

10. marts 2014

PRODUKTRESUMÉ

for

Prostinfenem, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
6534

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Prostinfenem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Carboprost 0,25 mg som carboprosttrometamol

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Benzylalkohol, 9,45 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Fremkaldelse af abort i 2. trimester. Foetus mortuus i 3. trimester. Postpartum blødning forårsaget af uterus atoni, der ikke responderer på konventionel terapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Fremkaldelse af abort: 2,5 mg intraamniotisk.
Foetus mortuus: 125 mikrogram evt. gentaget med 125 mikrogram eller 250 mikrogram i.m.
Postpartum blødning: Individuel 0,25 mg i.m., eventuelt gentaget.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.
- Patienter med kendte kardiovaskulære, pulmonale, renale eller hepatiske lidelser.
- Ubehandlet glaukom.
- Akut underlivsbetændelse.
- Mistanke om mekanisk misforhold.
- Præmature og nyfødte (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med Prostinfenem bør kun foreståes af medicinsk uddannet personale som udelukkende anvender rekommanderede doser.

Forsigtighed ved tidligere operationer på uterus.

Særlig forsigtighed er nødvendig ved anvendelse hos patienter med astma, hypo- eller hypertension, kardiovaskulære, renale og hepatiske lidelser, glaukom (grøn stær) eller forhøjet intraokulært tryk, anæmi, gulsot, diabetes eller epilepsi.

Forholdet mellem fordele og risici skal vurderes hos patienter med kardiovaskulær sygdom (risiko for nedsat blodtryk med kardiovaskulært kollaps, bradykardi), og hos patienter med astma i anamnesen (risiko for bronkokonstriktion) og lungesygdom (risiko for nedsat pulmonal blodgennemstrømning og pulmonal arteriel hypertension).

I sjældne tilfælde er der rapporteret kardiovaskulært kollaps ved nogle prostanglandiner, og dette bør altid overvejes, når Prostinfenem anvendes.

Der er observeret fald i det materielle arterielle iltryk hos patienter i behandling med carboprosttrometamol. Det anbefales, at patienter med allerede eksisterende kardiopulmonær sygdom overvåges under behandling med prostinfenem, og at de behandles med ilt hvis nødvendigt.

Prostinfenem bør, som andre oxytocin præparater, anvendes med forsigtighed hos patienter med et tidligere indgreb (organvæv) i uterus.

Opstår der kvalme eller diarré er behandlingen symptomatisk.

I tredje trimester øges uterus sensitivitet over for eksogene prostaglandiner. Den lavest effektive dosis af prostinfenem som er tilstrækkeligt til at fremkalde tømning af uterus i tredje trimester er ikke fastlagt.

Prostinfenem synes ikke at have en direkte effekt på foster-placenta enheden og bør derfor ikke anvendes i tilfælde, hvor fosteret i livmoderen er levedygtigt. Prostinfenem bør ikke betragtes som et fosterdræbende middel.

En forudgående behandling eller samtidig behandling med anti-emetika og obstipantia nedsætter væsentligt den høje forekomst af gastrointestinale bivirkninger, som er fælles for alle prostaglandiner. Brug af disse præparater bør betragtes som en vigtig del af behandlingen af patienterne.

Behandling med prostinfenem er forbundet med forbigående feber som kan skyldes den hypothalamiske termoregulering. Temperaturstigning på op til 1,1 °C er observeret hos ca. 1/8 af de patienter, som fik den anbefalede dosis af Prostinfenem. I alle tilfælde, faldt temperaturen til normal ved behandlingens ophør.

Differentiering af post-abort endometritis fra lægmiddelinducerede temperaturstigninger er svært men med stigende klinisk erfaring bliver forskellen mere tydelig. Af de patienter der

fik temperaturstigning, fik ca. 6 % diagnosen endometritis, mens resten af patienternes temperatur faldt til normalt niveau nogle timer efter sidste injektion. Som ved spontane aborter kan der også forekomme ufuldstændige aborter efter administration af Prostinfenem. Dette kan ses i ca. 20 % af Prostinfenem-fremkaldte aborter.

Alle Prostinfenem-fremkaldte aborter som mislykkes, bør fuldføres ved en anden metode (se pkt. 4.6).

Cervix bør altid undersøges grundigt straks efter mekanisk abort, selvom der er en meget lille risiko for cervical trauma.

Dyreforsøg, som varede flere uger ved høje doser, har vist, at prostaglandiner af serie E og F kan medføre prolifereringen af knoglerne. Sådanne virkninger er også observeret hos nyfødte som fik prostaglandin E1 ved længerevarende behandling. Der er intet, der tyder på, at korttidsbehandling med prostinfenem kan medføre disse virkninger på knoglerne.

Indgift af carboprost menes at kunne øge risikoen for postpartum dissemineret intra-vaskulær koagulation (DIC), en tilstand som forekommer meget sjældent. Risikoforøgelsen menes især at være korreleret til kvinder på 35 år eller ældre, kompliceret svangerskab eller graviditetslængde over 40 uger. Hos disse kvinder bør Prostinfenem anvendes med forsigtighed og lægen bør være opmærksom på tegn på DIC (dvs. fibrinolyse).

