

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Carbetocin Auxilia 100 mikrogrammi/ml süstelahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini.

INN. *Carbetocinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu ja osakestevaba lahus.

Lahuse pH on 3,5...4,5.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Emaka atooniast põhjustatud sünnitusjärgse verejooksu vältimine.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### Keisrilõige epiduraal- või spinaalanesteesias

Võtta 1 ml Carbetocin Auxiliat, mis sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini ja manustada ainult intravenoosse süstena haiglas, meditsiinilise järelevalve all.

##### Vaginaalne sünnitus

Võtta 1 ml Carbetocin Auxiliat, mis sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini ja manustada seda intravenoosse või intramuskulaarse süstena haiglas, meditsiinilise järelevalve all.

##### Manustamisviis

Intravenoosseks või intramuskulaarseks manustamiseks.

Karbetotsiini tohib manustada ainult pärast lapse sündimist ja võimalikult kiiresti pärast sünnitust, eelistatavalt enne platsenta sündi.

Intravenoosse manustamise korral tuleb karbetotsiini manustada aeglaselt, 1 minuti jooksul.

Carbetocin Auxilia on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Täiendavaid annuseid karbetotsiini ei tohi manustada.

##### Lapsed

Alla 12-aastastel lastel ei ole karbetotsiini kasutamine asjakohane.

Karbetotsiini ohutus ja efektiivsus noorukitel ei ole veel kindlaks tehtud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus karbetotsiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või oksütotsiini suhtes.
- Raseduse ajal ning sünnituse ajal enne vastsündinu sündi.
- Karbetotsiini ei tohi kasutada sünnituse esilekutsumiseks.
- Maksa- või neeruhaigus.
- Tõsised kardiovaskulaarsed häired.
- Epilepsia.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Karbetotsiin on kasutamiseks ainult hästi varustatud sünnitusabi osakondades, kus on kogu aeg olemas kogenud ja kvalifitseeritud personal.

Karbetotsiini ei tohi kasutada mis tahes perioodis enne sünnitust, sest selle uterotooniline toime kestab mitmeid tunde. See on märkimisväärselt erinev oksütotsiini infusiooni katkestamise järel nähtavast kiirest toime kadumise efektist.

Püsiva vaginaalse või emaka verejooksu kestmisel pärast karbetotsiini manustamist tuleb otsida selle põhjust. Selliste põhjuste hulka võiva kuuluda peetunud platsenta osad, perineaalsed, vaginaalsed ja emakakaela rebendid, mittetäielik emaka tühjenemine või vere hüübimishäired.

Karbetotsiin on mõeldud ainult ühekordseks intramuskulaarseks või intravenoosseks manustamiseks. Intravenoosse manustamise korral tuleb seda manustada aeglaselt, üle ühe minuti. Emaka püsiva hüpotoonia või atoonia korral, millega kaasneb ulatuslik verejooks, tuleb kaaluda mõne teise uterotoonilise ravimi kasutamist. Puuduvad kliinilised andmed karbetotsiini korduva manustamise kohta või selle kasutamisest emaka püsiva atoonia korral pärast oksütotsiini manustamist.

Loomkatsed on näidanud, et karbetotsiinil on mõningane antidiureetiline toime (vasopressiini aktiivsus: < 0,025 RÜ/viaalis), mistõttu ei saa välistada hüponatreemia teket, eriti kui patsient saab ka intravenoosselt suures mahus vedelikke. Krampide ja kooma vältimiseks tuleb jälgida varajasi sümptomeid – uimasust, loidust ja peavalu.

Üldiselt tuleb karbetotsiini kasutada ettevaatusega migreeni, astma ja südameveresoonkonna haiguste või mis tahes seisundite korral, kus kiire ekstratsellulaarse vedeliku lisamine võib põhjustada eluohtlikku seisundit juba niigi ülekoormatud organismis. Karbetotsiini manustamise peab otsustama arst pärast hoolikat kasu ja riski suhte hindamist, olles veendunud karbetotsiini manustamise kasulikkuses.

Puuduvad andmed karbetotsiini kasutamise kohta eklampsia patsientidel. Eklampsia ja preeklampsiaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Raseduseaegse diabeediga patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliiniliste uuringute käigus on karbetotsiini manustatud koos mitmete analgeetikumide, spasmolüütikumide ja epiduraal- või spinaalanesteesias kasutatavate ainetega ning koostoimeid ei ole tuvastatud. Spetsiaalseid koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Kuna karbetotsiini keemiline struktuur on väga sarnane oksütotsiinile, ei saa välistada oksütotsiiniga seotud koostoimete esinemist.

Kui oksütotsiini manustati 3...4 tundi pärast vasokonstriktorite profülaktilist manustamist seoses kaudaal-blokeeriva anesteesiaga, täheldati raske hüpertensiooni esinemist.

Kombineerimisel ergot-alkaloididega, nt metüülargometriiniga, võivad oksütotsiin ja karbetotsiin võimendada nende ainete vererõhku tõstvat toimet. Kui oksütotsiini või metüülargometriini manustatakse pärast karbetotsiini, võib esineda risk kumulatiivse toime tekkeks.

