

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Syntocinon 5 IU/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 5 IU oksitocina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedan ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 0.195 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Sterilna, bezbojna prozirna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Prije porođaja

- Izazivanje porođaja zbog medicinskih razloga, npr. u slučaju prenošenja, preranog prsnuća vodenjaka, hipertenzije izazvane trudnoćom (preeklampsija).
- Pojačavanje trudova u pojedinim slučajevima inercije maternice.
- Primjena Syntocinona može biti indicirana u ranoj trudnoći kao pomoćno liječenje kod nepotpunog, neizbježnog ili neuspjelog pobačaja.

##### Poslije porođaja

- Tijekom carskog reza, nakon porođaja djeteta.
- Prevencija i liječenje postporođajne atonije maternice i krvarenja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Opća ciljana populacija*

##### *Izazivanje ili pojačavanje trudova*

Syntocinon je potrebno primjenjivati intravenskom infuzijom kap po kap ili još bolje pomoću infuzijske pumpe promjenljive brzine. Pri primjeni infuzije kap po kap preporuča se 5 IU Syntocinona dodati u 500 ml fiziološke otopine elektrolita (kao što je 0,9% natrijev klorid). U bolesnica u kojih se mora izbjegavati infuzija natrijevog klorida, za razrjeđenje se može koristiti 50 mg/ml otopina glukoze (vidjeti dio 4.4.). Kako bi se osiguralo ravnomjerno miješanje, bocu ili vrećicu treba prije uporabe nekoliko puta preokrenuti.

Početna brzina infuzije mora biti između 1 do 4 mili IU/min (2 do 8 kapi/min). Brzina se može postepeno povećavati u razmacima ne kraćim od 20 minuta i količinama pri svakom povećanju koje ne smiju prelaziti 1–2 mili IU/min dok se ne postignu kontrakcije slične normalnim trudovima. U trudnoći

blizu termina to se obično postiže infuzijom manjom od 10 mili IU/min (20 kapi/min), a najveća preporučena brzina je 20 mili IU/min (40 kapi/min). U iznimnim slučajevima kada je potrebno davati više doze, kao što se može desiti pri unutaruterinnoj smrti ploda ili za indukciju poroda u ranoj trudnoći kad je maternica manje osjetljiva na oksitocin, preporučuje se primijeniti koncentriraniju otopinu Syntocinona, npr. 10 IU u 500 ml.

Pri korištenju motorne infuzijske pumpe kojom se daju manji volumeni nego pri primjeni infuzije kap po kap, koncentracije koje se mogu primijeniti za infuziju unutar preporučenog raspona doza je potrebno izračunati u skladu s tehničkim značajkama pumpe.

Učestalost, jačina i trajanje kontrakcija kao i otkucaji srca ploda moraju se pažljivo pratiti tijekom trajanja infuzije. Kad se postigne zadovoljavajuća razina aktivnosti maternice, brzina infuzije se često može smanjiti. Infuziju treba odmah prekinuti u slučaju hiperaktivnosti maternice i/ili patnje ploda.

Ako su u žena koje su u terminu ili blizu termina ne postignu pravilne kontrakcije nakon infuzije u ukupnoj količini od 5 IU, preporučuje se prekinuti postupak poticanja trudova; postupak se može ponoviti sljedeći dan, počevši opet brzinom od 1 do 4 mili IU/min.

#### *Nepotpuni, neizbježni ili neuspjeli pobačaj*

5 IU primijenjenih intravenskom infuzijom (5 IU razrijeđeno u fiziološkoj otopini elektrolita i primijenjeno kao intravenska infuzija kap po kap ili po mogućnosti, pomoću infuzijske pumpe promjenljive brzine tijekom 5 minuta) ili 5 IU do 10 IU primijenjeno intramuskularno, a nakon toga po potrebi davati intravensku infuziju brzinom od 20 do 40 mili IU/min.

#### *Carski rez*

5 IU primijenjenih intravenskom infuzijom (5 IU razrijeđeno u fiziološkoj otopini elektrolita i primijenjeno kao intravenska infuzija kap po kap ili po mogućnosti, pomoću infuzijske pumpe promjenljive brzine tijekom 5 minuta) odmah nakon rođenja djeteta.

