

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carbetocin Aguetant 100 mikrog/ml, injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 1 ml liuosta, jossa on 100 mikrogrammaa karbetosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön vesiliuos, jonka pH on 3,0–4,5 ja jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Carbetocin Aguetant -valmisteen käyttöaihe on kohdun atoniasta johtuvan synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäiseminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Keisarileikkaus, jossa on käytetty epiduraalipuudutusta tai spinaalianestesiaa:

1 ml Carbetocin Aguetant -valmistetta, joka sisältää 100 mikrogrammaa karbetosiinia, annetaan vain injektiona laskimoon asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa sairaalassa.

Alatiesynnytys:

1 ml Carbetocin Aguetant -valmistetta, joka sisältää 100 mikrogrammaa karbetosiinia, annetaan injektiona laskimoon tai lihakseen asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa sairaalassa.

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Karbetosiinia saa antaa vain lapsen syntymän jälkeen. Se pitää antaa mahdollisimman pian syntymän jälkeen ja suositeltavinta on, että se annetaan ennen istukan irtoamista.

Laskimoon annosteltuna karbetosiini pitää antaa hitaana, 1 minuutin kestävässä injektiona.

Carbetocin Aguetant on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Useampia karbetosiini-annoksia ei tule antaa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Carbetocin Aguetant -valmistetta alle 12 vuoden ikäisille lapsille.

Karbetosiinin turvallisuutta ja tehoa nuorille ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys karbetosiinille, oksitosiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskauden ja synnytyksen aikana ennen lapsen syntymää
- Karbetosiinia ei tule käyttää synnytyksen käynnistämiseen
- Maksa- tai munuaissairaus
- Vakavat sydän- ja verenkiertohäiriöt
- Epilepsia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbetosiini on tarkoitettu käytettäväksi vain asianmukaisilla sairaaloiden synnytysosastoilla, joissa kokenutta henkilökuntaa on läpi vuorokauden.

Karbetosiinin käyttö ei missään vaiheessa ennen lapsen syntymää ole tarkoituksenmukaista, koska kohdun supistumisvaikutus säilyy useita tunteja. Tämä on selvä vastakohta vaikutuksen nopealle vähenemiselle, joka todetaan oksitosiini-infuusion lopettamisen jälkeen.

Jos karbetosiinin antamisen jälkeen emättimen tai kohdun verenvuoto jatkuu, syy täytyy tutkia. Sellaiset syyt, kuten irtautumatta jääneet istukan osat, välilihan, emättimen ja kohdunkaulan repeytymät, riittämätön kohdun palautuminen tai veren hyyttymisjärjestelmän häiriöt, tulee ottaa huomioon.

Karbetosiini on tarkoitettu ainoastaan kerta-annoskäyttöön, lihakseen tai laskimoon. Annettaessa laskimoon se täytyy antaa hitaana, 1 minuutin kestävässä injektiona. Jos kohdun hypotonia tai atonia ja siitä johtuva runsas verenvuoto jatkuu, on harkittava lisähoitoa toisella kohtua supistavalla lääkeaineella. Tietoja karbetosiinin lisäannosten tai karbetosiinin käyttämisestä oksitosiinin annon jälkeen jatkuvassa kohdun atoniassa ei ole.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet karbetosiinilla olevan vähäistä antidiureettista vaikutusta (vasopressiiniaktiivisuus: < 0,025 IU/ruisku) ja sen vuoksi hyponatremian mahdollisuutta ei voida sulkea pois, erityisesti potilailla, jotka saavat myös suuria määriä suonensisäisiä nesteitä. Uneliaisuuden, raukeuden ja päänsäryn varhaiset merkit tulisi huomata kouristusten ja kooman ehkäisemiseksi.

Yleensä karbetosiinia tulee käyttää varoen migreenin, astman ja kardiovaskulaarisen sairauden yhteydessä tai tilassa, missä nopea solunulkoisen nesteen kertyminen voi aiheuttaa vaaraa jo ylikuormittuneelle elimistölle. Hoitavan lääkärin on mietittävä karbetosiinin mahdolliset hyödyt ja haitat tarkkaan ennen karbetosiinin antamista.

