

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxytocin Orifarm 5 IU injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten sisältää 5 IU (8,3 mikrog) oksitosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten.

Väritön, kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ennen synnytystä

- Synnytyksen käynnistäminen, kun on kysymyksessä yliaikainen raskaus, kalvojen ennenaikainen puhkeaminen tai pre-eklampsia.
- Primaarinen ja sekundaarinen kohdun supistusheikkous.

Synnytyksen jälkeen

- Keisarileikkauksen aikana lapsen synnyttyä.
- Synnytyksen jälkeisen kohdun verenvuodon ja atonian hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Synnytyksen käynnistäminen tai stimuloiminen

Oxytocin Orifarm -valmistetta saa antaa vain laskimoninfuusiona, ei koskaan subkutaanisena injektiona, intramuskulaarisena injektiona tai bolusinjektiona laskimoon.

Oksitosiinin antamista ei tulisi aloittaa 6 tunnin kuluessa emättimeen annettavien prostaglandiinien antamisesta.

Oxytocin Orifarm annetaan tippainfuusiona laskimoon tai mieluummin infuusiopumpulla, jonka nopeus on säädettävissä. Tippainfuusiota varten suositellaan, että 5 IU Oxytocin Orifarm -valmistetta lisätään 500 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-liuosta, 5-prosenttista glukoosi-infuusio-liuosta, Ringer-acetat- tai Ringer-liuosta. Potilaille, joille natriumkloridin infuusiota on vältettävä, voidaan liuoksena käyttää 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”). Infuusio-liuoksen tasaisen sekoittumisen varmistamiseksi pullo tai pussi on käännettävä ylösalaisin useamman kerran ennen käyttöä.

Infuusionopeuden on oltava alussa 1–4 mU/min (6–24 ml/tunti, 2–8 tippaa/min). Sitä voidaan suurentaa asteittain vähintään 20 minuutin annosvälein (suurentaen nopeutta enintään 1–2 mU/min), kunnes saadaan aikaan normaalia synnytystä muistuttava supistuskäyrä. Loppuvaiheessa olevassa raskaudessa tähän päästään usein infuusiolla, jonka nopeus on pienempi kuin 10 mU/min (60 ml/tunti, 20 tippaa/min). Suurin suositeltu infuusionopeus on 20 mU/min (120 ml/tunti, 40 tippaa/min). Poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa tarvitaan suurempaa nopeutta esimerkiksi kohtuun kuolleen sikiön ollessa kyseessä tai synnytyksen käynnistämiseen raskauden alkuvaiheessa, jolloin kohtu on

vähemmän herkkä oksitosiinille, on suositeltavaa käyttää pitoisuudeltaan suurempaa oksitosiiniliuosta, esim. 5 IU 250 ml:ssa tai 10 IU 500 ml:ssa.

Kun käytetään sähkökäyttöistä infuusiopumppua, jonka tuottamat tilavuudet ovat pienempiä kuin tippainfuusiossa, on infuusioon sopiva konsentraatio laskettava pumpun ohjeiden mukaan annossuosituksot huomioon ottaen.

Supistusten tiheyttä, voimakkuutta ja kestoa sekä sikiön sydämen sykettä on seurattava tarkasti infuusion aikana. Kun kohdun riittävä aktiivisuus on saavutettu, voidaan infuusion nopeutta usein pienentää. Infuusio on keskeytettävä heti, jos ilmenee kohdun hyperaktiivisuutta ja/tai häiriötä sikiön voinnissa.

Jos naisilla, joiden raskaus on loppuvaiheessa tai lähellä sitä, ei saada aikaan säännöllisiä supistuksia annettaessa infuusiona 5 IU 8,3 mikrog, suositellaan synnytyksen käynnistämisyrittäksen lopettamista. Yritys voidaan toistaa seuraavana päivänä. Aloitusnopeus on jälleen 1–4 mU/min (2–8 tippaa/min).

HUOM: Vahingossa tapahtunut laskimon viereinen Oxytocin Orifarm -infuusio ei ole haitallinen.

Epätäydellinen, alkava tai keskeytynyt keskenmeno:

5 IU laskimoinfuusiona (5 IU fysiologiseen elektrolyyttiliuokseen laimennettuna ja tippainfuusiona annettuna tai mieluummin käyttämällä suurinopeuksista infuusiopumppua 5 minuutin ajan) tai 5–10 IU intramuskulaarisesti, minkä jälkeen laskimoinfuusio nopeudella 20–40 mU/min.

Keisarileikkaus

5 IU laskimoinfuusiona (5 IU laimennettuna natriumkloridi-infuusionesteeseen tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen ja annettuna tippainfuusiona laskimoon tai mieluummin 5 minuutin kuluessa infuusiopumpulla, jossa on säädettävä nopeus) heti lapsen synnyttyä.

Synnytyksen jälkeisen kohdun verenvuodon ehkäiseminen:

Tavanomainen annos on 5 IU laskimoinfuusiona (5 IU natriumkloridi-infuusioliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuokseen laimennettuna ja tippainfuusiona annettuna tai mieluummin käyttämällä nopeussäädettävää, suurinopeuksista infuusiopumppua 5 minuutin ajan) tai 5-10 IU lihakseen heti istukan synnyttämisen jälkeen. Jos naista hoidetaan Oxytocin Orifarm -valmisteella synnytyksen käynnistämiseksi tai edistämiseksi, infuusiota on jatkettava tavanomaista suuremmalla nopeudella synnytyksen kolmannessa vaiheessa ja pari tuntia synnytyksen jälkeen.

