

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Karbetocin Alpha-Medical 100 mikrograma/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica s 1 ml otopine sadrži 100 mikrograma karbetocina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Bistra, bezbojna, sterilna otopina bez vidljivih čestica, pH vrijednosti $3,8 \pm 0,2$.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karbetocin Alpha-Medical koristi se za prevenciju postporođajnog krvarenja zbog atonije maternice.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Carški rez pod epiduralnom ili spinalnom anestezijom:

1 ml Karbetocina Alpha-Medical (koji sadrži 100 mikrograma karbetocina) primijeniti isključivo intravenskom injekcijom, pod odgovarajućim liječničkim nadzorom, u bolnici.

Vaginalni porođaj:

1 ml Karbetocina Alpha-Medical (koji sadrži 100 mikrograma karbetocina) primijeniti intravenskom ili intramuskularnom injekcijom pod odgovarajućim liječničkim nadzorom, u bolnici.

Način primjene

Intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Ovaj lijek treba primijeniti što je prije moguće nakon poroda djeteta, po mogućnosti prije izbacivanja posteljice.

Intravenska injekcija karbetocina mora se primijeniti sporo, tijekom 1 minute.

Karbetocin Alpha-Medical namijenjen je isključivo za jednokratnu primjenu u preporučenim dozama. Doza se ne smije povećavati niti ponavljati.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene karbetocina u djece mlađe od 12 godina.

Sigurnost i djelotvornost karbetocina u adolescenata nije još utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u djelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na karbetocin, oksitocin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u djelu 6.1.

Karbetocin Alpha-Medical ne smije se primjenjivati:

- tijekom trudnoće i prije rođenja djeteta tijekom poroda,
- za induciranje poroda,
- u bolesnica koje imaju jetrene ili bubrežne bolesti,
- u bolesnica s teškim kardiovaskularnim bolestima,
- u bolesnica s epilepsijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Karbetocin je namijenjen za primjenu u dobro opremljenim specijalističkim jedinicama za porode s iskusnim i kvalificiranim osobljem dostupnim u svakom trenutku.

Upotreba karbetocina u bilo kojem stadiju prije porođaja nije prikladna, **jer njegova uterotonička aktivnost traje nekoliko sati**, što je u izrazitoj suprotnosti s brzim smanjenjem uterotoničkih učinka oksitocina nakon prestanka infuzije.

U slučaju dugotrajnog vaginalnog krvarenja ili krvarenja iz maternice nakon primjene karbetocina potrebno je utvrditi uzrok krvarenja. Treba razmotriti uzroke poput zaostalih fragmenata posteljice, perinealnih, vaginalnih ili cervikalnih laceracija, neadekvatne reparacije maternice ili poremećaja u zgrušavanju krvi.

Karbetocin je namijenjen samo za jednokratnu primjenu, intravenskom ili intramuskularnom injekcijom. Intravenska injekcija mora se primijeniti sporo, tijekom 1 minute. U slučaju trajne hipotonije ili atonije maternice i posljedičnog teškog krvarenja, treba razmotriti dodatnu terapiju s drugim uterotonikom. Nema podataka o učincima liječenja ponovljenim dozama karbetocina, niti o dodatnom liječenju karbetocinom nakon liječenja trajne atonije maternice oksitocinom.

Studije na životinjama pokazale su da karbetocin posjeduje određeno antidiuretsko djelovanje (aktivnost vazopresina: <0,025 IU /bočici) te se stoga mogućnost hiponatrijemije ne može isključiti, osobito kod bolesnica koje dodatno primaju velike količine drugih intravenskih otopina. Treba prepoznati rane znakove kao što su omamljenost, bezvoljnost i glavobolje kako bi se spriječile konvulzije i koma.

Općenito, karbetocin se treba oprezno koristiti u slučajevima migrene, astme i kardiovaskularnih bolesti ili bilo kojeg drugog stanja u kojem brzi porast količine izvanstanične tekućine može dovesti u opasnost već opterećeni sustav. Odluku o primjeni karbetocina liječnik treba donijeti nakon pažljive procjene koristi u odnosu na moguće rizike liječenja ovim lijekom.

Nema podataka o primjeni karbetocina u pacijentica s eklampsijom. Pacijentice s eklampsijom i preeklampsijom treba pažljivo nadzirati.

Nisu provedena specifična ispitivanja za slučajeve gestacijskog dijabetes mellitusa.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom kliničkih ispitivanja, karbetocin se primjenjivao zajedno s nizom analgetika, spazmolitika i lijekova koji se koriste za epiduralnu ili spinalnu anesteziju, a interakcije s tim lijekovima nisu uočene.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija.

Budući da je karbetocin prema strukturi vrlo sličan oksitocinu, ne može se isključiti pojava interakcija povezanih s oksitocinom:

- zabilježena je teška hipertenzija kada je oksitocin davan 3 do 4 sata nakon profilaktičke primjene vazokonstriktora zajedno s kaudalnom anestezijom.

