

Sp. zn. sukls338409/2018
A sp. zn. sukls135754/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duratocin 100 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje carbetocinum 100 mikrogramů.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Duratocin je indikován k prevenci poporodního krvácení způsobené děložní atonií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Císařský řez s epidurální nebo spinální anestézií:

Jeden ml léčivého přípravku Duratocin obsahujícího 100 mikrogramů karbetocinu se aplikuje výhradně intravenózní injekcí za odpovídajícího lékařského dohledu v nemocnici.

Vaginální porod:

Jeden ml léčivého přípravku Duratocin obsahujícího 100 mikrogramů karbetocinu se aplikuje intravenózní nebo intramuskulární injekcí za odpovídajícího lékařského dohledu v nemocnici.

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

Karbetocin musí být podán pouze po porodu dítěte. Má se podat co nejdříve po porodu, pokud možno ještě před odloučením placenty.

Při intravenózním podání musí být karbetocin podáván pomalu po dobu 1 minuty.

Duratocin je určen pouze pro jednorázové použití. Žádné další dávky karbetocinu nemají být podány.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje pro použití karbetocinu u dětí mladších 12 let.

Bezpečnost a účinnost karbetocinu u dospívajících nebyly dosud stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování

4.3 Kontraindikace

- Během těhotenství a v průběhu porodu před vlastním porodem dítěte
- Karbetocin se nesmí použít k indukci porodu
- Hypersenzitivita na karbetocin, oxytocin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Onemocnění jater nebo ledvin
- Případy závažných kardiovaskulárních onemocnění
- Epilepsie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbetocin je určen pro použití pouze v dobře vybavených specializovaných porodnických odděleních se zkušenými a kvalifikovanými pracovníky, kteří jsou neustále k dispozici.

Použití karbetocinu v kterémkoliv stadiu před porodem dítěte není vhodné vzhledem k jeho uterotonické aktivitě, která přetrvává několik hodin, na rozdíl od rychlého poklesu účinku pozorovaného po vysazení infuze s oxytocinem.

V případě přetrvávajícího vaginálního nebo děložního krvácení po podání karbetocinu musí být objasněna příčina krvácení. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát v případech, jako jsou zadržené části placenty, perineální, vaginální nebo děložní lacerace, nedostatečné zotavení dělohy nebo porucha krevní srážlivosti.

Karbetocin je určen pouze pro jednorázové použití, intramuskulární nebo intravenózní. V případě intravenózního použití se musí aplikovat pomalu po dobu 1 minuty. V případě přetrvávající děložní hypotonie nebo atonie a následného nadměrného krvácení musí být zvážena dodatečná léčba dalšími uterotoniky. Nejsou dostupné žádné údaje, týkající se dodatečného dávkování karbetocinu nebo použití karbetocinu po přetrvávající atonii dělohy po oxytocinu.

Studie na zvířatech prokázaly, že karbetocin vykazuje určitou antidiuretickou aktivitu (vazopresorická aktivita: <0,025 IU/injekční lahvička) a proto nemůže být vyloučena možnost hyponatremie, zvláště u pacientů, kteří dostávají též velký objem intravenózních tekutin. Je nutné rozpoznat časné známky, zahrnující ospalost, apatii a bolest hlavy, aby se zabránilo křečím a kómatu.

Celkově je nutné používat karbetocin obezřetně v případě výskytu migrény, astmatu a kardiovaskulárních onemocnění nebo při jakémkoliv jiném stavu, kdy může rychlé přidání extracelulární vody vyvolat riziko pro již přetížený systém. V těchto konkrétních případech má lékař rozhodnout ohledně podání karbetocinu po pečlivém zvážení jeho možného prospěchu.

Údaje o použití karbetocinu u pacientek s eklampsií nejsou k dispozici. Pacientky s eklampsií nebo pre-eklampsií musí být pečlivě sledovány.

U těhotenského diabetu mellitu nebyly dosud provedeny specifické studie.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během klinických studií byl karbetocin podáván spolu s analgetiky, spasmolytiky a přípravky používanými pro epidurální nebo spinální anestezii, přičemž nebyly pozorovány žádné lékové interakce. Specifické interakční studie nebyly provedeny.

Vzhledem k tomu, že je karbetocin strukturně velmi podobný oxytocinu, nemůže být vyloučen výskyt interakcí, spojených s oxytocinem.