Tietoja karbetosiinin käytöstä eklampsiapotilaille ei ole. Eklampsia- ja pre-eklampsiapotilaita on seurattava huolella.

Erityistutkimuksia raskausdiabeteksessä ei ole suoritettu.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa karbetosiinia on annettu yhdessä analgeettien, spasmolyyttien ja epiduraalipuudutuksessa ja spinaalianestesiassa käytettävien lääkkeiden kanssa, eikä yhteisvaikutuksia ole todettu. Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska karbetosiini on rakenteeltaan läheistä sukua oksitosiinille, yhteisvaikutusten esiintymistä, joiden tiedetään liittyvän oksitosiiniin, ei voida sulkea pois.

Voimakasta hypertensiota on ilmoitettu, kun oksitosiinia annettiin 3-4 tuntia profylaktisen vasokonstriktorin antamisen jälkeen kaudaalipuudutuksen yhteydessä.

Ergotalkaloidien, kuten metyyliergometriinin kanssa samanaikaisesti käytettäessä oksitosiini ja karbetosiini voivat lisätä näiden lääkeaineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta. Jos oksitosiinia tai metyyliergotamiinia annetaan karbetosiinin jälkeen, on olemassa kumuloitumisen vaara.

Koska on todettu, että prostaglandiinit vahvistavat oksitosiinin vaikutusta, voidaan olettaa, että sitä esiintyy myös karbetosiinilla. Sen vuoksi ei suositella, että prostaglandiineja ja karbetosiinia käytetään yhdessä. Jos niitä annetaan samanaikaisesti, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Jotkut inhalaatioanesteetit, kuten halotaani ja syklopropani voivat korostaa hypotensiivista vaikutusta ja heikentää karbetosiinin vaikutusta kohtuun. Rytmihäiriöitä on ilmoitettu oksitosiinin samanaikaisen käytön aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Carbetocin Aguettant on vasta-aiheista raskauden aikana, eikä sitä saa käyttää synnytyksen käynnistämiseen (ks. kohta 4.3).

Imetys

Kliinisten tutkimusten aikana ei ole raportoitu merkittävistä muutoksista maidon erittymisessä. Pieniä määriä karbetosiinia on todettu kulkeutuvan plasmasta imettävien naisten rintamaitoon (ks. kohta 5.2). Pienet määrät, jotka siirtyvät kolostrumiin tai rintamaitoon karbetosiini-kertainjektion jälkeen ja jotka lapsi sitten saa, hajoavat todennäköisesti entsyymien vaikutuksesta suolistossa.

Imetystä ei ole tarpeen rajoittaa Carbetocin Aguettant -valmisteen käytön jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita todettiin karbetosiinilla kliinisissä tutkimuksissa, olivat tyypiltään ja esiintymiseltään samoja kuin oksitosiinilla todetut haittavaikutukset.

Annostelu laskimoon* – Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		Anemia	
Hermosto	Päänsärky, vapina	Huimaus	
Sydän			Takykardia, Bradykardia joka voi johtaa sydänpysähdykseen, arytmia†, sydänlihaskemia†, QT-ajan pidentyminen†
Verisuonisto	Hypotensio, flush-ilmio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Rintakipu, dyspnea	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, mahakipu	Metallin maku, oksentaminen	
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lämmön tunne	Vilunväristykset, kipu	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot)

* Perustuu tutkimuksiin, joissa on tehty keisarileikkaus

† Raportoitu oksitosiinin käytön yhteydessä (rakenteellisesti lähellä karbetosiinia)

Kliinisissä tutkimuksissa hikoilua ilmoitettiin satunnaisina tapauksina.

