

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DURATOCIN 100 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Carbetocina 100 microgrammi/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

DURATOCIN è indicato per la prevenzione dell'emorragia post-parto causata da atonia uterina.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Taglio cesareo sotto anestesia epidurale o spinale:

Prelevare 1 ml di DURATOCIN contenente 100 microgrammi di carbetocina e somministrare solo mediante iniezione endovenosa, sotto un'adeguata supervisione medica in ospedale.

Parto vaginale:

Prelevare 1 ml di DURATOCIN contenente 100 microgrammi di carbetocina e somministrare mediante iniezione endovenosa o iniezione intramuscolare, sotto un'adeguata supervisione medica in ospedale.

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa o intramuscolare.

La carbetocina deve essere somministrata solo dopo il parto del bambino e il più presto possibile dopo il parto, preferibilmente prima dell'espulsione della placenta.

Per la somministrazione endovenosa la carbetocina deve essere somministrata lentamente, per oltre 1 minuto.

DURATOCIN deve essere utilizzato in singola somministrazione. Non devono essere somministrate ulteriori dosi di carbetocina.

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso pertinente della carbetocina nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

La sicurezza e l'efficacia della carbetocina negli adolescenti non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nella sezione 5.1 ma nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta.

4.3. Controindicazioni

- Durante la gravidanza e il travaglio prima della nascita del neonato.
- Carbetocina non deve essere usata per indurre il parto.
- Ipersensibilità alla carbetocina, all'ossitocina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattie epatiche o renali.
- Casi di disturbi cardiovascolari gravi.
- Epilessia.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La somministrazione di carbetocina deve avvenire solamente in unità specialistiche di ostetricia ben equipaggiate, con personale qualificato ed esperto, presente in ogni momento.

L'uso di carbetocina in qualsiasi momento precedente il parto non è appropriato poiché la sua attività uterotonica persiste per diverse ore.

Ciò è in netto contrasto con la rapida riduzione dell'effetto osservato dopo interruzione di un'infusione di ossitocina.

Qualora si presenti un sanguinamento vaginale o uterino persistente dopo somministrazione di carbetocina ne deve essere individuata la causa. Tra le possibili cause si devono considerare: frammenti placentari trattenuti, lacerazioni perineali, vaginali e della cervice, inadeguata riparazione uterina, o disturbi della coagulazione.

La carbetocina va usata solo in singola somministrazione, intramuscolare o endovenosa. In caso di somministrazione endovenosa, deve essere somministrata lentamente per oltre un minuto. In caso di ipotonia o atonia uterina persistenti e conseguente eccessivo sanguinamento deve essere considerata una terapia aggiuntiva con un altro uterotonico. Non ci sono dati a sostegno dell'utilizzo di ulteriori somministrazioni di carbetocina o dell'uso della stessa in seguito ad atonia uterina persistente dopo ossitocina.

Studi su animali hanno mostrato che la carbetocina possiede una certa attività antidiuretica (attività vasopressinica: <0,025 UI/ flaconcino) e quindi non può essere esclusa la possibilità di iposodiemia, soprattutto in pazienti ai quali sono stati somministrati grossi volumi di liquidi per via endovenosa. Devono essere riconosciuti i primi segnali di sonnolenza, perdita dell'attenzione e mal di testa al fine di prevenire convulsioni e coma.

In generale, la carbetocina deve essere usata con cautela in presenza di emicrania, asma, disturbi cardiovascolari o in qualsiasi stato in cui un rapido aumento dell'acqua extracellulare può essere rischioso per un sistema già sovraccaricato. La decisione di somministrare carbetocina deve essere presa dal medico dopo un'attenta valutazione del potenziale beneficio della carbetocina in questi particolari casi.

Non sono disponibili dati sull'uso della carbetocina in pazienti con eclampsia. I pazienti con eclampsia e pre-eclampsia devono essere attentamente monitorati.

Non sono stati condotti studi specifici in caso di diabete mellito gestazionale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici, la carbetocina è stata somministrata in associazione con analgesici, spasmolitici e agenti usati per anestesia epidurale o spinale, e non è stato identificato nessun caso di interazione tra farmaci.

Non sono stati condotti studi specifici di interazione.

Avendo la carbetocina una struttura molto simile a quella dell'ossitocina, non possono essere escluse interazioni note associate all'ossitocina: è stata riportata ipertensione grave quando l'ossitocina è somministrata 3-4 ore dopo la somministrazione preventiva di un vasocostrittore in concomitanza all'anestesia caudale.

L'ossitocina e la carbetocina, in combinazione con alcaloidi della segale cornuta, come la metilergometrina, possono potenziare l'effetto ipertensivo di questi agenti.

Se dopo la carbetocina sono somministrate ossitocina o metilergometrina ci può essere un rischio di esposizione cumulativa.

Poiché è stato dimostrato che le prostaglandine potenziano l'effetto dell'ossitocina, ci si attende che ciò possa accadere anche con la carbetocina. Pertanto, non è raccomandato impiegare insieme prostaglandine e carbetocina. Se esse sono somministrate contemporaneamente la paziente deve essere attentamente monitorata.

Alcuni anestetici somministrati per inalazione, come alotano e ciclopropano, possono aumentare l'effetto ipotensivo e diminuire l'effetto della carbetocina sull'utero. Sono state riportate aritmie per ossitocina durante l'utilizzo contemporaneo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Carbetocina è controindicata durante la gravidanza e non deve essere utilizzata per indurre il parto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non sono stati riportati effetti significativi sulla discesa del latte durante gli studi clinici. Una piccola quantità di carbetocina passa dal plasma al latte materno (vedere paragrafo 5.2). Si presume che piccole quantità trasferite nel colostro o nel latte materno dopo una singola iniezione di carbetocina e successivamente ingerite dal neonato, siano degradate dagli enzimi nell'intestino.

