

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbetocin Aguettant 100 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 1 ml med 100 mikrogram karbetocin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

En klar, fargeløs, vannholdig oppløsning med en pH på 3,0–4,5 uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Carbetocin Aguettant er indisert til forebygging av postpartumblødninger grunnet uterusatoni.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Keisersnitt under epidural- eller spinalanestesi:

Én ml Carbetocin Aguettant, inneholdende 100 mikrogram karbetocin, administreres via intravenøs injeksjon under adekvat medisinsk tilsyn på sykehus.

Vaginal fødsel:

Én ml Carbetocin Aguettant, inneholdende 100 mikrogram karbetocin, administreres via intravenøs eller intramuskulær injeksjon under adekvat medisinsk tilsyn på sykehus.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs eller intramuskulær injeksjon.

Karbetocin skal kun administreres etter at barnet er forløst, samt så snart som mulig etter fødselen, helst før morkaken er forløst.

Ved intravenøs bruk skal karbetocin administreres sakte, over ett minutt.

Carbetocin Aguettant er kun ment for engangsbruk. Det skal ikke gis ytterligere doser av karbetocin.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke karbetocin hos barn under 12 år.

Sikkerhet og effekt av karbetocin hos ungdom er ikke undersøkt. Tilgjengelige data er omtalt under pkt. 5.1, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor karbetocin, oksytocin eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

- Under graviditet og fødsel før forløsning av spedbarnet.
- Karbetocin må ikke brukes til induksjon av fødsel.
- Lever- eller nyresykdom.
- Alvorlig kardiovaskulær sykdom.
- Epilepsi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karbetocin er kun ment til bruk på velutstyrte spesialiserte obstetrikklivninger hvor erfarent og kvalifisert personale er tilgjengelig til enhver tid.

Det er ikke hensiktsmessig å bruke karbetocin i noen fase før forløsning av spedbarnet da legemidlets uterotiske aktivitet vedvarer i mange timer. Dette står i skarp kontrast til den raske reduksjonen i effekt som observeres etter seponering av oksytocininfusjon.

Ved vedvarende vaginale eller uterusblødninger etter administrering av karbetocin må årsaken fastslås. Årsaker som gjenværende placentafragmenter, perineale, vaginale eller cervikale sårskader, inadekvat uterusreparasjon eller koagulasjonsforstyrrelser må vurderes.

Karbetocin er kun ment til enkeltadministrering, intramuskulært eller intravenøst. Ved intravenøs bruk skal det administreres sakte over ett minutt. Ved vedvarende uterushypotoni eller -atoni og påfølgende overdreven blødning, bør tilleggsbehandling med andre uteruskontraherende midler vurderes. Det finnes ikke data for ytterligere doser karbetocin eller for bruk av karbetocin etter vedvarende uterusatoni etter bruk av oksytocin.

Dyrestudier har vist at karbetocin innehar noe antidiuretisk aktivitet (vasopressin-aktivitet: < 0,025 IE/sprøyte), og av den grunn kan ikke muligheten for hyponatremi utelukkes, spesielt ikke hos pasienter som også mottar store volum intravenøs væske. For å forhindre kramper og koma skal man være årvåken med hensyn til tidlige tegn på sløvhhet, apati og hodepine.

Generelt skal karbetocin brukes med forsiktighet ved migrene, astma og kardiovaskulær sykdom eller ved enhver tilstand hvor rask økning i ekstracellulær væske kan medføre fare for et allerede overbelastet system. Avgjørelsen med hensyn til administrering av karbetocin kan tas av legen etter nøye vurdering av karbetocins potensielle fordeler i det aktuelle tilfellet.

Det finnes ikke data på bruk av karbetocin hos pasienter med eklampsi. Pasienter med eklampsi og preeklampsi bør monitoreres nøye.

Det er ikke utført spesifikke studier med hensyn til svangerskapsdiabetes.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Karbetocin har i kliniske studier blitt administrert sammen med en rekke analgetika, spasmolytika og substanser brukt til epidural- eller spinalanestesi, og det har ikke blitt identifisert legemiddelinteraksjoner. Spesifikke interaksjonsstudier er ikke utført.

Ettersom karbetocin er nært beslektet med oksytocin i struktur, kan ikke interaksjoner som er kjent for oksytocin, utelukkes.

Alvorlig hypertensjon er rapportert når oksytocin gis 3-4 timer etter profylaktisk administrering av vasokonstriktor i forbindelse med kaudalblokk-anestesi.