Synnytyksen jälkeisen kohdun verenvuodon hoito

5 IU laskimoinfuusiona (5 IU laimennettuna natriumkloridi-infuusionesteeseen tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen ja annettuna tippainfuusiona laskimoon tai mieluummin 5 minuutin kuluessa infuusiopumpulla, jossa on säädettävä nopeus) tai 5-10 IU lihakseen. Tämän jälkeen annetaan vaikeissa tapauksissa laskimoinfuusiona liuosta, joka sisältää 5-20 IU oksitosiinia 500 ml:ssa elektrolyyttiliuotinta. Tätä liuosta annetaan tarvittavalla nopeudella kohdun atonian kontrolloimiseksi.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys oksitosiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle.
- Hypertoniset supistukset, häiriöt sikiön voinnissa, kun synnytys ei välittömästi ole alkamassa.
- Mikä tahansa tilanne, jossa sikiön tai äidin takia spontaania synnytystä on vältettävä ja/tai alatiesynnytys on vasta-aiheinen: esim. pään ja lantion epäsuhta, sikiön poikkeava tarjonta; eteisistukka ja eteissuoni, istukan irtoaminen, napanuoraprolapsi; kohdun liiallinen pullistuminen tai heikentynyt vastus kohdun repeämislle esim. monisikiöraskauksissa, runsas lapsiveden määrä, useat aikaisemmat synnytykset tai kohdun arpi ison leikkauksen kuten klassisen keisarileikkauksen seurauksena.

- Oksitosiinia ei saa antaa 6 tunnin sisällä siitä, kun emätinprostaglandiineja on annettu (katso kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Synnytyksen käynnistämistä oksitosiinilla tulee yrittää ainoastaan silloin, kun se on lääketieteellisistä syistä johtuen välttämätöntä. Oksitosiinia saa antaa ainoastaan sairaaloissa tarkoin valvotuissa olosuhteissa.

Oxytocin Orifarm ei pidä käyttää pitkäaikaisesti potilaille, joilla on oksitosiiniresistentti kohdun supistusheikkous, vaikea pre-eklampsinen toksemia tai vaikeita sydän- ja verisuonihäiriöitä.

Oxytocin Orifarm ei tule antaa bolusinjektiona laskimoon, koska se voi aiheuttaa äkillisen lyhytkestoisen verenpaineen laskun, johon liittyy punoitusta ja reflektorista takykardiaa.

Oxytocin Orifarm tulee käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisen sairauden (kuten hypertrofisen kardiomyopatian, valvulaarisen sydänsairauden ja/tai iskeemisen sydänsairauden, koronaarisuonten vasospasmi mukaan lukien) johdosta alttius sydänlihaksen iskemiaan, merkittävien muutosten välttämiseksi näiden potilaiden verenpaineessa ja sydämen sykkeessä.

Oxytocin Orifarm tulee antaa varoen potilaille, joilla tiedetään olevan 'pitkän QT:n syndrooma' tai siihen liittyviä oireita ja potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc väliä.

Kun Oxytocin Orifarm käytetään synnytyksen käynnistämiseen tai stimuloimiseen:

- Oxytocin Orifarm tulee annostella laskimoinfuusiona, ei koskaan ihon alle, lihakseen tai bolusinjektiona laskimoon.
- Liian suurten oksitosiiniannosten käyttö johtaa kohdun liikastimulaatioon, mistä voi seurata häiriöitä sikiön voimissa, asfyksia ja kuolema tai kohdun hypertonus, tetaaniset supistukset tai kohdun repeämä. Sikiön sydämen sykettä ja kohdun liikkuvuutta (supistusten tiheys, voimakkuus ja kesto) on seurattava tarkasti, jotta annos voidaan säätää yksilöllisen vasteen mukaan.
- Erityistä varovaisuutta vaaditaan, kun kyseessä on pää-lantioepäsuhdan rajatapaus, sekundaarinen kohdun supistusheikkous, raskauden aiheuttama lievästi tai keskivaikeasti kohonnut verenpaine tai sydänsairaus, yli 35-vuotias potilas tai aiempi alemman kohtusegmentin keisarileikkaus.
- Synnytyksen farmakologinen käynnistäminen kohtua supistavilla lääkkeillä, oksitosiini mukaan lukien, voi harvinaisissa tapauksissa lisätä synnytyksen jälkeisen fibriinihukkaoireyhtymän (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia, DIC) riskiä. Farmakologinen käynnistäminen itsessään on yhdistetty edellä mainittuun riskiin, ei tietty lääke. Riski suurenee erityisesti, jos naisella on muita fibriinihukkaoireyhtymän riskitekijöitä kuten yli 35 vuoden ikä, raskauden aikaiset komplikaatiot ja yli 40 viikkoa kestänyt raskaus. Oksitosiinia tai muita vaihtoehtoisia lääkkeitä tulee käyttää tällaisille naisille varoen, ja hoitavan lääkärin tulee olla tietoinen fibriinihukkaoireyhtymän merkeistä.

Jos kyseessä on kohdunsisäinen (*in utero*) sikiön kuolema ja/tai mekonium-värjäytynyt lapsivesi, rajua synnytystä on vältettävä, koska se saattaa aiheuttaa lapsivesiembolian.