Kuna on leitud, et prostaglandiinid potentsierivad oksütotsiini toimet, võib eeldada, et see on nii ka karbetotsiini korral. Seetõttu ei soovitata prostaglandiine ja karbetotsiini koos manustada. Kui neid on koos manustatud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Mõned inhalatsiooni anesteetikumid, nt halotaan ja tsüklopropan, võivad suurendada karbetotsiini hüpotensiivset toimet ja nõrgendada selle toimet emakale. Samaaegsel manustamisel oksütotsiiniga on teatatud arütmiate tekkest.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Karbetotsiin on raseduse ajal vastunäidustatud ja seda ei tohi kasutada sünnituse esilekutsumiseks (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

Kliiniliste uuringute käigus ei ole teatatud märkimisväärsest mõjust piima väljutamisele. On näidatud, et vähene kogus karbetotsiini eritub imetava naise plasmast rinnapiima (vt lõik 5.2). Väike kogus karbetotsiini kandub pärast ühekordset manustamist üle ka ternespiima või rinnapiima ning selle saab imik piimaga, kuid arvatakse, et selle lagundavad sooleensüümid.

Pärast karbetotsiini kasutamist ei ole vaja imetamist piirata.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes karbetotsiini manustamise järgselt täheldatud kõrvaltoimed olid sama tüüpi ja sarnase esinemissagedusega, mida täheldati oksütotsiini manustamise järgselt.

Intravenoosne manustamine\* - kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, treemor	Pearinglus	
Südame häired			Tahhükardia, bradükardia, mis võib põhjustada südameseiskust, arütmia <sup>***</sup> , müokardi isheemia <sup>***</sup> ja QT pikenemist <sup>***</sup>
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, nahaõhetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Valu rindkeres, düspnoe	

Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu	Metallimaitse suus, oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Külmavärinad, valu	
Immunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon)

\* Põhineb keisrilõike uuringutel.

\*\*\* Teatud oksütotsiiniga (struktuurilt tihedalt seotud karbetotsiiniga).

Üksikjuhtudel on kliinilistes uuringutes teatud higistamisest.

Intramuskulaarne manustamine\*\* - kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Treemor	
Südame häired	Tahhükardia		Bradükardia, mis võib põhjustada südameseiskust, arütmiaat***, müokardi isheemia*** ja QT pikenedust***
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Nahaõhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Valu rindkeres	Düspnoe	
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kihelus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu, lihaskrampid		
Neerude ja kuseteede häired		Kusepeetus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad, püreeksia, valu		
Immunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon)

\*\* Põhineb vaginaalse sünnituse uuringutel.

\*\*\* Teatud oksütotsiiniga (struktuurilt tihedalt seotud karbetotsiiniga).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Karbetotsiini üleannustamine võib tekitada emaka hüperaktiivsuse, mis kas on või ei ole seotud ülitundlikkusega selle aine suhtes.

Oksütotsiini üleannustamisest tulenev hüperstimulatsioon tugevate (hüpertooniiliste) või pikaajsete (tetaaniiliste) kontraktsioonidega võib põhjustada emaka rebendi või sünnitusjärgse verejooksu.

Oksütotsiini üleannustamine võib rasketel juhtudel tekitada hüponatreemiat ja vee intoksikatsiooni, eriti kui sellega kaasneb samaaegne ulatuslik vedelike ülekannet. Kuna karbetotsiin on oksütotsiini analoog, ei saa välistada sarnaseid toimeid.

Karbetotsiini üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kui üleannustamise nähud või sümptomid ilmnevad, tuleb emale manustada hapnikku. Vee intoksikatsiooni korral on esmatähtis piirata vedelike tarbimist, forsseerida diureesi, korrigeerida elektrolüütide tasakaalu ja saada üksikjuhtudel tekkida võivad krampid kontrolli alla.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksütotsiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01BB03

Karbetotsiini farmakoloogilised ja kliinilised omadused on sellised, nagu pika toimeajaga oksütotsiini agonistidel.

Sarnaselt oksütotsiiniga seondub karbetotsiin selektiivselt emaka silelihaste oksütotsiini retseptoritega, stimuleerib emaka rütmilisi kokkutõmbeid, suurendab olemaolevate kontraktsioonide sagedust ja tõstab emaka lihaskonna toonust.

Sünnitusjärgses emakas on karbetotsiin võimeline suurendama emaka spontaansete kokkutõmmete sagedust ja jõudu. Emaka kokkutõmmete tekke algus pärast karbetotsiini intravenooset või intramuskulaarset manustamist on kiire, kindlaid kokkutõmbeid on täheldatud juba 2 minuti jooksul.