I kombinasjon med ergotalkaloider som metylergometrin, kan oksytocin og karbetocin forsterke disses blodtrykksøkende effekt. Dersom oksytocin eller metylergometrin administreres etter karbetocin kan

det foreligge risiko for kumulativ eksponering.

Ettersom det er vist at prostaglandiner potenserer effekten av oksytocin, er det forventet at dette også kan forekomme med karbetocin. Det anbefales derfor ikke at prostaglandiner og karbetocin anvendes samtidig. Dersom de administreres samtidig, bør pasienten monitoreres nøye.

Enkelte inhalasjonsanestetika, som f.eks. halotan og syklopropan, kan forsterke den hypotensive effekten og svekke karbetocins effekt på uterus. Det er rapportert om arytmier av oksytocin ved samtidig bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Karbetocin er kontraindisert under graviditet og må ikke brukes for induksjon av fødsel (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke rapportert om signifikant effekt på melkeutskillelse (milk let-down) i kliniske studier. Det er vist at mindre mengder karbetocin passerer fra plasma til morsmelk hos kvinner som ammer (se pkt. 5.2). Det antas at de små mengdene som går over til kolostrum eller morsmelk etter en enkelt injeksjon av karbetocin, og som deretter inntas av spedbarnet, degraderes av enzymer i tarmene.

Det er ikke nødvendig med restriksjoner med hensyn til amming etter bruk av karbetocin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert for karbetocin i kliniske studier var av samme type og hyppighet som bivirkninger observert for oksytocin.

Intravenøs administrering – bivirkningstabell*

Organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svimmelhet	
Hjertesykdommer			Takykardi Bradykardi som kan medføre hjertestans Arytmier† Myokardiskemi† QT-forlengelse†
Karsykdommer	Hypotensjon Flushing		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Smerter i brystet Dyspné	

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Abdominale smerter	Metallsmak Oppkast	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Frysninger Smerter	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk reaksjon)

* Basert på studier med keisersnitt

† Rapportert for oksytocin (strukturelt nært beslektet med karbetocin)

Det ble rapportert om sporadiske tilfeller av svetting i kliniske studier.

*Intramuskulær administrering** – bivirkningstabell*

Organklassesystem	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet	Tremor	
Hjertesykdommer	Takykardi		Bradykardi† Arytmier† Myokardiskemi† QT-forlengelse†
Karsykdommer	Hypotensjon	Flushing	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i brystet	Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Abdominale smerter Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Muskelsvakhet		
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger Fever Smerter		

Organklassesystem	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk reaksjon)

** Basert på studier med vaginal fødsel

† Rapportert for oksytocin (strukturelt nært beslektet med karbetocin)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av karbetocin kan forårsake uterushyperaktivitet, uavhengig om det skyldes overfølsomhet overfor substansen eller ikke.

Hyperstimulering med sterke (hypertoniske) eller forlengede (tetaniske) kontraksjoner som skyldes overdose med oksytocin, kan føre til uterusruptur eller postpartumblødning.

Overdosering med oksytocin kan i alvorlige tilfeller føre til hyponatremi og vannforgiftning, spesielt i forbindelse med samtidig overdrevent væskeinntak. Da karbetocin er en oksytocinanalogue, kan ikke muligheten for lignende hendelser utelukkes.

Behandling av overdose med karbetocin innebærer symptomatisk og støttende behandling. Ved tegn og symptomer på overdose, bør moren få oksygen. Ved vannforgiftning, er det viktig å begrense væskeinntaket, indusere diurese, korrigere elektrolyttubalanse og kontrollere eventuelle kramper.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oksytocin og analoger; ATC-kode: H01B B03

Virkningsmekanisme

Karbetocin har farmakologiske og kliniske egenskaper som langtidsvirkende oksytocinagonister.

I likhet med oksytocin bindes karbetocin selektivt til oksytocinreseptorer i glatt muskulatur i uterus, stimulerer til rytmiske uteruskontraksjoner, øker hyppigheten av eksisterende kontraksjoner og øker muskeltonus i uterus.

Karbetocin øker de spontane uteruskontraksjonenes hyppighet og styrke i postpartum uterus. Uteruskontraksjonene inntreffer raskt etter intravenøs og intramuskulær administrering av karbetocin, og god kontraksjon oppnås innen to minutter.