Oksitosiinilla on vähäinen antidiureettinen vaikutus. Synnytyksen jälkeisen verenvuodon hoidossa sen antaminen laskimonsisäisesti pitkäaikaisesti suurina annoksina yhdistettynä suuriin nestemääriin saattaa tästä syystä aiheuttaa vesimyrkytyksen, johon liittyy hyponatremia. Oksitosiinin antidiureettinen vaikutus yhdistettynä nesteytyksellä laskimoon saattaa aiheuttaa nesteen liikakertymisen, ja johtaa akuuttiin hemodynaamiseen keuhkoedeemaan ilman hyponatremiaa. Näiden harvinaisten komplikaatioiden välttämiseksi tulee seuraavia varotoimia noudattaa aina, kun suuria oksitosiiniannoksia annetaan pitkäaikaisesti: on käytettävä elektrolyyttejä sisältävää liuotinta (ei dekstroosia); infuusiona annettavan nesteen määrä on pidettävä pienenä (antamalla oksitosiiniinfuusiot

synnytyksen käynnistämiseksi tai stimuloimiseksi suositeltuja suurempina pitoisuuksina); nesteen nauttimista suun kautta on rajoitettava; nestetasapainosta on pidettävä kirjaa ja seerumin elektrolyytit on määritettävä, jos elektrolyyttien epätasapainoa epäillään.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Parenteraalista oksitosiinia ei tule antaa samanaikaisesti oksitosiininenäsümetteen kanssa.

Anafylaksia naisilla, joilla on lateksiallergia

Anafylaksiasta on raportoitu oksitosiinin antamisen jälkeen naisilla, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia. Oksitosiin ja lateksin rakenteellisesta samankaltaisuudesta johtuen lateksiallergia/-intoleranssi voi olla tärkeä anafylaksialle altistava riskitekijä oksitosiinin antamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Protaglandiinit ja sen analogit voimistavat kohtua supistavaa vaikutusta eli oksitosiini voi voimistaa prostaglandiinien ja sen analogien vaikutusta kohdun toimintaan ja päinvastoin (katso kohta 4.3). Tämän vuoksi samanaikainen anto vaatii hyvin huolellista valvontaa.

Eräät inhalaationukutusaineet, esim. syklopropani ja halotaani, saattavat voimistaa oksitosiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta ja pienentää sen synnytystä stimuloivaa vaikutusta. Niiden ja oksitosiinin samanaikaisen annon seurauksena on raportoitu sydämen rytmihäiriöitä.

Oksitosiini saattaa voimistaa sympatomimeettisten vasokonstriktoriaineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta, kun se annetaan sakraalipuudutuksen aikana tai sen jälkeen.

Oxytocin Orifarm tulee antaa varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc väliä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Oksitosiinin vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu eläinkokeilla. Lääkkeeseen ja sen kemialliseen rakenteeseen ja farmakologisiin ominaisuuksiin perustuvan laajan kokemuksen perusteella oksitosiinin ei oleteta aiheuttavan riskiä sikiöpämuodostumille ohjeiden mukaisesti käytettynä.

Imetys

Oksitosiinia saattaa esiintyä äidinmaidossa pieninä määrinä. Sen ei kuitenkaan oleteta aiheuttavan vastasyntyneelle haitallisia vaikutuksia, koska oksitosiini kulkeutuu ruoansulatuskanavaan, missä se inaktivoituu nopeasti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oxytocin Orifarm saattaa käynnistää synnytyksen, joten varovaisuutta on noudatettava ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita. Naisten, joilla on supistuksia, ei pitäisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kun oksitosiinia käytetään laskimoinfuusiona synnytyksen käynnistämiseksi tai stimuloimiseksi, johtaa sen antaminen liian suurina annoksina kohdun liikastimulaatioon, mistä voi seurata häiriöitä sikiön voinnissa, asfyksia ja sikiökuolema tai kohdun hypertonus, tetaaniset supistukset tai kohdun repeämä.

Vesimyrkytystä, johon liittyy äidin ja vastasyntyneen hyponatremia, on raportoitu tapauksissa, joissa suuria oksitosiiniansioita on annettu yhdessä suurten elektrolyyttittömien nestemäärien kanssa pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Oksitosiinin antidiurettinen vaikutus yhdistettynä nesteityksellä laskimoon saattaa aiheuttaa nesteen liikakertymisen ja johtaa akuuttiin hemodynaamiseen keuhkoedeemaan ilman hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Oksitosiinin nopea bolusinjektio laskimoon useiden mikrogrammojen annoksina saattaa johtaa äkilliseen lyhytaikaiseen verenpaineen laskuun, johon liittyy punoitusta ja reflektorista takykardiaa (ks. kohta 4.4). Nämä nopeat hemodynaamiset muutokset voivat johtaa sydänlihaksen iskemiaan, erityisesti potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia. Oksitosiinin nopea bolusinjektio laskimoon useiden mikrogrammojen annoksina voi myös johtaa QTc:n pitenemiseen.

Synnytyksen farmakologinen käynnistäminen kohtua supistavilla lääkkeillä, oksitosiini mukaan lukien, lisää harvinaisissa tapauksissa (esiintymistiheys < 0,0006) synnytyksen jälkeisen fibriinuhukkaoireyhtymän (DIC) riskiä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset on lueteltu Taulukossa 1 esiintymistiheyden mukaan siten, että yleisin haittavaikutus on ilmoitettu ensin: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 1. Haittavaikutukset äidillä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Veri ja imukudos Tuntematon	DIC-oireyhtymä (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio)
Immuunijärjestelmät Harvinainen	Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, johon liittyy hengenahdistus ja matala verenpaine. Anafylaktinen/anafylaktoidinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Tuntematon	Lapsivesimyrkytys, hyponatremia
Hermosto Yleinen	Päänsärky
Sydän Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Takykardia, bradykardia Rytmihäiriö Sydänlihaskeskemia, QTc-ajan pidentyminen EKG:ssä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Tuntematon	Akuutti keuhkopöhö
Ruoansulatuselimistö Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος Harvinainen Tuntematon	Ihottuma Angioedeema
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat Tuntematon	Kohdun hypertonia, tetaaniset supistukset, kohdun repeämä
Ruoansulatuselimistö Tuntematon	Punoitus

Taulukko 2. Haittavaikutukset sikiöllä/vastasyntyneellä.