#### *Prevenција poslijeporodajnog krvarenja*

Uobičajena doza je 5 IU intravenskom infuzijom (5 IU razrijeđeno u fiziološkoj otopini elektrolita i primijenjeno kao intravenska infuzija kap po kap ili po mogućnosti pomoću infuzijske pumpe promjenljive brzine tijekom 5 minuta) ili 5 IU do 10 IU intramuskularno nakon oslobađanja posteljice.

U žena u kojih je Syntocinon primijenjen za indukciju ili pojačavanje trudova, infuziju je potrebno nastaviti uz povećanu brzinu tijekom trećeg razdoblja porođaja i tijekom sljedećih nekoliko sati.

#### *Liječenje poslijeporodajnog krvarenja*

5 IU primijenjenih intravenskom infuzijom (5 IU razrijeđeno u fiziološkoj otopini elektrolita i primijenjeno kao intravenska infuzija kap po kap ili po mogućnosti pomoću infuzijske pumpe promjenljive brzine tijekom 5 minuta) ili 5 IU do 10 IU intramuskularno, a u teškim slučajevima nastaviti s intravenskom infuzijskom otopinom koja sadrži 5 IU do 20 IU oksitocina u 500 ml otopine elektrolita brzinom potrebnom za kontrolu atonije maternice.

#### ***Posebne populacije***

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre.

##### *Pedijatrijski bolesnici*

Nisu provedena ispitivanja u pedijatrijskih bolesnica.

##### *Gerijatrijski bolesnici*

Nisu provedena ispitivanja u starijih bolesnica (u dobi od 65 godina i starijih).

### 4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipertonične kontrakcije maternice, patnja ploda kad porod nije neminovan.

Svako stanje u kojem zbog ploda ili majke treba izbjegavati spontane trudove i/ili je vaginalni porođaj kontraindiciran npr.:

- značajna disproporcija zdjelice i glave djeteta,
- nepravilan položaj ploda,
- placenta previja i vasa previja,
- abrupcija placente,
- torzija ili prolaps pupčane vrpce,
- prerastegnutost ili smanjena otpornost maternice s rizikom za puknuće kao kod višestruke trudnoće,
- polihidramniona,
- višerorotkinja s velikim brojem porođaja,
- prisutnost ožiljka nakon većeg operativnog zahvata na maternici, uključujući klasični carski rez.

Syntocinon se ne smije primjenjivati unutar 6 sati nakon davanja vaginalnih prostangladina (vidjeti dio 4.5.).

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Indukcija porođaja

Indukciju porođaja pomoću oksitocina potrebno pokušati samo iz strogo medicinski opravdanih razloga, a ne zbog udobnosti. Primjenjivati se može samo u bolničkim uvjetima uz stručni medicinski nadzor.

Syntocinon se ne smije primjenjivati tijekom produljenog perioda u bolesnica s oksitocin-rezistentnom inercijom maternice, teškom preeklampsičkom toksemijom ili teškim kardiovaskularnim oboljenjima.

Syntocinon se ne smije davati kao intravenska bolus injekcija jer može izazvati akutnu kratkotrajnu hipotenziju praćenu crvenilom uz osjećaj vrućine i refleksnom tahikardijom.

#### Kardiovaskularni poremećaji

Syntocinon se mora oprezno primjenjivati u bolesnica s predispozicijom za ishemiju miokarda zbog postojeće kardiovaskularne bolesti (kao što je hipertrofijska kardiomiopatija, valvularna bolest srca i/ili ishemijska bolest srca uključujući vazospazam koronarne arterije), da bi se izbjegle značajne promjene krvnog tlaka i srčane frekvencije.

#### QT sindrom

Syntocinon se mora oprezno primjenjivati u bolesnica s poznatim 'sindromom dugog QT intervala' ili povezanim simptomima te u bolesnica koje uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.5.).

Pri primjeni Syntocinona za izazivanje i pojačavanje trudova:

- mora se primjenjivati samo kao intravenska infuzija, nikada potkožno, intramuskularno ili intravenskom bolus injekcijom.
- **Fetalni distres i fetalna smrt:** primjena oksitocina u prekomjernim dozama izaziva prekomjernu stimulaciju maternice koja može uzrokovati fetalni distres, asfiksiju i smrt, ili može dovesti do hipertoniciteta, tetaničkih kontrakcija ili ruptur maternice. Osobito je važno pomno pratiti otkucaje srca ploda i motilitet maternice (frekvenciju, jačinu i trajanje kontrakcija) kako bi se doza prilagodila individualnom odgovoru.
- Naročita pažnja je potrebna kod graničnog nesrazmjera zdjelice i glave djeteta, sekundarne inercije maternice, trudnoćom uzrokovane hipertenzije blagog ili umjerenog stupnja ili srčane

bolesti te u bolesnica iznad 35 godina starosti kao i u bolesnica sa carskim rezom donjeg segmenta maternice u povijesti bolesti.