Annostelu lihakseen** – Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudosis	Anemia		
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Vapina	
Sydän	Takykardia		Bradykardia†, arytmia†, sydänlihasiskemia†, QT-ajan pidentyminen†
Verisuonisto	Hypotensio	Flush-ilmiö	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Rintakipu	Dyspnea	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, mahakipu, oksentaminen		
Iho ja ihonalainen kudosis		Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Selkäkipu, lihasheikkous		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaumpi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväristykset, lämmön tunne, kipu		
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot)

** Perustuu tutkimuksiin, joissa on synnytetty alateitse

† Raportoitu oksitosiinin käytön yhteydessä (rakenteellisesti lähellä karbetosiinia)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Karbetesiinin yliannostus voi aiheuttaa kohdun yliaktiivisuutta joko yliherkkyydestä tälle lääkeaineelle tai muuten.

Hyperstimulaatio, jossa on voimakkaita (hypertonisia) tai pitkittyneitä (tetanisia) kouristuksia ja jotka ovat aiheutuneet oksitosiinin yliannostuksesta, voivat aiheuttaa kohdun repeämisen tai johtaa synnytyksen jälkeiseen verenvuotoon.

Oksitosiinin yliannostus voi aiheuttaa hyponatremiaa ja vesimyrkytyksen vaikeissa tapauksissa, erityisesti kun ne liittyvät runsaaseen samanaikaiseen nesteiden nauttimiseen. Koska karbetesiini on oksitosiinin analogi, näiden tapahtumien mahdollisuutta karbetesiinia käytettäessä ei voida sulkea pois.

Karbetesiinin yliannostuksen hoitona on oireenmukainen tukihoito. Jos merkkejä tai oireita yliannostuksesta esiintyy, äidille tulee antaa happea. Vesimyrkytystapauksissa on tärkeää rajoittaa veden nauttimista, edistää diureesia, korjata elektrolyyttien tasapaino ja hallita kouristuksia, joita mahdollisesti saattaa esiintyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: oksitosiinit, ATC-koodi: H01BB03

Vaikutusmekanismi

Karbetesiinin farmakologiset ja kliiniset ominaisuudet ovat samat kuin pitkävaikutteisen oksitosiiniagonistin ominaisuudet.

Oksitosiinin tavoin karbetesiini sitoutuu selektiivisesti kohdun sileän lihaksiston oksitosiini-reseptoreihin, stimuloi kohdun rytmisiä supistuksia, lisää supistusten tiheyttä ja nostaa kohdun lihaksiston tonusta.

Synnytyksen jälkeen karbetesiini pystyy lisäämään spontaanien supistusten määrää ja voimakkuutta kohdussa. Karbetesiinin antamisen jälkeen kohdun supistukset alkavat nopeasti ja voimakas supistus saadaan 2 minuutin kuluessa.

100 mikrogramman annos karbetesiinia laskimoon tai lihakseen lapsen syntymän jälkeen ylläpitää riittävää kohdun supistusta, joka ehkäisee kohdun atoniaa ja runsasta verenvuotoa ja on verrattavissa useita tunteja kestävään oksitosiini-infuusion.

Kliininen teho ja turvallisuus

Karbetesiinin teho kohdun atoniasta johtuvan synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyssä keisarileikkauksen jälkeen on osoitettu satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, kaksoislume-rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joka oli suunniteltu osoittamaan karbetesiinin teho ja

turvallisuus verrattuna oksitosiiniin annoksella 25 IU. Tutkimuksessa 659 tervettä, raskaana olevaa naista, jolle tehtiin elektiivinen keisarileikkaus epiduraalianestesiassa, saivat joko karbetosiinia 100 µg/ml boluksena laskimoon tai oksitosiinia 25 IU kahdeksan tuntia kestävästä infuusiosta laskimoon.

Ensisijaisen päätemuuttujan, eli lisähoidon tarpeen kohtua supistavalla lääkeaineella, analyysi osoitti, että lisähoitoa kohtua supistavalla lääkeaineella tarvitsi 15 (5 %) karbetosiinia 100 µg laskimoon saanutta potilasta, verrattuna 32 (10 %) potilaaseen oksitosiinia 25 IU saaneessa ryhmässä (p = 0,031).