Kohde-elin	Haittavaikutus
------------	----------------

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat Tuntematon	Sikiön ahdinkotila, hapenpuute ja kuolema
Aineenvaihdunta ja ravitus Tuntematon	Vastasyntyneen hyponatremia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
Haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja seuraukset mainitaan kohdissa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset. Niiden lisäksi on kohdun liikastimulaation seurauksena raportoitu istukan ennenaikainen irtoaminen ja/tai lapsivesiembolia.

Hoito

Kun yliannostuksen merkkejä tai oireita ilmaantuu Oxytocin Orifarm jatkuvan laskimonsisäisen annon aikana, infuusio on lopetettava välittömästi ja äidille on annettava happea. Jos kyseessä on vesimyrkytys, on välttämätöntä rajoittaa nesteen nauttimista, edistää diureesia, korjata elektrolyyttien epätasapainoa sekä kontrolloida mahdollisesti esiintyviä kouristuksia esim. diatsepaamia harkitusti käyttämällä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oksitosiinit, ATC-koodi H01BB02

Oxytocin vaikuttava aine on synteettinen nonapeptidi, joka on identtinen aivolisäkkeen takalohkon erittämän hormonin, oksitosiinin kanssa. Sillä on stimuloiva vaikutus kohdun sileään lihaksistoon, etenkin raskauden loppupuolella, synnytyksen aikana ja sen jälkeen sekä lapsivuodeaikana, eli aikoina, jolloin spesifisten oksitosiinireseptorien määrä kohtulihaksessa on suurentunut.

Pieninä annoksina laskimoinfuusiona annettuna oksitosiini aiheuttaa kohdun rytmisiä supistuksia, joita ei taajuudeltaan, voimakkuudeltaan ja kestoaltaan voi erottaa spontaanisynnytyksen aikana havaituista.

Kohtuvaikutustensa lisäksi oksitosiini supistaa rintarauhasta ympäröiviä lihasepiteelisoluja ja saa näin aikaan maidonerityksen ja helpottaa imettämistä.

Täysin synteettisenä oksitosiini Oxytocin Orifarm -valmisteessa ei sisällä vasopressiinia, mutta myös oksitosiinin puhtaalla muodolla on heikko, luontainen vasopressiininkaltainen antidiureettinen vaikutus.

Eräs suurilla oksitosiiniannoksilla havaittu farmakologinen vaikutus, erityisesti annettuna nopeana

bolusinjektiona laskimoon, on ohimenevä, suora, relaksoiva vaikutus vaskulaariseen sileään lihakseen, mikä johtaa lyhytaikaiseen verenpaineen laskuun, punoitukseen ja reflektoriseen takykardiaan (ks. kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Plasman pitoisuudet ja vaikutuksen alkaminen/kesto

Laskimoinfuusio. Kun Oxytocin Orifarm annetaan jatkuvana laskimoinfuusiona synnytyksen käynnistämiseen tai stimuloimiseen sopivina annoksina, kohdun vaste alkaa asteittain ja saavuttaa vakaan tilan tavallisesti 20 - 40 minuutissa. Oksitosiinin pitoisuudet plasmassa vastaavat niitä, joita mitataan spontaanisynnytyksen ensimmäisen vaiheen aikana. Esimerkiksi 10 naisella, joiden raskaus oli täysiaikainen, oksitosiinin plasmapitoisuus oli 2 – 5 mikroyksikköä/ml kun laskimoinfuusion nopeus oli 8 tippaa/min. Kun infuusio lopetetaan tai infuusion nopeutta pienennetään merkittävästi esim. liikastimulaatiossa, kohdun aktiivisuus pienenee nopeasti, mutta saattaa jatkua sopivalla alhaisemmalla tasolla.

Laskimoinjektio ja injektio lihakseen

Synnytyksen jälkeisen verenvuodon hoidossa laskimoon tai lihakseen pistettynä annettu oksitosiini vaikuttaa nopeasti, noin 1 minuutin kuluessa injektioista laskimoon ja lihakseen pistetyn injektion jälkeen 2 - 4 minuutin kuluessa. Oksitosiinin aikaansaama vaste kestää 30 - 60 minuuttia lihakseen pistetyn injektion jälkeen. Se saattaa olla lyhyempi laskimonsisäisen injektion jälkeen.

Jakautuminen

Oksitosiini jakautuu solunulkoiseen nesteeseen, ja vain pieni määrä saavuttaa sikiön. Vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoinjektion jälkeen 6 terveeltä mieheltä määritettynä oli 12,2 l tai 0,17 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Oksitosiinia saattaa esiintyä äidinmaidossa pieninä määrinä.

Biotransformaatio

Oksitokinaasia, joka on glykoproteiiniaminopeptidaasi, muodostuu raskauden aikana ja sitä esiintyy plasmassa. Oksitokinaasi pystyy hajottamaan oksitosiinia. Entsyymiaktiivisuus lisääntyy vähitellen synnytykseen asti, jolloin se nousee nopeasti korkealle tasolle. Entsyymiaktiivisuus laskee synnytyksen jälkeen. Entsyymiaktiivisuus on korkea myös istukassa ja kohdun kudoksissa vastaavana aikana. Oksitosiinin hajoaminen plasmassa on vähäistä tai olematonta miehillä, ei-raskaana olevilla naisilla tai napanuoraveressä.