Én enkelt intravenøs eller intramuskulær dose à 100 mikrogram karbetocin administrert etter forløsning av spedbarnet er tilstrekkelig til å opprettholde adekvat uteruskontraksjon som forhindrer uterusatoni og overdreven blødning, sammenlignet med oksytocininfusjon som varer i flere timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av karbetocin ved forebygging av postpartumblødninger grunnet uterusatoni etter keisersnitt ble kartlagt i en randomisert, aktiv-kontroll, dobbeltblindet, dobbel-«dummy», parallellgruppe-studie designet for å vurdere effekten og sikkerheten av karbetocin sammenlignet med 25 IE oksytocin. Seks hundre og femtini (659) friske, frivillige gravide kvinner som tok elektivt keisersnitt under epidural- eller spinalanestesi, fikk enten 100 mikrogram/ml karbetocin som i.v. bolusdose eller 25 IE oksytocin som en 8-timers i.v. infusjon.

Resultatene fra analysene av primært endepunkt, behovet for ytterligere oksytocin-intervensjon, viste at ytterligere oksytocin-intervensjon var nødvendig hos 15 (5 %) av forsøkspersonene som fikk karbetocin 100 mikrogram i.v. sammenlignet med 32 (10 %) av forsøkspersonene i 25 IE oksytocin-gruppen ($p = 0,031$).

Effekten av karbetocin ved forebygging av postpartumblødninger etter vaginal fødsel ble kartlagt i en randomisert, aktiv-kontroll, dobbeltblindet studie. Totalt 29 645 forsøkspersoner ble randomisert til å motta én enkelt intramuskulær dose av enten 100 mikrogram karbetocin eller 10 IE oksytocin. For primært endepunkt blodtap ≥ 500 ml eller bruk av ytterligere uteruskontraherende midler ble det sett sammenlignbare resultater i behandlingsgruppene (karbetocin: 2135 forsøkspersoner, 14,47 %; oksytocin: 2122 forsøkspersoner, 14,38 %; relativ risiko [RR] 1,01; 95 % KI: 0,95-1,06), hvilket viser ikke-underlegenhet («non-inferiority») av karbetocin sammenlignet med oksytocin med hensyn til primært endepunkt.

Pediatrisk populasjon

I den kliniske utviklingen av karbetocin for forebygging av postpartumblødninger etter vaginal fødsel fikk 151 kvinner mellom 12 og 18 år karbetocin i anbefalt dose à 100 mikrogram mens 162 kvinner fikk 10 IE oksytocin. For disse pasientene var effekt og sikkerhet sammenlignbar i de to behandlingsarmene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Karbetocins farmakokinetikk er undersøkt hos friske, frivillige kvinner. Etter intravenøs administrering utviser karbetocin bifasisk eliminasjon med lineær farmakokinetikk i doseområdet 400-800 mikrogram. Median terminal eliminasjonshalveringstid er 33 minutter etter intravenøs administrering og 55 minutter etter intramuskulær administrering. Etter intramuskulær administrering nås maksimal konsentrasjon etter 30 minutter og gjennomsnittlig biotilgjengelighet er 77 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved pseudo-likevekt (V_z) er 22 l. Renal clearance av uendret form er lav, og < 1 % av injisert dose utskilles i uendret form via nyrene.

Etter intramuskulær administrering av 70 mikrogram karbetocin hos fem friske, ammende mødre var konsentrasjon av karbetocin detekterbar i prøver av melken. Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon i melk var under 20 pikogram/ml, hvilket var ca. 56 ganger lavere enn i plasma etter 120 minutter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller lokal toleranse. En reproduksjonstoksisitetsstudie i rotte med daglig legemiddeladministrasjon fra fødsel til dag 21 med amming viste redusert kroppsvekstøkning hos avkommet. Det ble ikke observert andre toksiske effekter. Indikasjonen berettiget ikke studier på fertilitet eller embryotoksitet.

På grunn av indikasjonens enkeltinjeksjonsregime er ikke karsinogenitetsstudier utført med karbetocin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Iseddik til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år.
Oppløsningen bør brukes umiddelbart etter første åpning av sprøyten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar sprøyter i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp og en hette (elastomergummi) uten kanyler i pakningsstørrelser på 5 ferdigfylte sprøyter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Carbetocin Aguettant skal kun injiseres intravenøst eller intramuskulært.

Oppløsningen skal undersøkes visuelt før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13890

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

29.09.2023