Karbetosiinin teho synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyssä alatiesynnytyksen jälkeen on osoitettu yhdessä satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa kaksoissokkokeksessä. Yhteensä 29 645 potilasta satunnaistettiin saamaan yksi annos joko karbetosiinia 100 µg tai oksitosiinia 10 IU lihakseen. Ensisijaisten päätapahtumien (verenhuikka \geq 500 ml tai lisähoito kohtua supistavalla lääkeaineella) määrä oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä (karbetosiini: 2 135 koehenkilöä, 14,47 %; oksitosiini: 2 122 koehenkilöä, 14,38 %; suhteellinen riski [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 – 1,06), osoittaen karbetosiinin huonommattomuuden oksitosiiniin verrattuna suhteessa ensisijaiseen päätapahtumaan.

Pediatriset potilaat

Karbetosiinin kliinisessä kehityksessä synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyyn alatiesynnytyksen jälkeen oli mukana 12–18-vuotiaita naisia, joista 151 sai karbetosiinia suositellun annoksen 100 µg ja 162 sai oksitosiinia 10 IU. Teho ja turvallisuus olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä näillä potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Karbetosiinin farmakokineetiikkaa on tutkittu terveillä naisilla. Karbetosiini eliminoiduu kahdessa vaiheessa laskimoon annon jälkeen ja sen farmakokineetiikka on lineaarista annoksilla 400–800 mikrogrammaa. Eliminaation terminaalisen puoliintumisajan mediaani on 33 minuuttia laskimoon annon jälkeen ja 55 minuuttia lihakseen annon jälkeen. Lihakseen annon jälkeen huippupitoisuudet saavutetaan 30 minuutissa ja keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 77 %. Näennäinen jakautumistilavuus (Vz) on keskimäärin 22 l. Muuttumattoman karbetosiinin munuaispuhdistuma on pieni, alle 1 % munuaisten kautta muuttumattomana erittyneestä injektiona annetusta annoksesta.

Lihakseen annetun karbetosiinin 70 µg annoksen jälkeen viidellä terveellä imettävällä äidillä karbetosiinia oli todettavissa maidonäytteistä. Keskimääräiset huippupitoisuudet maidossa olivat alle 20 pg/ml, mikä on noin 56 kertaa pienempi pitoisuus kuin plasmassa 120 minuutin kuluttua annostelusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toksisissa lisääntymistutkimuksissa rotilla, jolle annettiin joka päivä lääkettä synnyttämisestä 21. imettämispäivään saakka, todettiin poikasten painon laskua. Muita toksisia vaikutuksia ei todettu. Tämä havainto ei antanut aiheutta hedelmällisyys- tai sikiötoksisuustutkimuksiin.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei karbetosiinilla suoritettu käyttöaiheen kerta-annoslouenteen takia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä pH:n säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Liuos on käytettävä välittömästi ruiskun avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä ruiskut pahvipakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

1 ml injektionestettä tyyppin I lasista valmistetussa, neulattomassa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on mäntätulppa ja elastomeerikumista valmistettu kärjen suojustus. Pakkauskoko: 5 esitäytettyä ruiskua.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Carbetocin Aguettant on tarkoitettu ainoastaan annettavaksi laskimoon tai lihakseen.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Käytä vain vahingoittumattomissa astioissa olevia kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38879

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carbetocin Aguettant 100 mikrog/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 1 ml med 100 mikrogram karbetocin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

En klar, färglös vattenlösning med pH på 3,0 – 4,5. Fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Carbetocin Aguettant är indicerat för förebyggande av postpartumblödning på grund av uterusatoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kejsarsnitt under epidural- eller spinalanestesi:

1 ml Carbetocin Aguettant (100 mikrogram karbetocin) ges som intravenös injektion under övervakning av medicinsk personal på sjukhus.

Vaginalförlossning:

1 ml Carbetocin Aguettant (100 mikrogram karbetocin) ges som intravenös eller intramuskulär injektion under övervakning av medicinsk personal på sjukhus.