Eliminaatio

Oksitosiinin laskimoinfuusiolla voidaan säätää kohdun supistusten määrää ja voimakkuutta suhteellisen helposti, koska oksitosiinin puoliintumisaika on lyhyt. Eri tutkijoiden raportoimat arvot vaihtelevat 3:sta 20 minuuttiin. Oksitosiini poistuu plasmasta pääasiallisesti maksan ja munuaisten kautta. Metabolisen puhdistuman nopeus on noin 20 ml/kg/min miehillä, kuten myös raskaina olevilla naisilla. Vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia kerta-annos toksisuutta, geenitoksisuutta ja mutageenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eräässä prekliinisessä tutkimuksessa vaikutuksia (sikiöiden kuolleisuus rotilla) havaittiin vasta niin isoilla annoksilla ihmisille käytettäviin maksimiannoksiin nähden, että tulosten merkitys kliinisessä käytössä on vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti

Etikkahappo
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton ampulli:

Säilytys jääkaapissa (2 °C – 8 °C): 5 vuotta

Säilytys enintään 25 °C:ssa: 3 kuukautta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Ennen laimentamista: Jokainen ampulli on tarkoitettu kerta-antoon ja se on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa kun valmiste on laimennettu 0,9 % natriumkloridiliuoksella, 5 % glukoosiliuoksella, Ringer-acetat tai Ringer liuoksella. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Muut säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Kestoaajan puitteissa valmiste voidaan ennen käyttöä säilyttää enintään 25 °C:ssa korkeintaan 3 kuukauden ajan. Jos valmistetta ei käytetä tänä aikana, se tulee hävittää. Kun valmiste on otettu pois jääkaappisäilytyksestä, sitä ei enää saa palauttaa takaisin jääkaappiin. Päivämäärä, jolloin valmiste on otettu huoneenlämpöön, tulee merkitä pakkaukseen.

Säilytysolosuhteet ensimmäisen avaamisen tai laimentamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

5 IU: 1 ml x 10 lasiampulli (läpinäkyvä).

Ampullit on merkitty turkoosilla värirenkaalla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Oxytocin Orifarm on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa: fysiologinen keittosuolaliuos, 5-prosenttinen glukoosiliuos, Ringer acetat ja Ringer-liuos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 IU: 34362

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.04.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.11.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxytocin Orifarm 5 IE koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 5 IE (8,3 mikrogram) oxytocin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Färglös, klar vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Före förlossning

- Igångsättning av förlossning vid överburen graviditet, för tidig bristning av fosterhinnan eller preeklampsi.
- Primär och sekundär värksvaghet.

Efter förlossningen

- Under ett kejsarsnitt, efter att barnet har fötts.
- Behandling av uterusblödning och atoni efter födseln.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Igångsättning eller stimulering av förlossning

Oxytocin Orifarm får endast administreras som intravenös infusion, aldrig genom subkutan injektion, intramuskulär injektion eller intravenös bolusinjektion.

Oxytocin får inte användas inom 6 timmar efter administration av vaginala prostaglandiner.

Oxytocin Orifarm ges som intravenöst dropp eller helst med en justerbar infusionspump. För droppinfusion rekommenderas att 5 IE Oxytocin Orifarm tillsätts till 500 ml 0,9-procentig natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion, Ringer-acetat eller Ringer-lösning). För patienter som behöver undvika infusion med natriumklorid kan 5 % glukoslösning användas (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet"). För att få en jämn blandning av infusionslösningen ska flaskan eller påsen vändas upp och ned flera gånger före användning.

Den initiala infusionshastigheten ska vara 1 till 4 mU/min (6–24 ml/tim, 2 till 8 droppar/min). Infusionshastigheten kan ökas gradvis med minst 20 minuters mellanrum (högsta ökningshastighet 1 till 2 mU/min) tills en kontraktionskurva som liknar den för normal förlossning uppnås. Vid graviditetens slutfas uppnås detta ofta genom infusion med en hastighet på mindre än 10 mU/min (60 ml/tim, 20 droppar/min). Rekommenderad högsta dropphastighet är 20 mU/min (120 ml/tim, 40 droppar/min). I ovanliga fall när en högre hastighet önskas, vilket kan inträffa vid hantering av intrauterin fosterdöd eller för framkallande av värkar i ett tidigare skede av graviditeten när livmodern är mindre känslig för oxytocin, är det tillrådligt att använda en oxytocinlösning med högre koncentration, t.ex. 5 IE i 250 ml.

När en eldriven infusionspump, som ger mindre volymer än vid droppinfusion används, ska infusionens koncentration beräknas enligt pumpens bruksanvisning, med hänsyn till dosrekommendationerna.

Kontraktionernas frekvens, intensitet och varaktighet, samt fostrets hjärtfrekvens, bör övervakas noggrant under infusionen. När tillräcklig livmoderaktivitet har uppnåtts, kan infusionshastigheten ofta minskas.

Om uterushyperaktivitet och/eller fosteravvikelse uppträder, ska infusionen avbrytas omedelbart.

Om regelbundna kontraktioner inte uppnås vid infusion av 5 IE 8,3 µg hos kvinnor som är i slutet av graviditeten eller nära den, rekommenderas att avbryta försöket att sätta igång förlossningen. Försöket kan upprepas nästa dag. Starthastigheten är återigen 1–4 mU/min (2–8 droppar/min).

OBS: Det är inte skadligt att av misstag infusera Oxytocin Orifarm bredvid en ven.

