

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Syntocinon 40 IU/ml sprej za nos, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml spreja za nos, otopine sadrži 40 IU sintetičkog oksitocina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži 0,20 mg propilparahidroksibenzoata (E 216) i 0,40 mg metilparahidroksibenzoata (E 218).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina.

Bezbojna prozirna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Poticanje izlučivanja majčinog mlijeka u bolesnica koje imaju problema s dojenjem ili izdajanjem.
- Prevencija i liječenje začepjenja dojki majčinim mlijekom, prevencija mastitisa.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Opća ciljana populacija

Uobičajena doza je jedna aktivacija spreja (izmjerena doza od 4 IU oksitocina) primijenjena u jednu nosnicu 2 do 5 minuta prije početka dojenja dojenčeta ili izdajanja.

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.

Stariji bolesnici

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

Način primjene

Nakon skidanja zaštitne kapice sprej se u uspravnom položaju prsloni uz nosnicu i pritisne se potiskivač spreja. Bolesnica mora biti u sjedećem položaju i u trenutku aktivacije spreja mora nježno udahnuti kroz nos.

Prije prve uporabe spreja pumpicu je potrebno pripremiti na način da se više puta pritisne potiskivač spreja, sve dok ne dođe do raspršivanja otopine.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća
- Kako je odgovor maternice na nazalnu primjenu oksitocina varijabilan, Syntocinon sprej za nos ne smije se primjenjivati tijekom poroda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Obzirom da oksitocin posjeduje slabi antidiuretski učinak, produljena primjena oksitocina u prekomjernim dozama zajedno s velikim volumenom tekućine može izazvati trovanje vodom povezano s hiponatrijemijom (vidjeti dio 4.9.).

Parenteralno primijenjen oksitocin bio je povezan sa anafilaktičkom/anafilaktoidnom reakcijom kao i s angioedemom (vidjeti dio 4.3.).

Syntocinon sprej za nos sadrži pomoćne tvari propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat. Propilparahidroksibenzoat i metilparahidroksibenzoat mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i, iznimno, bronhospazam.

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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dolje opisane interakcije zabilježene su pri primjeni lijeka Syntocinon 5 IU/ml otopina za injekciju/infuziju.

Interakcije koje je potrebno uzeti u obzir:

Prostaglandini i njihovi analozi

Prostaglandini i njihovi analozi pospješuju stezanje miometrija pa tako oksitocin može pojačati djelovanje prostaglandina i analoga na maternicu i obrnuto.

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.

Njihova istodobna primjena s oksitocinom može prouzročiti srčane poremećaje.

Vazokonstriktori/simpatomimetici

Pri istodobnoj primjeni simpatomimetika/ vazokonstriktora s oksitocinom očekuje se aditivni sinergistički učinak.

Oksitocin može pojačati hipertenzivni učinak vazokonstriktora i simpatomimetika i onih u kombinaciji s lokalnim anestetima.

Kaudalni anestetici

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena spreja Syntocinon spreja za nos kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.). Prilikom primjene tijekom trudnoće može doći do kontrakcija maternice i dovesti do pobačaja (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Oksitocin je indiciran za poticanje izlučivanja majčinog mlijeka. Oksitocin se može naći u malim količinama u majčinom mlijeku. Međutim, ne očekuje se da će izazvati štetne učinke na novorođenče jer prelazi u probavni sustav gdje podliježe brzom inaktivaciji.

Plodnost

Nema podataka o djelovanju oksitocina na reproduktivnu sposobnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Zbog svog uterotoničkog učinka, Syntocinon sprej za nos može izazvati bolne kontrakcije maternice, slične onima koje se pojavljuju pri dojenju.

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Nuspojave (Tablica 1) su poredane prema učestalosti, prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave prikazane 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 Syntocinon spreja za nos 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 kategorije organskih sustava nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Nelagoda u nosu
Poremećaji		Mučnina	

probavnog sustava			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Abnormalne kontrakcije maternice		

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije zabilježeno akutno predoziranje Syntocinon sprejem za nos. Ako do toga i dođe, ne očekuju se štetni učinci jer će prekomjerna količina spreja za nos prijeći u probavni sustav gdje podliježe brzom inaktivaciji.

U jedne bolesnice je prekomjerna upotreba spreja zajedno s velikim količinama intravenski primijenjene tekućine bila povezana s pojavom teškog trovanja vodom.

Liječenje

U slučaju trovanja vodom, ključno je ograničiti unos tekućine, potaknuti diurezu, korigirati disbalans elektrolita te primijeniti simptomatsko liječenje.

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.

Osim što izaziva ritmičko stezanje maternice, oksitocin steže i mioepitelne stanice koje okružuju mliječne alveole. Time izaziva otpuštanje mlijeka i olakšava dojenje ili izdavanje mlijeka iz dojke pumpicom.

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 djelovanja

Oksitocin se brzo i dovoljno dobro apsorbira iz sluznice nosa tako da počinje djelovati na dojke za manje od 5 minuta.

U slučaju da bolesnica proguta preveliku količinu raspršene otopine iz spreja, oksitocin se brzo inaktivira u probavnom sustavu uz pomoć proteolitičkih enzima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oksitocin se brzo i dostatno apsorbira iz nazalne mukoze.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže izmjeren u 6 zdravih muškaraca nakon primjene intravenske injekcije iznosio je 12,2 l 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 se u plazmi. Ima sposobnost razgradnje oksitocina. Proizvode je i majka i fetus. Pojavljuje se i u plazmi. 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 urinu zahvaljujući antidiuretičkim svojstvima, moguće nakupljanje oksitocina može imati za posljedicu produljeno djelovanje oksitocina koje se ne može isključiti. Stoga je potreban oprez prilikom primjene oksitocina u ispitanica s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

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 bitnih promjena u metaboličkom klirensu oksitocina.

Klinička ispitivanja

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za oksitocin ne ukazuju na poseban rizik na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti jednokratnih doza, genotoksičnosti i mutagenosti

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.

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* ispitivanje genotoksičnosti i mutagenosti oksitocina. Testovi su bili negativni za kromosomske aberacije i dvojnju 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

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
klorobutanol hemihidrat
natrijev acetat trihidrat
octena kiselina, ledena
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
citratna kiselina, bezvodna
natrijev klorid
sorbitol 70 %
glicerol
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Nakon otvaranja koristiti najduže mjesec dana uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (vrsta I) s 5 ml otopine s raspršivačem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Koranska 2
10 000 Zagreb

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

HR-H-314643174

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05.06.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02.09.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. rujna 2023.