Administreringsätt

För intravenös eller intramuskulär injektion.

Karbetocin får endast administreras efter att barnet är fött, så snart som möjligt efter förlossning, helst innan placentan kommit ut.

Intravenös injektion av karbetocin måste ges långsamt under 1 minut.

Carbetocin Aguettant är endast avsedd för engångsbruk. Inga ytterligare doser av karbetocin ska ges.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av karbetocin hos barn under 12 år.

Säkerhet och effekt för karbetocin hos ungdomar har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karbetocin, oxytocin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet och förlossning, innan barnet är fött
- Karbetocin får inte användas för att framkalla förlossning
- Sjukdomar i lever eller njurar
- Allvarliga kardiovaskulära sjukdomar
- Epilepsi

4.4 Varningar och försiktighet

Karbetocin är endast avsett för användning på välutrustade kliniker specialiserade på obstetrik, där erfaren och kvalificerad personal ständigt är tillgänglig.

Karbetocin ska inte ges vid något tillfälle innan barnet är förlöst, eftersom den uterotoniska aktiviteten kvarstår i flera timmar. I detta avseende skiljer sig karbetocin påtagligt från oxytocin, där effekten snabbt minskar efter avbruten infusion.

Vid ihållande vaginal eller uterin blödning efter administrering av karbetocin måste orsaken fastställas. Orsaker såsom kvarvarande placentafragment, perineala eller vaginala rupturer, livmoderhalsrupturer, otillräcklig reparation av uterus eller störningar av blodkoagulationen ska tas i beaktande.

Karbetocin är endast avsett för engångsadministrering intravenöst eller intramuskulärt. Intravenös injektion måste administreras långsamt under en minut. Vid kvarstående uterin hypotoni eller atoni med åtföljande kraftig blödning, ska tilläggsbehandling med annat uterotonikum övervägas. Det finns inga data avseende ytterligare doser av karbetocin eller användning av karbetocin i samband med kvarstående uterin atoni efter oxytocinadministrering.

Djurstudier har visat att karbetocin har viss antidiuretisk aktivitet (vasopressinaktivitet: $<0,025$ IE/spruta) och därför kan inte risken för hyponatremi uteslutas, speciellt inte hos de patienter som erhåller stora volymer vätska intravenöst. Tidiga tecken på dåsighet, apati och huvudvärk ska uppmärksammas för att förhindra konvulsioner och koma.

Generellt ska karbetocin användas med försiktighet vid migrän, astma och kardiovaskulära sjukdomar eller vid andra tillstånd där snabb tillförsel av extracellulär vätska kan vara riskfyllt för ett redan överbelastat system. I dessa fall ska karbetocin endast administreras efter noggrant övervägande av fördelar och risker med behandlingen.

Inga data finns tillgängliga beträffande användning av karbetocin hos patienter med eklampsi. Patienter med eklampsi eller preeklampsi bör övervakas noggrant.

Inga särskilda studier har gjorts på patienter med graviditetsdiabetes.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under kliniska prövningar har karbetocin administrerats tillsammans med ett antal olika analgetika, spasmolytika och medel som används för epidural- eller spinalanestesi. Inga läkemedelsinteraktioner har identifierats. Specifika interaktionsstudier har inte utförts.

Eftersom karbetocin liknar oxytocin till strukturen, kan det inte uteslutas att interaktioner som förknippas med oxytocin också gäller för karbetocin.

Allvarlig hypertension har rapporterats då oxytocin gavs 3-4 timmar efter profylaktisk administrering av kärlsammandragande medel i kombination med sakralanestesi.

I kombination med ergotalkaloider, såsom metylergometrin, kan oxotocin och karbetocin förstärka den blodtryckshöjande effekten av dessa medel. Om oxotocin eller metylergometrin administreras efter karbetocin, kan det finnas en risk för kumulativ exponering.

Eftersom prostaglandiner ökar effekten av oxytocin, kan detta också förväntas ske med karbetocin. Prostaglandiner och karbetocin bör därför inte användas samtidigt. Om de administreras samtidigt ska patienten noggrant övervakas.