Ofullständigt, oundvikligt eller kvarhållet missfall

5 IE genom intravenös infusion (5 IE utspädd i fysiologisk elektrolytlösning och administrerat som droppinfusion eller företrädesvis med hjälp av hög hastighet infusionspump i 5 minuter) eller 5–10 IE intramuskulärt följt av intravenös infusion med en hastighet av 20–40 mU/min.

Kejsarsnitt

5 IE som intravenös infusion (5 IE utspädd i natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion och administreras som intravenöst dropp eller helst under 5 minuter med en justerbar infusionspump) så snart barnet har fötts.

Förebyggande av livmoderblödning efter förlossning

Normal dos är 5 IE genom intravenös infusion (5 IE utspädd i natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion och administrerat som intravenös droppinfusion eller företrädesvis med hjälp av justerbar hög hastighet infusionspump i 5 minuter) eller 5–10 IE som intramuskulär injektion omedelbart efter placentaavgången. Hos kvinnor som behandlats med Oxytocin Orifarm för framkallande eller förstärkning av förlossningsvärkar ska infusionen fortsätta i ökande takt under den tredje fasen av förlossningen och i några timmar därefter.

Behandling av uterusblödning efter födseln

5 IE som intravenös infusion (5 IE utspädd i natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning och administrerad som intravenöst dropp, eller helst inom 5 minuter med en justerbar infusionspump) eller 5–10 IE som intramuskulär injektion. I svåra fall bör därefter en lösning som innehåller 5–20 IE oxytocin per 500 ml elektrolytlösning ges som intravenös infusion. Denna lösning ska administreras med en hastighet som är nödvändig för att kontrollera livmoderns atoni.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot oxytocin eller mot något hjälpämne i preparatet.
- Hypertoniska kontraktioner, störningar i fostrets hälsa när förlossningen inte är nära förestående.
- Varje situation där spontan förlossning beroende på fostret eller modern bör undvikas och/eller där normal födsel är kontraindicerat: till exempel disproportion mellan huvud och bäcken, onormalt fosterläge; placenta praevia och dess blodkärl, placentaavlossning, navelsträngs prolaps, kraftig utspänning av livmodern eller minskad resistens mot livmoderruptur, till exempel vid flerbördsgraviditet, rikligt fostervatten, flera tidigare förlossningar eller ärrbildning på livmodern till följd av större operationer som klassiskt kejsarsnitt.

- Oxytocin ska inte administreras inom 6 timmar efter administrering av vaginala prostaglandiner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Förlossningen ska sättas igång med oxytocin endast när det är medicinskt nödvändigt. Oxytocin får endast ges på sjukhus under strikt kontrollerade förhållanden.

Oxytocin Orifarm ska inte ges till patienter med långvarig oxytocinresistent värksvaghet, svår preeklampsi eller allvarliga hjärt-kärlsjukdomar.

Oxytocin Orifarm ska inte ges som en intravenös bolusinjektion, eftersom det kan orsaka ett plötsligt, kortvarigt blodtrycksfall med rodnad och reflektorisk takykardi.

Oxytocin Orifarm ska användas med försiktighet hos patienter som beroende på hjärt-kärlsjukdom (som hypertrofisk kardiomyopati, valvulär hjärtsjukdom och/eller ischemisk hjärtsjukdom, inklusive kranskärlsspasm) är exponerade för ischemi i hjärtmuskeln, för att undvika signifikanta förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens hos dessa patienter.

Oxytocin Orifarm bör användas med försiktighet till patienter med känt långt QT-syndrom eller tillhörande symtom, och till patienter som tar läkemedel som förlänger QTc-intervallet.

När Oxytocin Orifarm används för att sätta igång eller stimulera förlossning:

- Oxytocin Orifarm ska administreras genom intravenös infusion, aldrig subkutant, intramuskulärt eller som intravenös bolusinjektion.
- För stora doser av oxytocin leder till hyperstimulering av livmodern, vilket kan leda till störningar i fostrets hälsa, kvävning och dödsfall, eller livmoderhypertoni, tetaniska uteruskontraktioner eller livmoderruptur. Fostrets hjärtfrekvens och livmoderns motilitet (kontraktionernas frekvens, intensitet och varaktighet) ska övervakas noggrant, så att dosen kan justeras beroende på individuellt svar.
- Särskild försiktighet bör iaktas vid disproportion mellan huvud och bäcken, sekundär värksvaghet, mild till måttlig hypertoni eller hjärtsjukdom beroende på graviditet, hos patienter över 35 år eller hos patienter som tidigare genomgått kirurgi i nedre delen av livmodern.
- I sällsynta fall kan farmakologisk igångsättning av förlossning med kontraktionsstimulerande medel, inklusive oxytocin, öka risken för fibrinförlustsyndrom efter födseln (disseminerad intravasal koagulopati, DIC). Själva den farmakologiska igångsättningen är förknippad med ovanstående risk, inte med ett specifikt läkemedel. Risken är särskilt hög hos kvinnor med andra riskfaktorer för fibrinförlustsyndrom som ålder över 35 år, komplikationer under graviditeten och graviditet som varar längre än 40 veckor. Oxytocin eller andra alternativa läkemedel ska användas med försiktighet hos sådana kvinnor och den behandlande läkaren ska vara medveten om tecken på fibrinförlust.

Om det är fråga om fosterdöd (*in utero*) och/eller mekoniumfärgat fostervatten, bör en snabb förlossning undvikas eftersom det kan leda till fostervattensemboli.

Oxytocin har minimal antidiuretisk effekt. Vid behandling av blödning efter förlossning kan långvarig intravenös administrering i stora doser i kombination med stora vätskevolymmer därför leda till vattenförgiftning med hyponatremi. Den antidiuretiska effekten av oxytocin i kombination med intravenös hydrering kan leda till vätskeöverskott och till akut hemodynamiskt lungödem utan hyponatremi. För att undvika dessa sällsynta komplikationer bör alltid följande försiktighetsåtgärder vidtas vid administrering av stora långvariga doser oxytocin: använd lösningsmedel som innehåller elektrolyt (inte dextros); använd en liten volym vätska för infusion (genom att ge infusioner med oxytocin i högre halter än rekommenderat för att sätta igång eller stimulera förlossning); begränsa det

orala intaget av vätska; upprätthåll vätskebalansen och mät elektrolythalten i serum om elektrolytbalans kan misstänkas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Parenteralt oxytocin ska inte administreras samtidigt med oxytocin nässpray.

Anafylaxi hos kvinnor med latexallergi

Anafylaxi har rapporterats efter administrering av oxytocin hos kvinnor med känd latexallergi. Beroende på den strukturella likheten mellan oxytocin och latex kan latexallergi/intolerans vara en viktig riskfaktor för anafylaxi efter administrering av oxytocin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prostaglandiner och motsvarande förstärker livmoderns kontraktionseffekt, dvs. oxytocin kan förstärka effekten av prostaglandiner och motsvarande på livmoderns funktion och vice versa (se avsnitt 4.3). Därför kräver samtidig användning mycket noggrann övervakning.

Vissa inhalationsanestetika, som cyklopropan och halotan, kan förstärka oxytocinets blodtryckssänkande effekt och minska den förlossningsstimulerande effekten. Vid samtidig användning oxytocin med dessa preparat har hjärtarytmier rapporterats.

Oxytocin kan förstärka den blodtrycksökande effekten av sympatomimetiska vasokonstriktorer när det administreras under eller efter sakralbedövning.

Oxytocin Orifarm bör administreras med försiktighet till patienter som tar läkemedel som förlänger QTc-intervall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten av oxytocin på reproduktionen har inte studerats på djur. Baserat på omfattande erfarenhet av läkemedlet, dess kemiska struktur och farmakologiska egenskaper, förväntas oxytocin inte medföra någon risk för fosterskador vid användning enligt anvisningarna.

Amning

Oxytocin kan förekomma i små mängder i bröstmjölk. Det antas dock inte kunna orsaka skadliga effekter på det nyfödda barnet, eftersom oxytocinet hamnar i magtarmkanalen där det snabbt inaktiveras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxytocin Orifarm kan sätta igång förlossningen, varför försiktighet bör iakttagas vid bilkörning och användning av maskiner. Kvinnor som har värkar bör inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

När oxytocin används som en intravenös infusion för att sätta igång eller stimulera förlossning, kan för stora doser leda till överstimulering av livmodern, vilket kan leda till försämrad fosterhälsa, kvävning och fosterdöd, eller livmoderhypertoni, tetaniska kontraktioner eller livmoderuptur.

Vattenförgiftning med hyponatremi hos modern och fostret har rapporterats i fall där stora doser oxytocin har administrerats samtidigt med stora mängder elektrolytfri vätska under en lång tidsperiod (se avsnitt 4.4).

Den antidiuretiska effekten av oxytocin i kombination med intravenös hydrering kan leda till vätskeöverskott och till akut hemodynamiskt lungödem utan hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Snabb intravenös bolusinjektion av oxytocin i doser om flera mikrogram kan leda till en plötslig kortvarig sänkning av blodtrycket med rodnad och reflex takykerdi (se avsnitt 4.4). Sådana snabba hemodynamiska förändringar kan leda till myokardischemi, särskilt hos patienter med kardiovaskulär sjukdom. Snabb intravenös bolusinjektion av oxytocin i doser om flera mikrogram kan också leda till långt QTc-intervall.

I sällsynta fall (frekvens < 0,0006) kan farmakologisk igångsättning av förlossning med kontraktionsstimulerande medel, inklusive oxytocin, öka risken för fibrinöverskottssyndrom efter födseln (DIC) (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna anges i tabell 1 efter frekvens så att den vanligaste biverkningen anges först: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1. Biverkningar hos modern

Målorgan	Biverkning
Blodet och lymfsystemet Ingen känd frekvens	DIC-symptomgrupp (disseminerad intravasal koagulation)
Immunsystemet Sällsynta	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion med andnöd och lågt blodtryck. Anafylaktisk/anafylaktoid chock
Metabolism och nutrition Okända	Fostervattensförgiftning, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga	Huvudvärk
Hjärta Vanliga Mindre vanliga Okända	Takykerdi, bradykerdi Arytmi Hjärtmuskelischemi, långt QTc-intervall på elektrokardiogram
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Okända	Akut lungödem
Magtarmkanalen Vanliga	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad Sällsynta Okända	Utslag Angioödem
Graviditet, puerperium och perinatalperiod Okända	Livmoderhypertoni, tetanisk kontraktion, livmoderuptur
Magtarmkanalen Okända	Erytem

Tabell 2. Biverkningar hos fostret/det nyfödda barnet

Målorgan	Biverkning
Graviditet, puerperium och perinatalperiod Okända	Fosternödläge, syrebrist och död
Metabolism och nutrition Okänt	Hyponatremi hos nyfödd

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedlens

biverkningsregister

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och konsekvenser av överdosering nämns i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar. Dessutom har för tidig avlossning av moderkakan och/eller fostervattensemboli rapporterats som ett resultat av livmoderns hyperstimulering.