- tijekom kombinacije s ergot-alkaloidima poput metilergometrina, oksitocin i karbetocin mogu potencirati učinke ovih lijekova na povećanje krvnog tlaka. Ako se oksitocin ili metilergometrin primjenjuju nakon karbetocina, može postojati rizik od kumuliranja učinaka.
- budući da je otkriveno da prostaglandini potenciraju učinak oksitocina, očekuje se da se to može dogoditi i kod karbetocina. Zbog toga se ne preporučuje istodobna primjena prostaglandina i karbetocina. Ukoliko se primjenjuju istodobno, bolesnicu treba pažljivo nadzirati.
- neki inhalacijski anestetici, poput halotana i ciklopropana mogu smanjiti učinke karbetocina na uterus i pojačati njegove hipotenzivne učinke. Tijekom njihove istodobne primjene s oksitocinom prijavljene su aritmije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena karbetocina kontraindicirana je tijekom trudnoće te se ne smije primjenjivati za indukciju poroda (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježeni značajni učinci na laktaciju. Dokazano je da male količine karbetocina prelaze u mlijeko dojilja (vidjeti dio 5.2). Smatra se da se male količine, prenesene u kolostrum ili majčino mlijeko nakon jedne injekcije karbetocina, koje potom dijete proguta, razgrade enzimima u crijevima djeteta.

Nakon primjene karbetocina ne treba prekidati dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Nuspojave karbetocina prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja bile su iste vrste i učestalosti kao nuspojave prijavljene kod liječenja oksitocinom.

Intravenska primjena* - Tablični prikaz nuspojava

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često ≥ 1/10</i>	<i>Često ≥ 1/100 i < 1/10</i>	<i>Nepoznato (ne može se procjeniti iz dostupnih podataka)</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, tremor	vrtoglavica	
Srčani poremećaji			tahikardija, bradikardija***, aritmija***, ishemija miokarda***, produljenje QT intervala
Poremećaji krvnih žila	hipotenzija, crvenilo		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		bol u prsima, dispneja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	metalni okus u ustima, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež		

Poremećaji mišićnog i vezivnog tkiva		bol u leđima	
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	osjećaj topline	zimica, bol	

* temeljeno na studijama za carski rez

*** Prijavljeno s oksitocinom (strukturno usko povezan s karbetocinom)

U nekim kliničkim ispitivanjima prijavljeno je znojenje.

Intramuskularna primjena - Tablični prikaz nuspojava**

<i>Organski sustav</i>	<i>Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100</i>	<i>Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000</i>	<i>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, vrtogavica	tremor	
Srčani poremećaji	tahikardija		bradikardija***, artimija***, ishemija miokarda***, produljenje QT intervala
Poremećaji krvnih žila	hipotenzija,	crvenilo	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	bol u prsima	dispneja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	
Poremećaji mišićnog i vezivnog tkiva	bol u leđima, mišićna slabost		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Retencija urina	
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Zimica, vrućica, bol		

* temeljeno na studijama za vaginalni porod

*** prijavljeno s oksitocinom (strukturno usko povezan s karbetocinom)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži SE da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Neovisno o postojanju preosjetljivosti na karbetocin, predoziranje karbetocinom može uzrokovati hiperaktivnost maternice.

Hiperstimulacija s jakim (hipertoničnim) ili produljenim (tetaničkim) kontrakcijama koje su posljedica predoziranja oksitocinom može dovesti do rupture maternice ili postporodajnog krvarenja.

Predoziranje oksitocinom može dovesti do hiponatrijemije i intoksikacije vodom u teškim slučajevima, a osobito ako je povezano s istodobnim prekomjernim unosom tekućine. Kako je karbetocin analog oksitocina, mogućnost sličnog događaja ne može se isključiti.

Liječenje predoziranja karbetocinom sastoji se od simptomatske i suportivne terapije. Kada se pojave znakovi ili simptomi predoziranja, bolesnici treba dati kisik. U slučajevima intoksikacije vodom, potrebno je ograničiti unos tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hipofizni, hipotalamički hormoni i analozi, Oksitocin i analozi
ATC kod: H01BB03

Farmakološka i klinička svojstva karbetocina odgovaraju agonistima oksitocina dugog djelovanja.

Poput oksitocina, i karbetocin se selektivno veže na receptore oksitocina u glatkom mišiću maternice, potiče ritmičke kontrakcije maternice, povećava učestalost postojećih kontrakcija i podiže tonus muskulature maternice.

Karbetocin povećava učestalost i snagu kontrakcija postporođajne maternice.

Početak kontrakcije maternice nakon intravenske ili intramuskularne primjene karbetocina je brz i jače kontrakcije javljaju se već nakon 2 minute.