Võrreldes mitu tundi kestva oksütotsiini infusiooniga on karbetotsiini ühekordne intravenoosne või intramuskulaarne annus 100 mikrogrammi manustatuna pärast vastsündinu sündi piisav emaka kontraktsioonide säilitamiseks, mis hoiab ära emaka atoonia ja ulatusliku verejooksu tekke.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Karbetotsiini efektiivsus emaka atooniast põhjustatud sünnitusjärgse verejooksu vältimisel pärast keisrilõiget tõestati randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas topeltimiteeritud paralleelrühmadega uuringus, mis oli disainitud tõestamiseks karbetotsiini efektiivsust ja ohutust võrreldes 25 RÜ oksütotsiiniga. 659 tervet rasedat naist, kellele teostati plaaniline keisrilõige epiduraalanesteesias, said kas karbetotsiini 100 mikrogrammi/ml intravenoosse boolusannusena või oksütotsiini 25 RÜ 8-tunnise intravenoosse infusioonina.

Esmase tulemusnäitaja (vajadus oksütotsiini lisaannuse manustamiseks) analüüsi tulemused näitasid, et oksütotsiini lisaannust vajadis intravenoosselt 100 mikrogrammi karbetotsiini saanud uurimiselustest 15 (5%), võrreldes 32 uurimiselusega (10%) 25 RÜ oksütotsiini grupis ( $p = 0,031$ ).

Karbetotsiini efektiivsus sünnitusjärgse verejooksu vältimisel pärast vaginaalset sünnitust tõestati randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus. 29 645 uurimiselust randomiseeriti saama kas ühekordse intramuskulaarse annusena 100 mikrogrammi karbetotsiini või 10 RÜ oksütotsiini. Esmast tulemusnäitajat (verekaotus  $\geq 500$  ml või lisaks uterotoonikumide kasutamine) arvestades olid tulemused mõlemas ravirühmas sarnased (karbetotsiin: 2135 uurimiselust, 14,47%; oksütotsiin: 2122 uurimiselust, 14,38%; suhteline risk [*relative risk*, RR] 1,01; 95% CI: 0,95 kuni 1,06), mis näitab, et karbetotsiin ei ole esmast efektiivsuse tulemusnäitajat silmas pidades oksütotsiinist vähem tõhus.

#### Lapsed

Karbetotsiini kliinilise arendamise käigus sünnitusjärgse verejooksu vältimiseks pärast vaginaalset sünnitust, said 151 naist vanuses 12 kuni 18 aastat karbetotsiini soovitatud annuses 100 mikrogrammi ja 162 naist oksütotsiini 10 RÜ. Efektiivsus ja ohutus oli neil patsientidel kahes ravirühmas sarnane.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Karbetotsiini farmakokineetikat on uuritud tervetel naissoost uuritavatel. Karbetotsiinil on pärast intravenooset manustamist kahefaasiline eliminatsioon, farmakokineetika on annustevahemikus 400...800 mikrogrammi lineaarne. Mediaanne lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast intravenooset manustamist 33 minutit ja pärast intramuskulaarset manustamist 55 minutit. Intramuskulaarsel manustamisel saavutatakse maksimaalsed kontsentratsioonid pärast 30 minutit ja keskmine biosaadavus on 77%. Keskmine jaotusruumala pseudo-tasakaalu tingimustes ( $V_z$ ) on 22 liitrit. Muutumatu vormi renaalne kliirens on madal, < 1% süstitud annusest eritub neerude kaudu muutumatul kujul.

Pärast 70 mikrogrammi karbetotsiini intramuskulaarset manustamist viiele tervele imetavale naisele olid karbetotsiini kontsentratsioonid piimaproovides määratavad. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas oli alla 20 pikogrammi/ml, mis oli ligikaudu 56 korda madalam kui plasmas 120. minutil.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidel, kus ravimit manustati poegimisest kuni 21. laktatsiooni päevani, näitasid järglaste kehakaalu juurdekasvu aeglustumist. Teisi toksilisi toimeid ei täheldatud. Näidustus ei kohusta läbi viima uuringuid toimest fertiilsusele või embrüotoksilisusele.

Kartsinogeensuse uuringuid karbetotsiiniga ei ole läbi viidud, sest näidustuse kohaselt manustatakse ravimit ainult üks kord.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid  
Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Ravimit tuleb hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Maksimaalsed lubatud kõrvalekalded säilitamistingimustest on:

- hoituna 8 °C...25 °C – maksimaalselt 3 kuud;

- hoituna > 25 °C...40 °C – maksimaalselt 3 päeva.

Mitte hoida temperatuuril üle 40 °C.

Kõlblikkusaeg pärast viaali esmast avamist

Lahus tuleb ära kasutada kohe pärast viaali esmast avamist.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu tüüp I klaasviaal (2R), mis on suletud halli punnkorgiga (tüüp I) ja fluoropolümeerist kattega ning polüpropüleenist plastnõobikesega eemaldatava alumiiniumist kaanega, sisaldab 1 ml süstelahust.

Pakendis 4 või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutada ainult selgeid ja ilma osakesteta lahuseid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Auxilia Pharma OÜ  
Salme 33  
50106 Tartu  
Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

941017

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.06.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.02.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2023