En del inhalationsanestetika, såsom halotan och cyklopropan, kan förstärka den hypotensiva effekten och försvaga effekten av karbetocin på uterus. Vid samtidig behandling med oxytocin har arytmier rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Karbetocin är kontraindicerat under graviditet och får inte användas för induktion av förlossning (se avsnitt 4.3).

Amning

Ingen signifikant påverkan på mjölkutsöndring har rapporterats under kliniska försök. Små mängder karbetocin har visat sig passera från plasma till bröstmjölk hos ammande kvinnor (se avsnitt 5.2). Den lilla mängd som överförs till kolostrum eller bröstmjölk efter en enda injektion av karbetocin, och som därefter tillförs det nyfödda barnet, bryts sannolikt ned av enzymer i spädbarnets tarm.

Inga amningsrestriktioner är nödvändiga efter karbetocinanvändning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som observerats för karbetocin under kliniska prövningar är av samma typ och frekvens som de biverkningar som observerats för oxytocin.

Intravenös administrering – sammanfattning av biverkningar*

Organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Anemi	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, tremor	Yrsel	
Hjärtat			Takykardi Bradykardi vilket kan leda till hjärtstopp Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning†
Blodkärl	Hypotension, vallningar		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bröstsmärta, dyspné	
Magtarmkanalen	Illamående, smärtor i buken	Metallsmak, kräkningar	
Hud och subkutan vävnad	Pruritus		

Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Frossa, smärta	
Immunsystemsjukdomar			Ingen känd frekvens: Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)

*Baserat på studier på kejsarsnitt

†Rapporterat för oxytocin (vars struktur är nära besläktad med karbetocin)

I kliniska försök har enstaka fall av svettning rapporterats.

*Intramuskulär administrering** – sammanfattning av biverkningar*

Organklass	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Anemi		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Tremor	
Hjärtat	Takykardi		Bradykardi† Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning†
Blodkärl	Hypotension	Vallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bröstsmärta	Dyspné	
Magtarmkanalen	Illamående, smärtor i buken, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar		Urinretention	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa, feber, smärta		
Immunsystemsjukdomar			Ingen känd frekvens: Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)

**Baserat på studier på vaginal förlossning

†Rapporterat för oxytocin (vars struktur är nära besläktad med karbetocin)

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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Överdoser av karbetocin kan leda till uterin hyperaktivitet, oavsett om överkänslighet mot detta läkemedel föreligger eller ej.

Överstimulering med starka eller långa, krampliknande sammandragningar utlösta av oxytocinöverdos, kan leda till ruptur av uterus eller blödning post partum.

Överdoser av oxytocin kan i allvarliga fall leda till hyponatremi och vattenintoxikation, speciellt vid samtidigt intag av en stor mängd vätska. Eftersom karbetocin är en analog till oxytocin, kan liknande händelser inte uteslutas.

Vid överdoser av karbetocin ska symptomatisk och stödjande behandling ges. När tecken eller symptom på överdoser uppstår ska syrgas ges till modern. I händelse av vattenintoxikation är det nödvändigt att begränsa vätskeintaget, stimulera diures, justera elektrolyttrubbningar och behandla konvulsioner som kan uppkomma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oxytocin och analoger ATC-kod: H01BB03

Verkningsmekanism

De farmakologiska och kliniska egenskaperna hos karbetocin är samma som hos en långverkande oxytocinagonist.

Liksom oxytocin binder karbetocin selektivt till oxytocinreceptorer i uterus glatta muskulatur och stimulerar rytmiska sammandragningar av uterus, genom att öka frekvensen av de existerande sammandragningarna och öka tonus hos uterismuskulaturen.

Karbetocin ökar frekvensen och styrkan hos spontana uteruskontraktioner post partum. Efter tillförel av karbetocin erhålls snabb effekt med uteruskontraktion inom två minuter.

