

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbetocin Farmak, 100 mikrogramów/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 100 mikrogramów karbetocyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie krwotokowi poporodowemu spowodowanemu atonią macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cięcie cesarskie w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym:

Po pobraniu 1 ml roztworu zawierającego 100 mikrogramów karbetocyny, należy podać go wyłącznie we wstrzyknięciu dożylnym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Poród naturalny:

Po pobraniu 1 ml roztworu zawierającego 100 mikrogramów karbetocyny, należy podać go we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Dzieci i młodzież

Stosowanie karbetocyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karbetocyny u młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylne lub domięśniowe.

Karbetocynę należy podać dopiero po urodzeniu dziecka, najszybciej jak to możliwe po porodzie, najlepiej przed usunięciem łożyska.

W przypadku podawania dożylnego karbetocyna musi być podawana powoli, przez ponad 1 minutę.

Produkt leczniczy Carbetocin Farmak przeznaczony jest tylko do jednokrotnego podania. Nie należy podawać kolejnych dawek karbetocyny.

4.3 Przeciwwskazania

- Podczas ciąży i porodu przed urodzeniem dziecka.
- Karbetocyny nie wolno stosować do indukcji porodu.
- Nadwrażliwość na karbetocynę, oksytocynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby wątroby lub nerek.
- Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe.
- Padaczka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbetocyna przeznaczona jest do stosowania tylko w dobrze wyposażonych, specjalistycznych oddziałach położniczych przez doświadczony, wykwalifikowany i stale obecny personel medyczny.

Stosowanie karbetocyny w którymkolwiek okresie przed urodzeniem dziecka jest niewłaściwe, ponieważ jej działanie obkurczające macicę utrzymuje się przez kilka godzin, w odróżnieniu od szybkiego zmniejszania się działania obkurczającego macicę obserwowanego po przerwaniu infuzji oksytocyny.

W przypadku utrzymywania się krwawienia z pochwy lub z macicy po podaniu karbetocyny, należy ustalić przyczynę. Należy uwzględnić takie przyczyny krwawienia jak: zatrzymane fragmenty łożyska, uszkodzenie krocza, pochwy i szyjki macicy, niewłaściwe zszywanie macicy lub zaburzenia krzepliwości krwi.

Karbetocyna jest przeznaczona tylko do jednokrotnego podania, domięśniowo lub dożylnie. W przypadku podawania dożylnego, należy ją podawać powoli, przez ponad 1 minutę. W przypadku utrzymującej się hipotonii lub atonii macicy i, w konsekwencji, nadmiernego krwawienia, należy rozważyć dodatkowe leczenie innymi produktami uterotonicznymi. Nie ma danych dotyczących stosowania dodatkowych dawek karbetocyny lub stosowania karbetocyny w przypadku atonii macicy, utrzymującej się po uprzednim podaniu oksytocyny.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że karbetocyna ma niewielkie działanie antydiuretyczne (aktywność wazopresynowa: < 0,025 IU/fiolka) i dlatego nie można wykluczyć ryzyka hiponatremii, szczególnie u pacjentek otrzymujących równocześnie dużą objętość płynów dożylnie. Należy rozpoznać wczesne oznaki sennieści, apatii i bólów głowy, aby zapobiec wystąpieniu drgawek i śpiączki.

Ogólnie, karbetocynę należy stosować ostrożnie u pacjentek z migreną, astmą i chorobami układu sercowo- naczyniowego, a także we wszelkich stanach, w których szybki wzrost objętości płynu pozakomórkowego może zagrozić już przeciążonemu układowi. Lekarz może podjąć decyzję o podaniu karbetocyny po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści, jakie może przynieść podanie karbetocyny w tych przypadkach.

Brak danych dotyczących stosowania karbetocyny u pacjentek z rzucawką. Pacjentki z rzucawką i stanem przedrzucawkowym należy uważnie obserwować.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania w cukrzycy ciężarnych.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (obliczonej na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas badań klinicznych karbetocynę podawano z różnymi lekami przeciwbólowymi, przeciwskurczowymi oraz środkami stosowanymi do znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego i nie stwierdzono żadnych interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ karbetocyna ma budowę podobną do budowy oksytocyny, nie można wykluczyć interakcji, o których wiadomo, że są związane z oksytocyną.