Závažná hypertenze byla hlášena po podání oxytocinu 3-4 hod. po profylaktickém podání vazokonstriktora ve spojení s kaudální blokovou anestezii.

Během kombinace karbetocinu s námelovými alkaloidy, jako například methylergometrinem může oxytocin a karbetocin zvýšit krevní tlak vystupňovaným účinkem těchto látek. Jestliže je po karbetocinu podán methylergometrin nebo oxytocin může se projevit kumulativní expozice.

Jelikož bylo zjištěno, že prostaglandiny potencují účinek oxytocinu, očekává se tento účinek i u karbetocinu. Z tohoto důvodu se nedoporučuje současné podávání prostaglandinů a karbetocinu. V případě současného podávání musí být pacient pod pečlivým dohledem.

Některá inhalační anestetika jako například halotan a cyklopropan mohou zvyšovat hypotenzní účinek a zeslabovat účinek karbetocinu na dělohu. Byly hlášeny arytmie při současném podávání oxytocinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství je karbetocin kontraindikován a nesmí být použit k indukci porodu (viz bod 4.3).

Kojení

Nebyly hlášeny žádné významné účinky na spuštění tvorby mléka v průběhu klinických studií. Bylo prokázáno, že malé množství karbetocinu přechází z plazmy do mateřského mléka kojících žen (viz bod. 5.2). Předpokládá se, že malé množství látky, které přešlo do kolostra nebo mateřského mléka po jedné injekci karbetocinu a následně bylo požiteno dítětem, je degradováno střevními enzymy.

Kojení nemusí být po použití karbetocinu omezeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u karbetocinu v průběhu klinických studií byly stejného druhu a frekvence jako nežádoucí příhody pozorované u oxytocinu.

Intravenózní podání *
Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 a <1/10	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, třes	Závrať	
Srdeční poruchy			Tachykardie, bradykardie†, arytmie†, ischemie myokardu† a prodloužení QT intervalu†
Cévní poruchy	Hypotenze, zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bolest na hrudi, dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Kovová chuť, zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Zimnice, bolest	

* Na základě studií s císařským řezem

† Hlášeno u oxytocinu (strukturně blízký karbetocinu)

Ve sporadických případech bylo v klinických studiích hlášeno pocení.

Intramuskulární podání **
Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Třes	
Srdeční poruchy	Tachykardie†		Bradykardie†, arytmie†, ischemie myokardu† a prodloužení QT intervalu†
Cévní poruchy	Hypotenze	Zrudnutí	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bolest na hrudi	Dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Svědění	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Zadržování moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka, zimnice, bolest		

** Na základě studií s vaginálním porodem

† Hlášeno u oxytocinu (strukturně blízký karbetocinu)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování karbetocinem může způsobit děložní hyperaktivitu ať už z důvodu hypersenzitivity na tuto látku či nikoliv.

Hyperstimulace silnými (hypertonickými) nebo protrahovanými (tetanickými) kontrakcemi plynoucími z předávkování oxytocinem může vést k ruptuře dělohy nebo poporodnímu krvácení.

Předávkování oxytocinem může vést v závažných případech k hyponatremii nebo intoxikaci vodou, obzvláště pokud je spojeno s masivním souběžným podáváním tekutin. Jelikož je karbetocin analogem oxytocinu, nemůže být vyloučena možnost podobné události.

Léčba předávkování karbetocinem se skládá ze symptomatické a podpůrné terapie. Jestliže se projeví známky nebo příznaky nebo předávkování, má být matce podán kyslík.

V případě intoxikace vodou je nutno omezit příjem tekutin, podpořit diurézu, upravit nerovnováhu elektrolytů a kontrolovat křeče, které se mohou případně vyskytnout.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oxytocin a analoga
ATC kód: H01BB03

Farmakologické a klinické vlastnosti karbetocinu mají charakter dlouhodobého agonisty oxytocinu.

Stejně jako oxytocin se karbetocin selektivně váže na oxytocinové receptory v hladké svalovině dělohy, stimuluje rytmické kontrakce dělohy, zvyšuje frekvenci již existujících kontrakcí a zvyšuje tonus děložní svaloviny.

Karbetocin je schopný zvyšovat rychlost a sílu spontánních kontrakcí dělohy po porodu. Začátek děložních kontrakcí po podání karbetocinu je rychlý po intravenózním nebo intramuskulárním podání, se stálými kontrakcemi v rozmezí 2 minut.

