CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carbetocin Mercapharm, 100 mikrogramów/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr (mL) roztworu zawiera 100 mikrogramów karbetocyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych.

pH roztworu wynosi 3,5 – 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Carbetocin Mercapharm jest wskazany do zapobiegania krwotokowi poporodowemu spowodowanemu atonią macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Cięcie cesarskie w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym
Po pobraniu do strzykawki 1 ml produktu leczniczego Carbetocin Mercapharm, zawierającego 100 mikrogramów karbetocyny, należy podać go wyłącznie we wstrzyknięciu dożylnym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Poród naturalny:
Po pobraniu do strzykawki 1 ml produktu leczniczego Carbetocin Mercapharm, zawierającego 100 mikrogramów karbetocyny, należy podać go we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Sposób podawania
Podanie dożylne lub domięśniowe.

Karbetocynę należy podać dopiero po urodzeniu dziecka. Produkt leczniczy należy podać jak najszybciej po porodzie, najlepiej przed usunięciem łożyska.

W przypadku podawania dożylnego karbetocyna musi być podawana powoli, przez ponad 1 minutę. Produkt leczniczy Carbetocin Mercapharm przeznaczony jest tylko do jednokrotnego podania. Nie należy podawać kolejnych dawek karbetocyny.

Dzieci i młodzież
Stosowanie karbetocyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karbetocyny u młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karbetocynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Podczas ciąży i porodu przed urodzeniem dziecka.
- Karbetocyny nie wolno stosować do indukcji porodu.
- Choroby wątroby lub nerek.
- Ciężkie zaburzenia układu sercowo-naczyniowego.
- Padaczka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbetocyna przeznaczona jest do stosowania wyłącznie w dobrze wyposażonych, specjalistycznych oddziałach położniczych przez doświadczony, wykwalifikowany i stale obecny personel medyczny.

Stosowanie karbetocyny w którymkolwiek okresie przed urodzeniem dziecka jest niewłaściwe, ponieważ jej działanie obkurczające macicę utrzymuje się przez kilka godzin, w odróżnieniu od szybkiego zmniejszania się działania obserwowanego po przerwaniu infuzji oksytocyny.

W razie utrzymywania się krwawienia z pochwy lub macicy po podaniu karbetocyny, należy ustalić przyczynę. Należy uwzględnić takie przyczyny krwawienia, jak zatrzymane fragmenty łożyska, uszkodzenie krocza, pochwy i szyjki macicy, niewłaściwe zszycie macicy lub zaburzenia krzepnięcia krwi.

Karbetocyna przeznaczona jest tylko do jednokrotnego podania, domięśniowo lub dożylnie. W przypadku podawania dożylnego, należy ją podawać powoli, przez ponad jedną minutę. W przypadku utrzymującej się hipotonii lub atonii macicy i, w konsekwencji, nadmiernego krwawienia, należy rozważyć dodatkowe leczenie innymi produktami uterotonicznymi. Nie ma danych dotyczących stosowania dodatkowych dawek karbetocyny lub stosowania karbetocyny w przypadku atonii macicy utrzymującej się po podaniu oksytocyny.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że karbetocyna na niewielkie działanie antydiuretyczne (aktywność wazopresynowa: < 0,025 IU na fiolkę) i dlatego nie można wykluczyć ryzyka hiponatremii, szczególnie u pacjentek otrzymujących jednocześnie dużą objętość płynów dożylnie. Należy rozpoznać wczesne oznaki senności, apatii i bólów głowy, aby zapobiec wystąpieniu drgawek i śpiączki.

Ogólnie, karbetocynę należy stosować ostrożnie u pacjentek z migreną, astmą i chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także we wszelkich stanach, w których szybkie zwiększenie objętości płynu pozakomórkowego może zagrozić już przeciążonemu układowi. Lekarz może podjąć decyzję o podaniu karbetocyny po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści, jakie może spowodować podanie karbetocyny w tych szczególnych przypadkach.

Brak danych dotyczących stosowania karbetocyny u pacjentek z rzucawką. Pacjentki z rzucawką i stanem przedrzucawkowym należy uważnie obserwować.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego w cukrzycy ciężarnych. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas badań klinicznych karbetocynę podawano z różnymi lekami przeciwbólowymi, przeciwskurczowymi oraz środkami stosowanymi do znieczulenia zewnątrzoponowego lub

podpajęczynówkowego i nie stwierdzono żadnych interakcji. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Karbetocyna ma budowę podobną do budowy oksytocyny i, w związku z tym, nie można wykluczyć interakcji, o których wiadomo, że są związane z oksytocyną.