Zgłaszano przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego po podaniu oksytocyny w ciągu od 3 do 4 godzin po profilaktycznym zastosowaniu leku naczynioskurczowego równocześnie z anestetyczną blokadą ogona końskiego.

Podczas jednoczesnego stosowania z alkaloidami sporyszu, takimi jak metyloergometryna, oksytocyna i karbetocyna mogą nasilać działanie tych substancji, zwiększające ciśnienie krwi. Jeśli oksytocyna lub metyloergometryna jest podawana po podaniu karbetocyny, może wystąpić ryzyko skumulowanej ekspozycji.

Ponieważ stwierdzono, że prostaglandyny nasilają działanie oksytocyny, należy spodziewać się podobnego działania w przypadku karbetocyny. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania prostaglandyn i karbetocyny. W przypadku jednoczesnego stosowania, pacjentkę należy uważnie obserwować.

Niektóre wziewne środki znieczulające, takie jak halotan i cyklopropan, mogą nasilać działanie hipotensyjne i osłabiać wpływ karbetocyny na macicę. Zgłaszano przypadki arytmii podczas jednoczesnego stosowania z oksytocyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Karbetocyna jest przeciwwskazana w ciąży i nie wolno jej stosować do indukcji porodu (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczącego hamującego wpływu na laktację. Wykazano, że niewielkie ilości karbetocyny przenikają z osocza do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2). Przyjmuje się, że niewielkie ilości karbetocyny, przenikające do siary lub mleka matki po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia, a następnie spożyte przez dziecko, ulegają rozkładowi enzymatycznemu w jelicie.

Nie ma konieczności ograniczenia karmienia piersią po zastosowaniu karbetocyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem karbetocyny były takie same, jak w przypadku oksytocyny.

Podanie dożylnie - Tabela zestawienie działań niepożądanych*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, drżenie	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Tachykardia, bradykardia mogąca prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia***, niedokrwienie mięśnia sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból w klatce piersiowej, duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha	Metaliczny smak w ustach, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie ciepła	Dreszcze, ból	

* Na podstawie badań podczas cięcia cesarskiego

*** Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie strukturalnej podobnej do budowy karbetocyny)

W czasie badań klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki pocenia się.

*Podanie domięśniowe** - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Drżenie	

Zaburzenia serca	Tachykardia		Bradykardia***, arytmia***, niedokrwienie mięśnia sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból w klatce piersiowej	Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, ból		

**Na podstawie badań podczas porodu naturalnego

***Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie chemicznej podobnej do karbetocyny)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie karbetocyny może spowodować zwiększoną aktywność skurczową macicy, co może być związane lub niezwiązane z nadwrażliwością na tę substancję.

Nadmierne pobudzenie z silnymi (hipertonicznymi) lub przedłużonymi (tężcowymi) skurczami, wynikające z przedawkowania oksytocyny, może spowodować pęknięcie macicy lub krwotok poporodowy.

W ciężkich przypadkach, przedawkowanie oksytocyny może prowadzić do hiponatremii i zatrucia wodnego, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania dużej ilości płynów. W związku z tym, że karbetocyna jest analogiem oksytocyny, nie można wykluczyć ryzyka podobnego zdarzenia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania karbetocyny obejmuje leczenie objawowe i podtrzymujące. W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania, pacjentce należy podać tlen. W przypadkach zatrucia wodnego kluczowe jest ograniczenie podaży płynów, pobudzenie diurezy, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz opanowanie drgawek, jeśli wystąpią.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: oksytocyna i jej analogi, kod ATC: H01 BB03

Właściwości farmakologiczne i kliniczne karbetocyny są takie same jak długodziałających agonistów oksytocyny.

Podobnie jak oksytocyna, karbetocyna wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśniach gładkich macicy, pobudza rytmiczne skurcze macicy, zwiększa częstość istniejących skurczów i zwiększa napięcie mięśniówki macicy.

Po porodzie, karbetocyna jest w stanie zwiększyć częstość i siłę samoistnych skurczów macicy. Obkurczanie się macicy po dożylnym lub domięśniowym podaniu karbetocyny zaczyna się bardzo szybko, natomiast silne obkurczenie macicy występuje w ciągu 2 minut.