Konserveringsmidlet benzylalkohol er fundet at være associeret med alvorlige bivirkninger, herunder ”gasping syndrome” og død hos pædiatriske patienter. Selvom de normale terapeutiske doser for dette lægemiddel, normalt indeholder en væsentlig lavere mængde benzylalkohol end de mængder, der er rapporteret i forbindelse med ”gasping syndrom”, er mængden af benzylalkohol, som kan forårsage toksicitet dog ukendt. Risikoen for benzylalkohol-toksicitet afhænger af den administrerede mængde samt leverens afgiftningskapacitet. Præmature og spædbørn med lav fødselsvægt kan have en større risiko for at udvikle toksicitet.

Benzylalkohol kan give forgiftningsreaktioner og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Prostinfenem kan potentiere effekten af andre oxytocin, kan samtidig anvendelse ikke anbefales.

4.6 Graviditet og amning Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om carboprosts virkning på fertilitet.

Graviditet

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet, og alle doser, som øger uterustonius kan udsætte embryoet eller fosteret for risiko. Alle Prostinfenem-fremkaldte aborter som mislykkes, bør fuldføres ved en anden metode (se pkt. 4.4).

Prostinfenem må ikke anvendes under graviditeten med undtagelse af dem, der er anført under indikationer (se pkt. 4.1).

Benzylalkohol kan passere placenta (se pkt. 4.4).

Amning

Der er ingen undersøgelser om udskillelse af carboprosttrometamol i modermælken.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er rapporteret bivirkninger såsom synkope, svimmelhed, og søvnighed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Derfor bør patienter ikke føre motorkøretøj, før de ved, at Prostinfenem ikke har indflydelse på deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser bivirkninger set i kliniske forsøg og efter markedsføring opstillet efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed. Frekvensen defineres på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er generelt forbigående og forsvinder, når behandlingen standses. De hyppigste bivirkninger er relateret til kontraktioner af de glatte muskler.

I kliniske forsøg fik ca. 66 % af patienterne opkastning og diaré, ca. 33 % fik kvalme, ca. 12 % fik temperaturstigninger på over 1,1 °C og ca. 7 % fik hestigning ved intramuskulær administration af Prostinfenem.

Infektioner og parasitære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Septisk shock, urinvejsinfektion.
Immunsystemet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Overfølsomhed (f. eks. anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock, anafylaktoid reaktion, angioødem) [†] .
Det endokrine system Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Thyroideakrise [†] .
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Søvnforstyrrelser. Angst [†] , nervøsitet [†] .

Nervesystemet	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Hovedpine*.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Synkope vasovagal, svimmelhed*, dystoni, præsynkope, paræstesi, søvnighed, smagsforandring,
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Besvimelse†
Øjne	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Sløret syn, øjensmerter
Øre og labrynt	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Vertigo, tinnitus
Hjerte	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Takykardi
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Palpitationer†
Vaskulære sygdomme	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Rødmen, hedeture
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Hypertension
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC; jvf. pkt. 4.4)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Hoste
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Astma, vejrtrækningsproblemer, dyspnø, hyperventilation*, hvæsende vejrtrækning, hikke
Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Følelse af snæverhed i halsen†, kvælningssførmelse †, næseblod† tørhed i halsen†, øvre luftvejsinfektion†
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Bronkospasme, pharyngealt ødem.

Mave-tarmkanalen Meget almindelig ($\geq 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Diaré*, kvalme*, opkastninger* Haematemesis, epigastrisk smerte, mundtørhed Opkastningsfornemmelse†, gastralgi
Hud og subkutane væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Øget svedtendens Udslæt†
Knogler, led, muskler og bindevæv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Torticollis, rygsmerter, myalgi Benkramper†, trækninger i øjenlågene Muskelspasmer, blepharospasmer†
Det reproduktive system og mammae Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Blødninger fra uterus, retineret placenta eller fosterhinder, endometritis* Uterusruptur, cervikal ruptur, bækken smerter*, brystømhed, dysmenorré-lignende smerter Udposning i uterus† Sygdom i livmoderen.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig ($\geq 1/10$) Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$) Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Retrosternal ubehag Kulderystelser Letargi, trykken for brystet, smerter på injektionsstedet Brystsmerter†, asteni†, polydipsia

Undersøgelser Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Temperaturstigning
--	--------------------

* Bivirkninger der er rapporteret både ved intramuskulær og intraamniotisk administration er markeret med en asterisk. Alle andre bivirkninger er kun rapporteret ved intramuskulær administration.

† Bivirkninger set efter markedsføring.

Indberetning af bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mulige bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger til Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk, E-mail: sst@sst.dk.

4.9 Overdosering

Dyspepsi (kvalme, opkastninger, diaré). Temperaturstigning.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk og støttende.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

G 02 AD 04 – Andre gynækologiske midler - prostaglandiner

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Carboprost virker abortfremkaldende ved at stimulere uterus' kontraktilitet på lignende måde som det naturligt forekommende dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$), men virkningen er 10 gange kraftigere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indførelse af en methylgruppe ved C-15 i prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ medfører, at den biologiske inaktivering sker langsommere, og derved forlænges virkningen. Carboprost inaktiveres ved oxidation i leveren og udskilles gennem nyrerne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

-

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
- 6.1 Hjælpestoffer**
Natriumchlorid
Benzylalkohol (9,45 mg/ml)
Saltsyre
Natriumhydroxid
Vand, sterilt
- 6.2 Uforligeligheder**
Ingen.
- 6.3 Opbevaringstid**
4 år
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Opbevares i køleskab (2° C til 8° C).
- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**
Ampuller.
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
11794
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
22. juni 1987
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
10. marts 2014