Zgłaszano przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego po podaniu oksytocyny w ciągu od 3 do 4 godzin po profilaktycznym podaniu leku naczynioskurczowego równocześnie z blokadą ogona końskiego.

Podczas jednoczesnego stosowania z alkaloidami sporyszu, takimi jak metyloergometryna, oksytocyna i karbetocyna mogą nasilać działanie zwiększające ciśnienie tętnicze krwi tych substancji. Jeśli oksytocyna lub metyloergometryna jest podawana po podaniu karbetocyny, może wystąpić ryzyko skumulowanej ekspozycji.

Ponieważ stwierdzono, że prostaglandyny nasilają działanie oksytocyny, należy spodziewać się podobnego działania w przypadku karbetocyny. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania prostaglandyn i karbetocyny. W przypadku jednoczesnego stosowania, pacjentkę należy uważnie obserwować.

Niektóre wziewne środki znieczulające, takie jak halotan i cyklopropan, mogą nasilać działanie hipotensyjne i zmniejszać wpływ karbetocyny na macicę. Zgłaszano przypadki arytmii podczas jednoczesnego stosowania z oksytocyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Karbetocyna jest przeciwwskazana w ciąży i nie wolno jej stosować do indukcji porodu (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią
W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczącego hamującego wpływu na laktację. Wykazano, że niewielkie ilości karbetocyny przenikają z osocza do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2). Uważa się, że małe ilości karbetocyny, przenikające po pojedynczym wstrzyknięciu do siary lub mleka matki, a następnie połykane przez dziecko, ulegają rozkładowi enzymatycznemu w jelicie.

Nie ma konieczności ograniczenia karmienie piersią po zastosowaniu karbetocyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem karbetocyny były takie same, jak w przypadku oksytocyny.

Podanie dożylne* - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, drżenie	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Tachykardia, bradykardia mogąca prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia***, niedokrwienie mięśnia sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból w klatce piersiowej, duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha	Metaliczny smak w ustach, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie ciepła	Dreszcze, ból	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

* Na podstawie badań dotyczących cięcia cesarskiego
*** Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie strukturalnej podobnej do budowy karbetocyny).

W badaniach klinicznych zgłaszano pojedyncze przypadki nadmiernego pocenia się.

Podanie domięśniowe** - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100))	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Drżenia	
Zaburzenia serca	Tachykardia		Bradykardia mogąca prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia***, niedokrwienie mięśnia sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***

Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból w klatce piersiowej	Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, ból		

** Na podstawie badań dotyczących porodu naturalnego
*** Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie strukturalnej podobnej do budowy karbetocyny).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie karbetocyny może spowodować zwiększoną aktywność skurczową macicy, co może być związane lub niezwiązane z nadwrażliwością na tę substancję.

Nadmierne pobudzenie z silnymi (hipertonicznymi) lub przedłużonymi (tężcowymi) skurczami, wynikające z przedawkowania oksytocyny, może spowodować pęknięcie macicy lub krwotok poporodowy.

W ciężkich przypadkach, przedawkowanie oksytocyny może prowadzić do hiponatremii i zatrucia wodnego, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania dużej ilości płynów. W związku z tym, że karbetocyna jest analogiem oksytocyny, nie można wykluczyć ryzyka podobnego zdarzenia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania karbetocyny obejmuje leczenie objawowe i podtrzymujące. W przypadku wystąpienia objawów przedawkowania, pacjentce należy podać tlen. W przypadkach zatrucia wodnego kluczowe jest ograniczenie podaży płynów, pobudzenie diurezy, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i opanowanie drgawek, jeśli wystąpią.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: oksytocyna i jej analogi, kod ATC: H01BB03

Właściwości farmakologiczne i kliniczne karbetocyny są takie same, jak długodziałających agonistów oksytocyny.

Podobnie jak oksytocyna, karbetocyna wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśniach gładkich macicy, pobudza rytmiczne skurcze macicy, zwiększa częstość istniejących skurczów i zwiększa napięcie mięśniówki macicy.

Po porodzie, karbetocyna jest w stanie zwiększyć częstość i siłę samoistnych skurczów macicy. Obkurczanie się macicy po dożylnym lub domięśniowym podaniu karbetocyny zaczyna się bardzo szybko, natomiast silne obkurczenie macicy występuje w ciągu 2 minut.