Pojedyncza dożylna lub domięśniowa dawka 100 mikrogramów karbetocyny, podana po urodzeniu dziecka, jest wystarczająca do utrzymania odpowiedniego obkurczenia macicy, które zapobiega atonii macicy i nadmiernemu krwawieniu, podobnie jak oksytocyna, podawana w trwającej wiele godzin infuzji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu, spowodowanemu atonią macicy po cięciu cesarskim została potwierdzona w randomizowanym, z kontrolą z leczeniem aktywnym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanej, w grupach równoległych, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbetocyny w porównaniu z oksytocyną 25 IU. Sześćset pięćdziesiąt dziewięć zdrowych kobiet w ciąży poddawanych planowemu cięciu cesarskiemu w znieczuleniu zewnątrzoponowym otrzymywało karbetocynę w dawce 100 mikrogramów/mL podanej dożylnie (bolus) lub 25 IU oksytocyny w 8-godzinym wlewie dożylnym.

Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego - potrzeby dodatkowej interwencji oksytocynowej wykazały, że dodatkowa interwencja oksytocynowa była wymagana u 15 (5%) pacjentek otrzymujących karbetocynę w dawce 100 mikrogramów dożylnie w porównaniu z 32 (10%) pacjentkami w grupie przyjmującej oksytocynę 25 IU ($p = 0,031$).

Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym została ustalona w jednym randomizowanym, z kontrolą z leczeniem aktywnym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Łącznie 29 645 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę domięśniową 100 mikrogramów karbetocyny lub 10 IU oksytocyny. Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego - utrata krwi ≥ 500 mL lub zastosowanie dodatkowych środków uterotonicznych były podobne w obu grupach leczenia, [karbetocyna: 2 135 pacjentek, 14,47%; oksytocyna: 2 122 pacjentek, 14,38%; ryzyko względne (RR) 1,01; przedział ufności (CI) 95%: 0,95 do 1,06], wykazując, że leczenie karbetocyną jest nie gorsze (ang. *non-inferiority*) niż leczenie oksytocyną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dzieci i młodzież

W trakcie rozwoju klinicznego karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym, 151 kobiet w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało karbetocynę w zalecanej dawce 100 mikrogramów, a 162 kobiety otrzymywały oksytocynę 10 IU. U tych pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były podobne w obu ramionach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę karbetocyny badano u zdrowych kobiet. Po podaniu dożylnym karbetocyna eliminowana jest dwufazowo. W zakresie dawek od 400 do 800 mikrogramów farmakokinetyka ma charakter liniowy. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosi 33 minuty po podaniu dożylnym i 55 minut po podaniu domięśniowym. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie osiągane jest po 30 minutach, a średnia biodostępność wynosi 77%. Średnia objętość dystrybucji w stanie pseudo-równowagi (V_z) wynosi 22 L. Klirens nerkowy postaci niezmienionej jest niski; <1% wstrzykniętej dawki wydalone jest przez nerki w postaci niezmienionej.

Po domięśniowym podaniu 70 mikrogramów karbetocyny u 5 zdrowych matek karmiących piersią, stwierdzono obecność karbetocyny w próbkach mleka. Średnie maksymalne stężenia w mleku matek wynosiły poniżej 20 pg/mL, czyli około 56 razy mniej niż w osoczu w 120 minucie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i tolerancji miejscowej, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badanie toksycznego wpływu na rozród u szczurów, którym produkt leczniczy podawano codziennie od porodu do 21. dnia laktacji, wykazało zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa. Nie stwierdzono żadnych innych działań toksycznych. Wskazanie do stosowania nie uzasadniało przeprowadzenia badań dotyczących wpływu na płodność i działania embriotoksycznego.

Ze względu na rodzaj wskazania i jednokrotną dawkę produktu leczniczego, nie przeprowadzano badań nad rakotwórczością karbetocyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas bursztynowy
Metionina
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiolki lub ampułki: roztwór należy zużyć natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 mL roztworu w ampułce ze szkła typu I. Opakowanie zawiera 5 ampulek w tekturowym pudełku.
1 mL roztworu w fiolce ze szkła typu I zamkniętej gumowym korkiem z gumy bromobutyłowej i zaciśniętej aluminiowym wieczkiem z polipropylenową (PP) nakładką. Opakowanie zawiera 1 lub 5 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do stosowania dożylnego lub domięśniowego.

Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, niezawierający stałych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO