

5. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carbetocin "Aguettant", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32397

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Carbetocin "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 ml med 100 mikrogram carbetocin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

En klar, farveløs, vandig opløsning med en pH på 3,0–4,5 uden synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Carbetocin "Aguettant" er indiceret til forebyggelse af post partum blødning på grund af uterin atoni.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Kejsersnit under epidural eller spinal anæstesi*

Injicer 1 ml af Carbetocin "Aguettant" indeholdende 100 mikrogram carbetocin og administrér kun via intravenøs injektion, under tilstrækkelig medicinsk overvågning på et hospital.

*Vaginal fødsel*

Injicer 1 ml af Carbetocin "Aguettant" indeholdende 100 mikrogram carbetocin og administrér via intravenøs injektion eller intramuskulær injektion, under tilstrækkelig medicinsk overvågning på et hospital.

Administration

Til intravenøs eller intramuskulær injektion.

Carbetocin må kun administreres efter fødsel af det nyfødte barn og bør gives så hurtigt som muligt efter fødslen, fortrinsvis før fjernelse af moderkagen.

Ved intravenøs administration skal carbetocin administreres langsomt, over 1 minut.

Carbetocin "Aguettant" er kun beregnet til engangsbrug. Der bør ikke gives yderligere doser af carbetocin.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant brug af carbetocin hos børn under 12 år.

Carbetocins sikkerhed og virkning hos unge er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for carbetocin, oxytocin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Under graviditet og fødselsveer før fødsel af barnet.
* Carbetocin må ikke anvendes til igangsætning af fødsel.
* Lever- eller nyresygdom.
* Alvorlige hjerte-kar-sygdomme.
* Epilepsi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Carbetocin er kun beregnet til brug på veludstyrede obstetriske specialistenheder, der altid har erfarent og kvalificeret personale til stede.

Anvendelsen af carbetocin på hvilket som helst tidspunkt før fødsel er ikke passende, idet dets uterotoniske aktivitet varer ved flere timer. Dette er i stor kontrast til den hurtige reduktion af effekten observeret efter seponering af en oxytoxin infusion.

I tilfælde af vedvarende vaginal eller uterin blødning efter administration af carbetocin skal årsagen til dette findes. Årsager såsom tilbageblevne dele af moderkagen, perinanale, vaginale og cervikale rifter, utilstrækkelig opheling af uterus eller blodkoagulationslidelser bør overvejes.

Carbetocin er kun beregnet til en enkelt injektion, intramuskulær eller intravenøs. I tilfælde af intravenøs administration skal Carbetocin "Aguettant" administreres langsomt, over 1 minut. I tilfælde af vedvarende uterin hypotoni eller atoni med udtalt blødning som konsekvens heraf bør yderligere behandling med andre uterotonika overvejes. Der er ingen data vedrørende yderligere doser af carbetocin eller brugen af carbetocin efter vedvarende uterin atoni efter oxytocin.

Dyreforsøg har vist, at carbetocin har nogen antidiuretisk aktivitet (vasopressin-aktivitet: <0,025 IE/injektionssprøjte) og derfor kan muligheden for hyponatriæmi ikke udelukkes, især hos patienter, der også modtager store voluminer af intravenøse væsker. De tidlige tegn på omtågethed, sløvhed og hovedpine bør observeres for at forebygge kramper og koma.

Generelt bør carbetocin anvendes med forsigtighed ved tilstedeværelse af migræne, astma og hjerte-kar sygdomme eller ved hvilken som helst tilstand, hvor en hurtig tilføjelse til ekstracellulært vand kan skade et allerede overbelastet system. Beslutningen om at administrere carbetocin kan tages af lægen efter nøje overvejelse af de potentielle fordele carbetocin kan give i disse særlige tilfælde.

Der er ingen data vedrørende brug af carbetocin hos patienter med eklampsi. Patienter med eklampsi og pre-eklampsi skal overvåges nøje.

Der er ikke udført specifikke studier vedrørende svangerskabs diabetes mellitus.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I kliniske studier er carbetocin givet sammen med en række analgetika, spasmolytika og midler til epidural eller spinal anæstesi, og ingen lægemiddelinteraktioner er set. Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser.

Idet carbetocin er tæt strukturelt relateret til oxytocin, kan forekomsten af interaktioner, som er kendt for oxytocin, ikke udelukkes:

Alvorlig hypertension er blevet rapporteret for oxytocin givet 3 til 4 timer efter profylaktisk administration af en vasokonstriktor sammen med epidural anæstesi.

Ved kombination med ergot-alkaloider, såsom methylergometrin, kan oxytocin og carbetocin øge den blodtrykstimulerende virkning af disse midler. Hvis oxytocin eller methylergometrin administreres efter carbetocin, kan der være en risiko for kumulativ eksponering.

Idet det er set, at prostaglandiner forstærker effekten af oxytocin, kan man forvente, at dette også kan ske med carbetocin. Derfor anbefales det ikke at anvende prostaglandiner og carbetocin sammen. Hvis de administeres samtidigt, bør patienten monitoreres nøje.

Nogle inhalations-anæstetika, såsom halothan og cyklopropan, kan øge den hypotensive effekt og svække effekten af carbetocin på uterus. Ved samtidig brug af oxytocin er der rapporteret om arytmier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Carbetocin er kontraindiceret under graviditet og må ikke anvendes til igangsættelse af fødsel (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ikke rapporteret om signifikante påvirkninger af mælketilløb under kliniske forsøg. Små mængder af carbetocin har vist sig at passere fra placenta ind i modermælk hos ammende kvinder (se pkt. 5.2). De små mængder, der overføres ind i råmælk eller modermælk efter en enkelt injektion af carbetocin, og efterfølgende indtages af den nyfødte, formodes at blive nedbrudt af enzymer i tarmen.

Amning behøver ikke begrænses efter brug af carbetocin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger set for carbetocin i kliniske forsøg var af den samme type og frekvens som bivirkninger set for oxytocin.

*Bivirkningstabel for intravenøs administration\*.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Organklasse system | Meget almindelig ≥ 1/10 | Almindelig  ≥ 1/100 til <1/10 | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data) |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, tremor | Svimmelhed |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension, rødmen |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Brystsmerter, dyspnø |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, abdominal smerte | Metallisk smag, opkastning |  |
| Hud og subkutane væv | Pruritus |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Rygsmerter |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Varmefølelse | Kulderystelser, smerter |  |
| Hjerte |  |  | Takykardi bradykardi der kan medføre hjertestop, arrytmi\*\*\*, myokardieiskæmi\*\*\* og forlænget QT-interval\*\*\* |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion) |

\* Fra kejsersnit-studier.

\*\*\* Rapporteret for oxytocin (lignende molekyle struktur som carbetocin).

I de kliniske forsøg blev der rapporteret om svedtendens som sporadiske tilfælde.

*Bivirkningstabel for intramuskulær administration\*\*.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse system** | **Ikke almindelig**  **≥ 1/1.000 til <1/100** | **Sjælden**  **≥ 1/10.000 til <1/1.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Blod og lymfesystem | Anæmi |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed | Tremor |  |
| Hjerte | Takykardi |  | Bradykardi, arrytmi\*\*\*, myokardieiskæmi\*\*\* og forlænget QT-interval\*\*\* |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension, | Rødme |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Brystsmerter | Dyspnø |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, abdominal smerte, opkastning |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter, muskelsvaghed |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Urinretention |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Kulderystelser, pyreksi, smerter |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion) |

\*\* Fra vaginalfødsels-studier.

\*\*\* Rapporteret for oxytocin (lignende molekyle struktur som carbetocin).

Stjerner skal slette ift PSUSA/ 00000546/202206

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering med carbetocin kan give uterin hyperaktivitet, muligvis på grund af hypersensitivitet overfor dette middel.

Hyperstimulation med stærke (hypertoniske) eller forlængede (tetaniske) sammentrækninger på grund af oxytocin overdosering kan medføre uterin ruptur eller post partum blødning.

Overdosering med oxytocin kan give hyponatriæmi og vand intoxikation i alvorlige tilfælde, specielt i forbindelse med overdrevent samtidigt væskeindtag. Da carbetocin er en analog af oxytocin kan muligheden for lignende tilfælde ikke udelukkes.

Behandlingen af overdosering med carbetocin består af symptomatisk og understøttende behandling. Når der opstår tegn eller symptomer på overdosering, bør oxygen gives til moderen. I tilfælde med vand intoxikation er det essentielt at begrænse væskeindtag, fremkalde diurese, korrigere elektrolytubalance og kontrollere eventuelle kramper, som kan opstå.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oxytocin og analoger. ATC-kode: H 01 BB 03.

Virkningsmekanisme

De farmakologiske og kliniske egenskaber af carbetocin er som for en langtidsvarende oxytocin agonist.

Ligesom oxytocin binder carbetocin selektivt til oxytocin receptorer i den glatte muskulator af uterus, stimulerer rysmiske kontraktioner af uterus, øger frekvensen af eksisterende kontraktioner og øger tonus af muskulatoren i uterus.

I post partum uterus er carbetocin i stand til at øge hastigheden og kraften af spontane uterine kontraktioner. Starten af uterine kontraktioner er hurtig efter intravenøs eller intramuskulær carbetocin administration, med en kraftig kontraktion opnået inden for 2 minutter.

En enkelt 100 mikrograms intravenøs eller intramuskulær dosis af carbetocin administreret efter fødsel af barnet er nok til at opretholde tilstrækkelig uterin sammentrækning til at forebygge uterin atoni og voldsom blødning sammenlignelig med en oxytocin infusion varende flere timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning af carbetocin til forebyggelse af post partum blødning på grund af uterin atoni efter kejsersnit blev undersøgt i et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet, dobbelt dummy, parallelgruppe forsøg designet til at bestemme virkning og sikkerheden af carbetocin sammenlignet med oxytocin 25 IE. 659 raske gravide kvinder, der gennemgik elektiv kejsersnit under epiduralbedøvelse, modtog enten carbetocin 100 ug/ml som en i.v. bolusdosis eller oxyctocin 25 IE som en 8 timers i.v. infusion.

Resultaterne af analyse af det primære endepunkt, behovet for yderligere oxytocisk intervention, viste, at der var behov for yderligere oxytocisk intervention hos 15 (5 %) af de personer, der modtog carbetocin 100 ug i.v. sammenlignet med 32 (10 %) af forsøgspersonerne i oxytocin 25 IE-gruppen (p = 0,031).

Effekten af carbetocin til forebyggelse af post partum blødning efter vaginal fødsel blev undersøgt i et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindet forsøg. I alt blev 29645 forsøgspersoner randomiseret til at modtage en enkelt intramuskulær dosis af enten carbetocin 100 ug eller oxytocin 10 IE. For det primære endepunkt for blodtab på ≥500 ml eller anvendelse af yderligere uterotonika var resultaterne sammenlignelige i begge behandlingsgrupper (carbetocin: 2135 individer, 14,47 %; oxytocin: 2122 individer, 14,38 %; relativ risiko [RR] 1,01; 95 % Cl: 0,95 til 1,06), hvilket demonstrerer ikke-inferioritet af carbetocin sammenlignet med oxytocin med hensyn til det primære endepunkt.

Pædiatrisk population

I den kliniske udvikling af carbetocin til forebyggelse af post partum blødning efter vaginal fødsel fik 151 kvinder mellem 12 og 18 år carbetocin i den anbefalede dosis på 100 ug og 162 modtog oxytocin 10 IE. Virkning og sikkerhed var ens for de to behandlingsmåder hos disse patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetik for carbetocin er undersøgt hos raske kvinder. Carbetocin viser bifasisk elimination efter intravenøs administration med lineær farmakokinetik i dosisområdet fra 400 til 800 mikrogram. Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid er 33 minutter efter intravenøs administration og 55 minutter efter intramuskulær administration.

Efter intramuskulær administration opnås maksimumkoncentration efter 30 minutter, og gennemsnitlig biotilgængelighed er 77 %. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved pseudo-ligevægt (Vz) er 22 l. Renal clearance af den uomdannede form er lav, med <1 % af den injicerede dosis udskilt uomdannet af nyren.

Efter intramuskulær administration af 70 mikrogram carbetocin hos 5 raske ammende mødre var carbetocinkoncentrationer detekterbare i mælkeprøver. Gennemsnitlige maksimumkoncentrationer i mælk var under 20 picogram/ml, hvilket var omkring 56 gange lavere end i plasma efter 120 minutter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og lokal tolerance. Et reproduktions-toksicitetsstudie i rotter med daglig lægemiddeladministration fra fødslen til dag 21 af amningen viste en reduktion af legemsvægtsøgningen hos afkommet. Ingen andre toksiske virkninger blev set. Indikationen berettigede ikke forsøg vedrørende fertilitet eller embryotoksicitet.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med carbetocin på grund af indikationens enkeltdosisregime.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Koncentreret eddikesyre til justering af pH

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år

Efter anbrud af injektionssprøjten skal opløsningen anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar injektionssprøjterne i den ydre karton for at beskytte mod lys. Opbevares i køleskab (2 ºC – 8 ºC).

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop og en spidshætte (elastomergummi) uden kanyle i en pakningsstørrelse med 5 fyldte injektionssprøjter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Carbetocin "Aguettant" er kun til intravenøs og intramuskulær anvendelse.

Opløsningen skal gennemses inden brug. Der må kun anvendes klare opløsninger, der er fri for partikler i ubeskadigede beholdere.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65768

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. februar 2024