- **Diseminirana intravaskularna koagulacija:** u rijetkim okolnostima, farmakološka indukcija trudova primjenom uterotoničkih lijekova uključujući oksitocin povećava rizik poslije porođajne diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Taj rizik je povezan sa samom farmakološkom indukcijom, a ne s pojedinim lijekom. Rizik je veći ako žena ima dodatni čimbenik rizika za DIK kao što je dob od 35 godina i više, komplikacije tijekom trudnoće i gestacijska dob veća od 40 tjedana. U tih žena oksitocin ili neki drug sličan lijek potrebno je primijeniti s pažnjom, a liječnik treba paziti na znakove DIK-a.

#### Unutarmaternalna smrt

U slučaju unutarmaternalne smrti ploda i/ili onečišćenja plodne vode mekonijem mora se izbjegavati snažna aktivnost maternice jer može doći do embolije plodnom vodom.

#### Trovanje vodom

Obzirom da oksitocin djeluje slabo antidiuretski, produljena intravenska primjena oksitocina u visokim dozama zajedno s velikim volumenom tekućine (kao što je slučaj pri liječenju neizbježnih ili neuspjelih pobačaja ili poslijeporođajnog krvarenja) može izazvati trovanje vodom povezano s hiponatrijemijom. Kombinirani antidiuretski učinak oksitocina i intravenske primjene tekućine može izazvati opterećenje tekućinom te dovesti do hemodinamskog oblika plućnog edema bez hiponatrijemije.

Da bi se izbjegle ove rijetke komplikacije, potrebne su slijedeće mjere opreza kad god se primjenjuju visoke doze oksitocina dulje vrijeme: potrebno je primjenjivati otopine koje sadržavaju elektrolite (ne dekstrozu), volumen tekućine koja se unosi treba biti što manji tako da se primjeni viša koncentracija oksitocina nego što je preporučena za indukciju ili pojačavanje trudova u terminu, unos tekućine na usta mora biti ograničen, treba pomno pratiti ravnotežu tekućine uz mjerenje koncentracije elektrolita u serumu ako se posumnja na poremećaj ravnoteže elektrolita.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog moguće retencije vodom i mogućeg nakupljanja oksitocina (vidjeti dio 5.1.).

Anafilaksija kod žena s alergijom na lateks

Postoje izvješća o anafilaksiji nakon primjene oksitocina kod žena s poznatom alergijom na lateks. Zbog postojeće strukturalne homologije između oksitocina i lateksa, alergija/intolerancija na lateks može predstavljati važan predisponirajući čimbenik rizika za razvoj anafilaksije nakon primjene oksitocina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Interakcije lijekova kod kojih se istodobna primjena ne preporučuje

##### *Prostaglandini i njihovi analozi*

Prostaglandini mogu pojačati stimulirajući učinak oksitocina na maternicu i obrnuto; stoga istodobna primjena zahtijeva vrlo pažljivo promatranje (vidjeti dio 4.3.). Syntocinon se ne smije primjenjivati unutar 6 sati nakon davanja vaginalnih prostaglandina.

##### *Lijekovi koji produljuju QT interval*

Oksitocin se mora smatrati potencijalno aritmogenim, osobito u bolesnica s drugim čimbenicima rizika za torsades de pointes kao što su lijekovi koji produljuju QT interval ili u bolesnica sa sindromom dugog QT sindroma u anamnezi (vidjeti dio 4.4.).

#### Interakcije koje treba uzeti u obzir

##### *Inhalacijski anestetici*

Inhalacijski anestetici (npr. halotan, ciklopropan, sevofluran i desfluran) imaju relaksirajući učinak na maternicu te dovode do primjetne inhibicije tonusa maternice pa tako mogu smanjiti i uterotoničko djelovanje oksitocina.