Jedna 100 μ g intravenózní nebo intramuskulární dávka karbetocinu podaná po porodu dítěte je dostačující pro udržení adekvátních děložních kontrakcí k zabránění děložní atonie a masivního krvácení a je srovnatelná s několikahodinovou infuzí oxytocinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost karbetocinu v prevenci poporodního krvácení v důsledku atonie dělohy po císařském řezu byla stanovena v randomizované, aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené, dvojitě maskované (double-dummy) studii s paralelními skupinami, která byla navržena ke stanovení účinnosti a bezpečnosti karbetocinu ve srovnání s oxytocinem 25 IU. Šest set padesát devět zdravých těhotných žen, které podstoupily volitelný císařský řez v epidurální anestezii, dostalo buď karbetocin 100 μ g/ml jako intravenózní bolusovou dávku, nebo oxytocin 25 IU jako 8hodinovou intravenózní infuzi.

Výsledky analýzy cílového parametru, potřeba další intervence oxytocinem, ukázaly, že další intervence oxytocinem je potřebná u 15 (5 %) subjektů, kterým byl podáván karbetocin v síle 100 μ g intravenózně, ve srovnání s 32 (10 %) subjekty ve skupině, kterým byl podáván oxytocin 25 IU ($p = 0,013$).

Účinnost karbetocinu v prevenci poporodního krvácení po vaginálním porodu byla stanovena v jedné randomizované, aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené studii. Celkem bylo randomizováno 29645 subjektů, které dostávaly jednu intramuskulární dávku buď 100 μ g karbetocinu nebo 10 IU oxytocinu. Pro dosažení cílového parametru studie, ztráty krve ≥ 500 ml nebo použití dalších uterotonik, byly podobné hodnoty získány v obou léčebných skupinách (karbetocin: 2135 subjektů, 14,47 %; oxytocin: 2122 subjektů, 14,38 %; relativní riziko [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 až 1,06), což prokazuje neinferioritu karbetocinu ve srovnání s oxytocinem s ohledem na primární cílový parametr.

Pediatrická populace

V klinickém vývoji karbetocinu pro prevenci poporodního krvácení po vaginálním porodu dostalo 151 žen ve věku 12 až 18 let karbetocin v doporučené dávce 100 μ g a 162 a dostalo 10 IU oxytocinu. Účinnost a bezpečnost byly v obou léčebných skupinách pacientek podobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika karbetocinu byla zkoumána u zdravých pacientek.

Karbetocin vykazuje po intravenózním podání dvojfázovou eliminaci s lineární farmakokinetikou v dávce od 400 do 800 mikrogramů. Střední terminální poločas eliminace je 33 minut po intravenózním podání a 55 minut po intramuskulárním podání. Po

intramuskulárním podání je maximální koncentrace dosaženo po 30 minutách a průměrná biologická dostupnost je 77 %. Průměrný distribuční objem v pseudo-rovnováze (Vz) je 22 l. Ledvinová clearance nezměněné formy je nízká, s <1 % dávky podané injekčně vyloučené ledvinami v nezměněné formě.

U pěti zdravých kojících žen byly koncentrace karbetocinu po intramuskulárním podání 70 µg karbetocinu detekovatelné ve vzorcích mléka. Průměrná maximální koncentrace v mléku byla nižší než 20 pg/ml, což bylo přibližně 56krát méně než v plazmě za 120 minut.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a lokální tolerance neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity na potkanech s denním podáním léku od porodu do 21. dne laktace prokázaly snížení přírůstku na váze mláďat. Nebyly pozorovány žádné jiné toxické účinky. Indikace nebyla potvrzena studiemi týkajícími se fertility a embryotoxicity.

Studie karcinogenity s karbetocinem nebyly provedeny z důvodu aplikace jedné dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methionin
Kyselina jantarová
Mannitol
Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření injekční lahvičky: roztok by měl být ihned použit.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, přípravek by měl být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání při použití jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem. Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (2R) ze skla třídy I s bromobutylovou zátkou (typ I) a hliníkovým krytem obsahující 1ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 5 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Duratocin je určen pouze k intravenóznímu a intramuskulárnímu podání.

Může být použit pouze čirý roztok, bez příměsí drobných částic.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferring – Léčiva, a.s.

K Rybníku 475

252 42 Jesenice u Prahy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/144/06–C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 4. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 29.10.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 1. 2020