Jedna doza karbetocina od 100 mikrograma primjenjena intravenski ili intramuskularno neposredno nakon rođenja djeteta dovoljna je za održavanje odgovarajućih kontrakcija maternice koja sprječavaju atoniju i pretjerano krvarenje, te odgovara infuziji oksitocina u trajanju od nekoliko sati.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Učinkovitost karbetocina u sprječavanju postporođajnog krvarenja zbog atonije maternice nakon carskog reza ispitivana je u randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom, dvostruko placebo kontroliranom ispitivanju paralelnih skupina dizajniranom da uspoređi djelotvornost i sigurnost karbetocina s oksitocinom (25 IU). 659 zdravih trudnica koje su podvrgnute elektivnom carskom rezu pod epiduralnom anestezijom primale je ili karbetocin 100 mikrograma/ml kao IV bolus ili oksitocin 25 IU kao osmosatnu IV infuziju.

Rezultati analize primarnog ishoda (potrebe za dodatnom intervencijom oksitocinom) pokazali su da je dodatna intervencija oksitocinom bila potrebna kod 15 ispitanica (5%) koje su primale 100 mikrograma karbetocina IV u usporedbi s 32 ispitanice (10%) koje su primale 25 IU oksitocina ($p = 0,031$).

Djelotvornost karbetocina u prevenciji postporođajnog krvarenja nakon vaginalnog poroda utvrđena je u randomiziranom, kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju. Ukupno je bilo uključeno 29 645 ispitanica koje su nasumično primile jednu intramuskularnu dozu karbetocina od 100 mikrograma ili oksitocina od 10 IU. Za primarni ishod (gubitak krvi ≥ 500 ml ili potreba uporabe dodatnih uterotonika) u obje skupine uočeni su usporedivi udjeli (za karbetocin: 2 135 ispitanica odnosno 14,47%, a za oksitocin 2 122 ispitanica odnosno 14,38%; relativni rizik [RR] 1,01; 95% CI: 0,95 do 1,06). Ovi rezultati dokazuju ne-inferiornost karbetocina u usporedbi s oksitocinom s obzirom na primarni ishod.

Pedijatrijska populacija

Tijekom kliničkog razvoja karbetocina za prevenciju postporođajnog krvarenja nakon vaginalnog poroda u kliničko ispitivanje uključena je 151 ispitanica u dobi između 12 i 18 godina koje su liječene karbetocinom u preporučenoj dozi od 100 mikrograma i 162 ispitanice liječene oksitocinom u dozi od 10 IU. Djelotvornost i sigurnost liječenja pokazale su se usporedivima u ove dvije skupine bolesnica.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika karbetocina ispitana je na zdravim ženama. Karbetocin pokazuje bifaznu eliminaciju nakon intravenske primjene s linearnom farmakokinetikom u rasponu doza od 400 do 800 mikrograma. Medijan terminalnog poluvremena eliminacije je 33 minute nakon intravenske primjene i 55 minuta nakon intramuskularne primjene.

Nakon intramuskularne primjene, vršne koncentracije dosežu se nakon 30 minuta, a srednja bioraspoloživost iznosi 77%. Srednji volumen raspodjele u pseudo-ravnoteži (V_z) je 22 L. Bubrežni klirens u nepromijenjenom obliku je nizak, <1% injektirane doze izlučuje se nepromijenjeno preko bubrega.

Nakon intramuskularne primjene 70 mikrograma karbetocina kod 5 zdravih dojilja, koncentracije karbetocina pronađene su u uzorcima mlijeka. Srednje vršne koncentracije u mlijeku bile su ispod 20 pg/mL, što je bilo približno 56 puta niže nego u plazmi u 120. min.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i lokalne tolerancije. Ispitivanje reproduktivne toksičnosti na štakorima uz svakodnevno davanje lijeka od poroda do 21. dana dojenja, pokazao je smanjenje povećanja tjelesne težine potomstva. Nisu primijećeni drugi toksični efekti. Indikacija nije opravdavala studije plodnosti i embriotoksičnosti kao ni studije kancerogenosti zbog jednokratne primjene lijeka i zbog indikacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje PH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine za ispravno skladišten lijek.

Na temperaturi 8°C - 25°C lijek se može čuvati najduže 3 mjeseca.
Na višim temperaturama (25°C - 40°C) najduže vrijeme čuvanja je 3 dana.

Nakon prvog otvaranja, otopina se mora upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku na temperaturi 2°C - 8°C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvajte u vanjskom pakiranju (kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (staklo vrste I) od 2 ml, zatvorena sivim čepom od bromobutilne gume i aluminijskom „flip off“ kapicom s plastičnim poklopcem.

Četiri bočice s 1 ml otopine, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Karbetocin Alpha-Medical namijenjen je za intravensku ili intramuskularnu primjenu. Smiju se koristiti samo bistro, prozirne otopine bez vidljivih čestica. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-387614150

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. kolovoz 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-