En enstaka intravenös eller intramuskulär dos om 100 mikrogram karbetocin, administrerad efter barnets födelse, är tillräcklig för att bibehålla en adekvat uteruskontraktion som förebygger uterusatoni och svår blödning. Denna effekt är jämförbar med en oxytocin-infusion som pågår i flera timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av karbetocin vid förebyggande av postpartumblödning på grund av uterusatoni efter kejsarsnitt fastställdes i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind, dubbeldummy, parallellgrupstudie, som var utformad för att fastställa effekt och säkerhet av karbetocin jämfört med oxytocin 25 IE. 659 friska gravida kvinnor som genomgick planerat kejsarsnitt under epiduralanestesi fick antingen karbetocin 100 mikrogram/ml som en i.v.-bolusdos eller oxytocin 25 IE som en 8-timmars i.v.-infusion.

Analysresultaten av den primära ändpunkten, behov av ytterligare oxytocin, visade att ytterligare oxytocin krävdes hos 15 (5 %) av försökspersonerna som fick karbetocin 100 mikrogram i.v. jämfört med 32 (10 %) av försökspersonerna i oxytocin 25 IE-gruppen ($p = 0,031$).

Effekten av karbetocin vid förebyggande av postpartumblödning efter vaginal förlossning fastställdes i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind studie. Totalt randomiserades 29 645 försökspersoner till att få en intramuskulär engångsdos av antingen karbetocin 100 mikrogram eller oxytocin 10 IE. För den primära ändpunkten blodförlust om ≥ 500 ml eller användning av ytterligare uterotonika erhöles liknande

värden i båda behandlingsgrupperna (karbetocin: 2 135 försökspersoner, 14,47 %; oxytocin: 2 122 försökspersoner, 14,38 %; relativ risk [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 till 1,06), vilket visade icke-inferioritet av karbetocin jämfört med oxytocin med avseende på den primära ändpunkten.

Pediatrisk population

Under klinisk utveckling av karbetocin för förebyggande av postpartumblödning efter vaginal förlossning fick 151 flickor mellan 12 och 18 år karbetocin i rekommenderad dos om 100 µg och 162 fick oxytocin 10 IE. Effekt och säkerhet var jämförbara för de två behandlingsarmarna hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för karbetocin har undersökts hos friska kvinnliga försökspersoner. Karbetocin uppvisar bifasisk eliminering efter intravenös administrering, med linjär farmakokinetik i dosintervallet 400 till 800 mikrogram. Median terminal halveringstid för elimination är 33 minuter efter intravenös administrering och 55 minuter efter intramuskulär administrering. Efter intramuskulär administrering nås maximala koncentrationer efter 30 minuter och den genomsnittliga biotillgängligheten är 77 %. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid pseudo-jämvikt (V_z) är 22 liter. Renalt clearance av den oförändrade formen är låg; <1 % av den injicerade dosen utsöndras via njurarna i oförändrad form.

Efter intramuskulär administrering av 70 µg karbetocin hos 5 friska ammande mödrar var karbetocinkoncentrationen detekterbar i bröstmjölken. Genomsnittlig koncentration i mjölk var lägre än 20 pg/ml, vilket var ungefär 56 gånger lägre än i plasma efter 120 minuter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. En toxicitetsstudie på råttor avseende reproduktionseffekter, med daglig administrering av läkemedel från födsel till amningsdag 21, visade på minskad viktökning hos avkomman. Inga andra toxiska effekter observerades. Säkerhetsstudier avseende fertilitet eller embryotoxicitet är inte motiverade, med tanke på indikationen.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med karbetocin, på grund av att indikationen gäller för enstaka doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.
Efter att sprutan har öppnats ska lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara sprutorna i kartongen. Ljuskänsligt. Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (typ I glas) med kolvstopp och spetslock (elastomerisk gummi) men utan nål. Förpackningar om 5 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Carbetocin Aguetant ska endast användas för intravenös eller intramuskulär administrering.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning.

Endast klara lösningar som är fria från partiklar i oskadade behållare ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38879

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.11.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.06.2023