#### *Vazokonstriktori/simpatomimetici*

Oksitocin može povećati vazopresorski učinak vazokonstriktora i simpatomimetika, čak i onih sadržanih u lokalnim anestheticima.

#### *Kaudalni anestetici*

Kada se oksitocin primjenjuje tijekom ili nakon kaudalne anestezije, može pojačati hipertenzivni učinak simpatomimetičkih vazokonstriktora.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja teratogenosti i reprodukcijaska ispitivanja oksitocina u životinja (vidjeti dio 5.3.). Obzirom na veliko iskustvo s ovim lijekom i obzirom na njegovu kemijsku strukturu i farmakološka svojstva, ne očekuje se da predstavlja rizik za abnormalnosti ploda kad se primjenjuje kao što je indicirano.

#### Dojenje

Oksitocin se može naći u malim količinama u majčinom mlijeku. Ne očekuje se da će imati štetan utjecaj na novorođenče jer prelazi u probavni sustav gdje podliježe brzom inaktivaciji.

#### Plodnost

Nije primjenjivo za Syntocinon zbog prirode indikacija.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Syntocinon može inducirati porođaj, zato je potreban oprez pri vožnji ili upravljanju strojevima. Žene s kontrakcijama maternice ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Pri primjeni oksitocina u intravenskoj infuziji za indukciju ili pojačavanje trudova, primjena u povećanim dozama može izazvati prekomjernu stimulaciju maternice koja može uzrokovati fetalni distres, asfiksiju i smrt ili može dovesti do hipertoniciteta, tetaničkih kontrakcija ili ruptur maternice.

Brza intravenska bolus injekcija oksitocina u dozama većim od nekoliko IU može izazvati akutnu kratkotrajnu hipotenziju praćenu crvenilom uz osjećaj vrućine i refleksnom tahikardijom (vidjeti dio 4.4.).

Te brze hemodinamičke promjene mogu rezultirati ishemijskom miokarda, osobito u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolešću. Brza intravenska bolus injekcija oksitocina u dozama koje iznose nekoliko IU može dovesti i do produljenja QT intervala.

U rijetkim okolnostima (npr. stopa incidencije < 0,0006) farmakološka indukcija trudova primjenom uterotoničkih lijekova uključujući oksitocin, povećava rizik poslijeporođajne diseminirane intravaskularne koagulacije (vidjeti dio 4.4.).

#### Intoksikacija vodom

Intoksikacija vodom povezana s hiponatrijemijom majke i novorođenčeta zabilježena je u slučajevima kada su primjenjivane visoke doze oksitocina zajedno s velikim količinama tekućine bez elektrolita tijekom produljenog vremenskog perioda (vidjeti dio 4.4.).

Zajednički antidiuretski učinak oksitocina i intravenski primijenjene tekućine može izazvati opterećenje tekućinom te dovesti do hemodinamskog oblika plućnog edema bez hiponatremije (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeće su nuspojave zabilježene bez obzira na način primjene:

Nuspojave (Tablica 1 i 2) su poredane prema učestalosti, prema sljedećim smjernicama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave navedene u tablici u nastavku temelje se na rezultatima kliničkih ispitivanja, kao i na izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave izvedene iz iskustva nakon stavljanja Syntocinona u promet preuzete su iz spontanijh prijava slučajeva i slučajeva opisanih u literaturi. Budući da su te nuspojave zabilježene spontano u populaciji neutvrđene veličine, nije moguće dati pouzdanu procjenu njihove učestalosti, koja se stoga klasificira kao nepoznata. Nuspojave u tablici u nastavku prikazane su u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Nuspojave u majke**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija povezana s dispnejom i hipotenzijom; Anafilaktički/anafilaktoidni šokom	
Poremećaji metabolizma i prehrane				Trovanje vodom, Maternalna hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			
Srčani poremećaji	Tahikardija, Bradikardija	Aritmija		Ishemija miokarda, Produljenje QTc intervala
Krvožilni poremećaji				Hipotenzija, hemoragija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Akutni plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, Povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnih tkiva			Osip	Angioedem
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				Hipertoničnost maternice, Tetaničke kontrakcije, Ruptura maternice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Crvenilo uz osjećaj vrućine

**Tablica 2 Nuspojave u ploda/novorodenčeta**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Neonatalna hiponatrijemija
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>	Fetalni distres, asfiksija i smrt

#### 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 na: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi i posljedice predoziranja navedeni su u dijelovima 4.4. i 4.8. Također su zabilježene abrupcija placente i/ili embolija plodnom vodom kao rezultat prekomjerne stimulacije maternice.