Vård

Om tecken på eller symtom på överdosering uppträder under kontinuerlig intravenös administrering av Oxytocin Orifarm, ska infusionen omedelbart avbrytas och syrgas ges till modern. Vid vattenförgiftning är det nödvändigt att begränsa vätskeintaget, främja diures, korrigera elektrolytbalanser och kontrollera eventuella kramper, till exempel genom försiktig användning av diazepam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oxytociner, ATC-kod H01BB02

Den aktiva substansen i Oxytocin är en syntetisk nonapeptid som är identisk med oxytocin, ett hormon som utsöndras av hypofysens baklob. Substansen har en stimulerande effekt på de släta musklerna i livmodern, särskilt i slutet av graviditeten, under och efter förlossningen, samt under barnsängstiden, alltså vid tillfällen då antalet specifika oxytocinreceptorer i livmodermuskulaturen ökar.

Oxytocin, när det administreras som intravenös infusion i låga doser, orsakar rytmiska kontraktioner i livmodern, som inte kan särskiljas i frekvens, intensitet och varaktighet från vad som observerats under spontant förlossningsarbete.

Förutom inverkan på livmodern kontrakterar oxytocin de muskelepitelceller som omger bröstkörteln, vilket leder till mjölkproduktion och underlättar amning.

Oxytocin Orifarm är helt syntetisk och innehåller inte vasopressin, men även den rena formen av oxytocin har också en svag, naturlig vasopressinliknande antidiuretisk effekt.

En farmakologisk effekt som observerats vid stora doser av oxytocin, särskilt vid snabb administrering genom intravenös bolusinjektion, är en övergående, direkt avslappande effekt på vaskulär glatt muskulatur, vilket leder till övergående blodtrycksfall, rodnad och reflex takyardi (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmahalten och effektens början/varaktighet

Intravenös infusion. När Oxytocin Orifarm ges kontinuerligt intravenöst i lämpliga doser för att sätta igång eller stimulera förlossning, börjar livmodersvaret gradvis och når vanligtvis ett stationärt läge

inom 20–40 minuter. Oxytocinhalten i plasma liknar den som uppmäts under den första fasen av spontan förlossning. Hos till exempel 10 kvinnor med fullgången graviditet varierade oxytocinhalten i plasma mellan 2–5 mikrounheter/ml vid en intravenös infusionshastighet på 8 droppar/min. När infusionen avbryts, eller om infusionshastigheten minskas avsevärt, till exempel vid överstimulering, minskar livmoderaktiviteten snabbt, men kan fortsätta på en lämplig lägre nivå.

Intravenös och intramuskulär injektion

Vid behandling av blödning efter förlossningen har oxytocin som administreras intravenöst eller intramuskulärt en snabb effekt, ungefär 1 minut efter intravenös injektion och 2–4 minuter efter intramuskulär injektion.

Oxytocinsvaret varar 30–60 minuter efter intramuskulär injektion. Svaret kan vara kortvarigare efter intravenös injektion.

Distribution

Oxytocin fördelas i vätskan utanför cellerna, och endast en liten mängd når fostret.

Distributionsvolymen i stationärt läge hos 6 friska män efter intravenös injektion var 12,2 l eller 0,17 l/kg. Bindningen till proteinet i plasman är mycket låg. Oxytocin kan förekomma i i bröstmjölk i små mängder.

Metabolism

Oxytokinas, ett glykoproteinaminopeptidas, bildas under graviditeten och finns i plasma. Oxytokinas kan bryta ned oxytocin. Enzymaktiviteten ökar gradvis fram till förlossningen, då den snabbt ökar till höga nivåer. Enzymaktiviteten minskar efter förlossningen. Enzymaktiviteten är också hög i placenta och livmodervävnader under motsvarande period. Nedbrytningen av oxytocin i plasma är liten eller obefintlig hos män, kvinnor som inte är gravida, och i navelsträngsblod.

Eliminering

Volymen och intensiteten av livmoderns sammandragningar kan relativt lätt justeras genom intravenös infusion av oxytocin, beroende på oxytocinets korta halveringstid. De värden som rapporteras av olika forskare varierar från 3 till 20 minuter. Oxytocin avgår från plasma främst via lever och njurar. Hastigheten för metabolisk clearance är ungefär 20 ml/kg/min hos män, liksom hos gravida kvinnor. Mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras oförändrat i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende akut engångsdos, gentoxicitet och mutagenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en preklinisk studie observerades effekter (fosterdödlighet hos råttor) endast vid doser som var så mycket högre än den maximala dosen som används på människor, att resultatens betydelse för klinisk användning är obetydlig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat

Ättiksyra

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad ampull:

Förvaring i kylskåp (2 °C – 8 °C): 5 år

Förvaring vid högst 25 °C: 3 månader

Efter första öppnande:

Innan utspädningen: Ampullerna är avsedda för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Ej använd lösning ska kasseras.

Efter utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C efter utspädning med 0,9 % natriumkloridlösning, 5 % glukoslösning, Ringer-acetat eller Ringer-lösning. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska infusionslösningen användas omedelbart. Övriga förvaringstider och -förhållanden är på användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Inom hållbarhetstiden kan produkten förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader före användning. Om den inte används under den här tidsperioden måste den kasseras. När produkten har tagits ut ur kylskåp får den inte ställas tillbaka i kylskåp. Det datum då produkten placeras i rumstemperatur ska noteras på förpackningen.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet eller efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 IE: 1 ml x 10 glasampuller (genomskinliga).

Ampullerna är märkta med en turkos ring.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Oxytocin Orifarm är kompatibel med följande infusionslösningar: fysiologisk natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning; Ringer-acetat och Ringer-lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 IE: 34362

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 april 2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.11.2023