim u navedenim indikacijama (videti odeljak 4.1).

Ovaj lek sadrži konzervans benzilalkohol koji može proći kroz placentu (videti odeljak 4.4).

#### Dojenje

Nije poznato da li se karboprost trometamol izlučuje u majčino mleko.

#### Plodnost

Ne postoje klinički podaci o uticaju karboposta na plodnost.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Postoje izveštaji o pojavi neželjenih dejstava kao što su sinkopa, vrtoglavica i somnolencija, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Iz tog razloga pacijentkinje ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama sve dok ne budu sigurne da lek Prostin 15M nema uticaja na ove sposobnosti.

#### 4.8. Neželjena dejstva

U tabeli u nastavku navode se neželjena dejstva zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja leka, klasifikovana prema klasama organskih sistema i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva se navode po opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost se definiše kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Generalno, neželjena dejstva leka Prostin 15M su prolazna i reverzibilna po završetku terapije. Najčešće zabeležene neželjene reakcije su u vezi sa kontraktilnim dejstvom leka na glatke mišiće.

Kod približno dve trećine (66%) ispitivanih pacijentkinja javili su se povraćanje i dijareja, kod približno jedne trećine (33%) mučnina, kod jedne osmine (12%) povećanje temperature iznad 1,1 °C i kod jedne četrnaestine (7%) crvenilo.

Klasa organskog sistema	Veoma česta	Česta	Povremena	Nepoznata
<i>Infekcije i infestacije</i>		Endometritis <sup>†</sup>	Septički šok Infekcije urinarnog trakta	Infekcije gornjeg respiratornog trakta*
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				Reakcije preosetljivosti* (npr. anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija, angioedem)
<i>Endokrini poremećaji</i>				Tireotoksična kriza*
<i>Psijatrijski poremećaji</i>			Poremećaj sna	Anksioznost* Nervoza*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja <sup>†</sup>	Vazovagusna sinkopa Presinkopa Letargija Distonija Parestezija Disgeuzija Vrtoglavica <sup>†</sup> Somnolencija	Sinkopa*
<i>Poremećaji oka</i>			Bol u oku Zamućen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			Tinitus Vertigo	
<i>Kardiološki poremećaji</i>			Tahikardija	Palpitacije*
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Crvenilo Naleti vrućine	Hipertenzija	

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Kašalj	Respiratorni distres Hiperventilacija <sup>†</sup> Dispneja Astma Zviždanje u grudima (vizing) Štucanje	Stezanje u grlu* Osećaj gušenja* Epistaksa* Suvo grlo*
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja <sup>†</sup> Povraćanje <sup>†</sup> Mučnina <sup>†</sup>		Hematemeza Epigastrični bol Suva usta	Bol u želucu Nagon na povraćanje*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Dijaforeza Znojenje	Osip*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			Bol u leđima Mialgija Tortikolis	Grčevi mišića nogu* Blefarospazam*
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		Zaostala placenta ili fragmenti placente Krvarenje iz uterusa	Ruptura uterusa Perforacije uterusa Pelvični bol <sup>†</sup> Osetljivost dojki	Sakulacija uterusa*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Osećaj neprijatnosti iza grudne kosti	Jeza Drhtavica	Stezanje u grudima Bol na mestu injekcije	Bol u grudima* Izražena žeđ* Asthenija*
<i>Ispitivanja</i>	Povećanje telesne temperature			

\*Zabeleženi tokom postmarketinškog perioda.

<sup>†</sup>Događaji prijavljeni i pri intramuskularnoj i pri intraamnijskoj primeni. Svi ostali događaji prijavljeni su samo pri intramuskularnoj primeni.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Terapija predoziranja treba da bude simptomatska i suportivna.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Preparati za kontrakciju uterusa, prostaglandini

**ATC šifra:** G02AD04

Karboprost primenjen intramuskularno stimuliše kontrakcije miometrijuma gravidnog uterusa, tako da se uterus kontrahuje na način sličan kontrakciji koja se viđa tokom porođaja u terminu. Do sada nije utvrđeno da li su ove kontrakcije rezultat direktnog dejstva karboprosta na miometrijum. I pored toga, one u većini slučajeva izazivaju evakuaciju ploda i plodovih ovojnica iz uterusa.

Postpartalno nastale kontrakcije miometrijuma osiguravaju hemostazu na mestu formiranja placente.

Karboprost takođe stimuliše glatke mišiće gastrointestinalnog trakta kod ljudi. Ova aktivnost može izazvati povraćanje i dijareju, ili i jedno i drugo, što je često kada se karboprost trometamin koristi za prekid trudnoće ili se primenjuje postpartalno. Kod eksperimentalnih životinja, a takođe i kod ljudi, karboprost trometamol može dovesti do povećanja telesne temperature. Sa kliničkim dozama karboprost trometamola koje se koriste za prekid trudnoće i postpartalno, kod nekih pacijentkinja dolazi do prolaznog povećanja temperature.

Kod laboratorijskih životinja, a takođe i kod ljudi, velike doze karboprost trometamola mogu povećati krvni pritisak, verovatno kao rezultat njegovog dejstva na glatke mišiće vaskularnog sistema. Sa dozama karboprost trometamola koje se koriste za prekid trudnoće, ovo dejstvo nije od kliničkog značaja. Kod nekih pacijentkinja karboprost trometamol može izazvati prolaznu bronhokonstrikciju.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Posle i.m. primene 250 mikrograma karboprosta, najveća koncentracija leka u plazmi praćena u intervalu od 2 sata, postiže se posle prve injekcije za 90 min i prosečno iznosi 2060 pikograma/mL. Zatim opada do prosečne koncentracije od 770 pikograma/mL, dva sata posle prve injekcije a neposredno pre druge injekcije. Prosečna koncentracija u plazmi pola sata posle druge injekcije je bila 2663 pikograma/mL i ponovo opada na prosečno 1047 pikograma/mL tokom 2 sata od druge injekcije. Maksimalno dejstvo se uočava približno 16 sati nakon primene.

Pet žena koje su imale prirodni porođaj u terminu, tretirano je odmah posle porođaja pojedinačnom injekcijom karboprosta od 250 mikrograma. Najveća koncentracija karboprost trometamina u plazmi je zabeležena posle 15 min kod dve pacijentkinje (3009 i 2916 pikograma/mL), posle 30 min kod dve pacijentkinje (3097 i 2792 pikograma/mL) i posle 60 min kod jedne pacijentkinje (2718 pikograma/mL).

Karboprost se primarno metaboliše u jetri procesom beta- i gama-oksidacije. Kliničke studije sa radio-obeleženim 15 (S)-15-metil-PG F<sub>2</sub> alfa, pokazuju da je glavni metabolit 2, 3-dinor-15-metil-PG F<sub>2</sub> alfa, i u plazmi i u urinu. Karboprost se uglavnom izlučuje urinom; kod *Cynomolgus* majmuna karboprost se posle i.m. aplikacije praktično izlučuje za 24 sata.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Studije karcinogenog potencijala leka Prostin 15M nisu sprovedene kod životinja, zbog ograničenih indikacija i kratkotrajne primene. Ispitivanja mikronukleusnim testom i Ames-ovim testom su pokazala da karboprost ne deluje mutageno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid;  
benzilalkohol;  
trometamol;  
hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);  
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);  
voda za injekcije.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Ne preporučuje se mešanje sa drugim lekovima.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 4 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od stakla hidrolitičke otpornosti tip I.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 ampulu sa 1 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04473-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 03.08.1982.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.08.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2018.