#### Liječenje

Kada se pojave simptomi i znakovi predoziranja tijekom kontinuirane intravenske primjene Syntocinona, infuziju se mora odmah prekinuti i majci dati kisik. U slučaju trovanja vodom, ključno je ograničiti unos tekućine, potaknuti diurezu, korigirati disbalans elektrolita te kontrolirati moguće konvulzije.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Hipofizni, hipotalamički hormoni i analozi, Oksitocin i analozi; ATK oznaka: H01BB02.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamika

Oksitocin je ciklički nonapeptid koji se proizvodi kemijskom sintezom. Takav sintetički oblik istovjetan je prirodnom hormonu koji se pohranjuje u stražnjem režnju hipofize i u odgovoru na dojenje otpušta u sistemsku cirkulaciju.

Oksitocin općenito stimulira glatko mišićno tkivo maternice, a pojačano pred kraj trudnoće, tijekom porođaja te neposredno nakon porođaja. U to vrijeme, povećan je broj oksitocinskih receptora u miometriju.

Oksitocinski receptori su G-protein-vezani receptori. Aktivacija receptora oksitocinom potiče oslobađanje kalcija iz unutarstaničnih zaliha i tako dovodi do kontrakcije miometrija. Oksitocin potiče ritmičke kontrakcije u gornjem segmentu maternice, slične po učestalosti, jačini i trajanju onima koje se mogu uočiti tijekom poroda. Budući da je sintetski, oksitocin u Syntocinonu ne sadrži vazopresin, ali čak i u svom čistom obliku oksitocin ima slab intrinzičan vazopresinu sličan antidiuretički učinak.

Na temelju ispitivanja *in vitro*, zabilježeno je da produljena izloženost oksitocinu izaziva desenzitizaciju oksitocinskih receptora uslijed smanjene izraženosti veznih mjesta oksitocina, destabilizacije mRNA-a oksitocinskih receptora i internalizacije oksitocinskih receptora.

#### Razine u plazmi i početak/trajanje učinka

#### Intravenska infuzija

Kada se Syntocinon daje u kontinuiranoj intravenskoj infuziji u dozama prikladnim za indukciju ili pojačavanje trudova, odgovor maternice pojavljuje se postupno i najčešće dostiže stanje dinamičke ravnoteže unutar 20 do 40 minuta. Odgovarajuće koncentracije oksitocina u plazmi mogu se usporediti s onima izmjerenim tijekom spontanijih trudova prvog porođajnog doba. Nakon prestanka infuzije ili

nakon značajnog smanjenja brzine infuzije, npr. kao što je u slučaju prekomjerne stimulacije, aktivnost maternice brzo pada ali se može nastaviti primjenom odgovarajuće niske doze.

#### *Intravenska injekcija i intramuskularna injekcija*

Kada se daje u intravenskoj ili intramuskularnoj injekciji za prevenciju ili liječenje poslijeporođajnog krvarenja, Syntocinon djeluje brzo uz latentni period kraći od 1 minute pri intravenskoj injekciji, te 2 do 4 minute pri intramuskularnoj injekciji. Djelovanje oksitocina traje od 30 do 60 minuta nakon intramuskularne primjene i moguće kraće nakon intravenske injekcije.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Oksitocin se brzo apsorbira sa intramuskularnog mjesta. Razina oksitocina u plazmi izmjerena nakon intravenske infuzije u dozi od 4 mili IU/min u trudnica u terminu bila je 2 do 5 mikro IU/ml.

### Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže izmjeren u 6 zdravih muškaraca nakon primjene intravenske injekcije iznosio je 12,2 litara ili 0,17 l/kg. Vežanje oksitocina za proteine plazme je zanemarivo. Oksitocin prolazi kroz posteljicu u oba smjera. U malim količinama može se naći i u majčinom mlijeku.

### Biotransformacija

Oksitocinaza je glikoproteinska aminopeptidaza, koja nastaje tijekom trudnoće i pojavljuje u plazmi. Ima sposobnost razgradnje oksitocina. Proizvode je i majka i fetus. Jetra i bubrezi imaju veliku ulogu u metabolizmu i eliminaciji oksitocina iz plazme. Stoga, jetra, bubrezi i sistemski krvotok tako doprinose biotransformaciji oksitocina.