Pojedyncza dożylna lub domięśniowa dawka 100 mikrogramów karbetocyny, podana po wydobyciu dziecka, jest wystarczająca do utrzymania odpowiedniego obkurczenia macicy, które zapobiega atonii macicy i nadmiernemu krwawieniu podobnie jak oksytocyna, podawana w trwającej wiele godzin infuzji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu, spowodowanemu atonią macicy po cięciu cesarskim, została potwierdzona w randomizowanym, z kontrolą z leczeniem aktywnym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanej, w grupach równoległych, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbetocyny w porównaniu z oksytocyną 25 IU. Sześćset pięćdziesiąt dziewięć zdrowych kobiet w ciąży poddawanych planowemu cięciu cesarskiemu w znieczuleniu zewnątrzoponowym otrzymywało karbetocynę w dawce 100 mikrogramów/mL podanej dożylnie (bolus) lub 25 IU oksyktocyny w 8-godzinnym wlewie dożylnym.
Wyniki analizy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego - konieczność dodatkowej interwencji oksytocynowej wykazały, że dodatkowa interwencja oksytocynowa była konieczna u 15 (5%) pacjentek otrzymujących karbetocynę w dawce 100 mikrogramów dożylnie w porównaniu z 32 (10%) pacjentkami w grupie leczonej oksytocyną 25 IU (p = 0,031).

Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym została potwierdzona w jednym randomizowanym, z kontrolą z leczeniem aktywnym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Łącznie 29 645 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę domięśniową 100 mikrogramów karbetocyny lub 10 IU oksytocyny. Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego - utrata krwi ≥ 500 mL lub zastosowanie dodatkowych środków uterotonicznych - były podobne w obu grupach leczenia, [karbetocyna: 2 135 pacjentek, 14,47%; oksytocyna: 2 122 pacjentek, 14,38%; ryzyko względne (RR) 1,01; przedział ufności (CI) 95%: 0,95 do 1,06] wykazując, że leczenie karbetocyna jest nie gorsze (ang. *non-inferiority*) niż leczenie oksytocyną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dzieci i młodzież
W trakcie rozwoju klinicznego karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym 151 kobiet w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało karbetocynę w zalecanej dawce 100 mikrogramów a 162 kobiety otrzymywały oksytocynę 10 IU. U tych pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były podobne w obu ramionach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę karbetocyny badano u zdrowych kobiet. Po podaniu dożylnym karbetocyna eliminowana jest dwufazowo. W zakresie dawek od 400 do 800 mikrogramów farmakokinetyka ma charakter liniowy. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosi 33 minuty po podaniu dożylnym i 55 minut po podaniu domięśniowym. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie osiągane jest po 30 minutach, a średnia biodostępność wynosi 77%. Średnia objętość dystrybucji w stanie pseudo-równowagi (Vz) wynosi 22 L. Klirens nerkowy postaci niezmienionej jest mały; <1% wstrzykniętej dawki wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej.

Po domięśniowym podaniu 70 mikrogramów karbetocyny u 5 zdrowych matek karmiących piersią stwierdzono obecność karbetocyny w próbkach mleka. Średnie maksymalne stężenia w mleku matek wynosiły poniżej 20 pg/mL, czyli około 56 razy mniej niż w osoczu w 120 minucie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i tolerancji miejscowej nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badanie toksycznego wpływu na rozród u szczurów, którym produkt leczniczy podawano codziennie od porodu do 21. dnia laktacji, wykazało zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa. Nie stwierdzono żadnych innych działań toksycznych. Wskazanie do stosowania nie uzasadniało przeprowadzenia badań dotyczących wpływu na płodność i działania embriotoksycznego.

Ze względu na rodzaj wskazania i jednokrotną dawkę produktu leczniczego, nie przeprowadzano badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego karbetocyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Maksymalny okres przechowywania poza lodówką to:
8°C - 25°C przez maksymalnie 3 miesiące.
>25°C - 40°C przez maksymalnie 3 dni.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 40°C.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania
Po pierwszym otwarciu fiolki roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2^{o}C - 8^{o}C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, z szarym korkiem (typ I) pokrytym fluoropolimerem, z aluminiowym wieczkiem z nakładką z polipropylenu, typu *flip-off* w tekturowym pudełku, zawierająca 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 4 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, niezawierający stałych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mercapharm Sp. z o.o.
ul. Świętopełka 39
81-524 Gdynia
e-mail: info@mercapharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27372

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.09.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.09.2023