### Eliminacija

Poluvrijeme oksitocina u plazmi iznosi od 3 do 20 minuta. Metaboliti se izlučuju u urin dok se manje od 1% oksitocina izlučuje u urin u nepromijenjenom stanju. Brzina metaboličkog klirensa u trudnica je 20 ml/kg/min.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega. No, uzimajući u obzir izlučivanje oksitocina i njegovo smanjeno izlučivanje u urin zahvaljujući antidiuretičkim svojstvima, moguće nakupljanje oksitocina može imati za posljedicu produljeno djelovanje oksitocina (vidjeti dio 4.4.).

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre. Promjena farmakokinetike u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre nije vjerojatna budući da metaboliziranje enzima, oksitocinaze, nije ograničeno samo na jetru te su vrijednosti oksitocinaze u posteljici tijekom trudnoće značajno povišene. Stoga, biotransformacija oksitocina u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre ne može dovesti do znatnih promjena u metaboličkom klirensu oksitocina (vidjeti dio 4.4.).

### Klinička ispitivanja

Sprej za nos Syntocinon je etablirani proizvod. Nisu dostupna novija klinička ispitivanja.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Sigurnosna farmakologija

U jednoj nekliničkoj studiji pri primjeni oksitocina u terapijskim dozama (0,75 -3 IU) u kunića, zabilježena je značajna prolongacija QT intervala i bradikardija. Iako su zabilježene promjene bile kratkotrajne i nisu bile ovisne o dozi, potreban je oprez pri primjeni oksitocina u bolesnica s rizičnim faktorima za prolongaciju QT intervala.

Neklinički podaci dobiveni uobičajenim ispitivanjima jednokratne doze akutne toksičnosti, genotoksičnosti i mutagenosti nisu otkrili posebne opasnosti oksitocina za ljude.

#### Akutna toksičnost

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze provedena su u štakora i miševa nakon peroralne, supkutane i intravenske primjene. Akutna oralna (i supkutana) toksičnost bila je 20,5 mg/kg tjelesne težine u štakora i premašila je 514 mg/kg tjelesne težine u miševa. LD50 nakon i.v. primjene iznosila je 2,3 mg/kg u štakora i 5,8 mg/kg u miševa. S obzirom da intravenska letalna doza u glodavaca premašuje uobičajenu parenteralnu dozu u ljudi za više od 1000x, isto nema značaj za kliničku primjenu.

#### Mutagenost

Zabilježeno je *in vitro* ispitivanju genotoksičnosti i mutagenosti oksitocina. Testovi su bili negativni za kromosomske aberacija i dvojni promjenu kromatida u kulturi perifernih ljudskih limfocita. Nisu zabilježene značajne promjene mitotičkog indeksa. Oksitocin ne posjeduje genotoksična svojstva. Genotoksični potencijal oksitocina nije ispitivan *in vivo*.

#### Kancerogenost, teratogenost i reproduktivna toksičnost

Liječenje štakorica u ranoj trudnoći oksitocinom dozama koje premašuju maksimalne preporučene doze u ljudi, uzrokovalo je gubitak fetusa u jednom ispitivanju. Nisu dostupna standardna ispitivanja teratogenosti, reproduktivne toksičnosti i kancerogenosti s oksitocinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat  
natrijev klorid  
acetatna kiselina, ledena  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

Nakon prvog otvaranja: Mora se odmah upotrijebiti.

Nakon razrjeđivanja: Kemijska i fizikalna stabilnost nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida, 5 %-tnom otopinom glukoze i Ringerovom otopinom dokazana je za 24 sata na temperaturi od 15°C do 25°C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako postupak otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna, staklena ampula (vrst I).

Veličina pakiranja: 10 staklenih ampula s 1 ml otopine (5 IU/ml) u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

Syntocinon je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim tekućinama: natrijev klorid 0,9 %, glukoza 5 %, Ringerova otopina.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CD Pharmaceuticals AB  
Ulls väg 29A  
75651 Uppsala  
Švedska  
quality-pv@cdpharmagroup.one

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

HR-H-207633940

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05.06.1994.  
Datum posljednje obnove: 11.05.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

1. travnja 2026.