Non è necessario limitare l'allattamento dopo l'uso di carbetocina.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

Gli eventi avversi osservati con carbetocina durante gli studi clinici sono stati dello stesso tipo e frequenza di quelli osservati con ossitocina.

Somministrazione endovenosa * - Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Sistemi di organi	Molto comuni ≥1/10	Comuni ≥1/100 e <1/10	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, tremore	Vertigini	
Patologie cardiache			Tachicardia, bradicardia***, aritmia***, ischemia del miocardio***, prolungamento del QT***
Patologie vascolari	Ipotensione, rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dolore al torace, dispnea	
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Sapore metallico, vomito	
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Brividi, dolore	

* Basato su studi in casi di taglio cesareo

*** Segnalato con ossitocina (strettamente correlata per struttura alla carbetocina)

Negli studi clinici, è stata segnalata sporadicamente sudorazione

Somministrazione intramuscolare ** - Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Sistemi di organi	Non comuni ≥1/1000 e <1/100	Rari ≥1/10000 e <1/1000	Non nota (la frequenza non può
-------------------	--------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

			essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, vertigini	Tremore	
Patologie cardiache	Tachicardia		Bradycardia***, aritmia***, ischemia del miocardio***, prolungamento del QT***
Patologie vascolari	Ipotensione	Rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore al torace	Dispnea	
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale, vomito		
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo		Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena, debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi, piressia, dolore		

** Basato su studi sul parto vaginale

*** Segnalato con ossitocina (strettamente correlata per struttura alla carbetocina)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Un sovradosaggio di carbetocina può produrre iperattività uterina dovuta o meno all'ipersensibilità a questo prodotto.

L'iperstimolazione con contrazioni forti (ipertoniche) o prolungate (tetaniche), risultanti da dosi eccessive di ossitocina, può portare a rottura uterina o emorragia post-parto.

Un sovradosaggio di ossitocina può portare a iposodiemia e intossicazione da acqua in casi gravi, specialmente quando associate a un eccessivo apporto di liquidi. Essendo la carbetocina un analogo dell'ossitocina, la possibilità di un simile evento non può essere esclusa.

Il trattamento di un sovradosaggio di carbetocina consiste in una terapia sintomatica e di supporto.

In caso di comparsa di segni o sintomi di sovradosaggio, deve essere somministrato ossigeno alla madre. In caso di intossicazione idrica, è essenziale ridurre l'apporto di liquidi, promuovere la diuresi, correggere lo sbilanciamento elettrolitico e controllare l'eventuale insorgenza di convulsioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ossitocina ed analoghi, codice ATC: H01BB03

Le proprietà cliniche e farmacologiche della carbetocina sono quelle di un agonista dell'ossitocina ad azione prolungata.

Come l'ossitocina, la carbetocina si lega selettivamente ai recettori per l'ossitocina a livello della muscolatura liscia dell'utero, stimola la contrazione ritmica dell'utero, aumenta la frequenza delle contrazioni esistenti ed aumenta il tono della muscolatura dell'utero.

Nell'utero post-parto, la carbetocina è in grado di aumentare la velocità e la forza delle contrazioni uterine spontanee. L'inizio delle contrazioni uterine in seguito alla somministrazione di carbetocina è rapido dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare, con contrazioni decise ottenute entro 2 minuti.

Una singola dose endovenosa o intramuscolare di 100 microgrammi di carbetocina somministrata dopo il parto è sufficiente per mantenere un'adeguata contrazione uterina così da prevenire l'atonía uterina e l'eccessivo sanguinamento in modo comparabile ad una infusione di diverse ore di ossitocina.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia della carbetocina nella prevenzione dell'emorragia post-parto, dovuta all'atonía uterina in seguito a taglio cesareo, è stata stabilita in uno studio randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco, in doppio placebo, a gruppi paralleli, disegnato per stabilire l'efficacia e la sicurezza della carbetocina rispetto all'ossitocina 25 UI. Seicentocinquantanove donne in gravidanza in buona salute, sottoposte a taglio cesareo in elezione e in anestesia epidurale, hanno ricevuto carbetocina 100 µg/ml in bolo EV o ossitocina 25 UI in infusione EV in 8 ore.

I risultati dell'analisi dell'endpoint primario, necessità di un ulteriore intervento ossitocico, hanno mostrato che è stato necessario un ulteriore intervento ossitocico in 15 (5%) soggetti trattati con

carbetocina 100 µg EV rispetto a 32 (10%) soggetti nel gruppo di trattamento con ossitocina 25 UI (p = 0,031).

L'efficacia della carbetocina nella prevenzione dell'emorragia post-parto in seguito al parto vaginale è stata stabilita in uno studio randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco. Un totale di 29645 soggetti è stato randomizzato a ricevere una singola dose intramuscolare di carbetocina 100 µg o di ossitocina 10 UI. Riguardo all'endpoint primario, perdita di sangue ≥ 500 ml o l'uso di uterotonici aggiuntivi, sono stati ottenuti tassi simili in entrambi i gruppi di trattamento (carbetocina: 2135 soggetti, 14,47%; ossitocina: 2122 soggetti, 14,38%; rischio relativo [RR] 1,01; 95 % IC: da 0,95 a 1,06), dimostrando la non inferiorità della carbetocina rispetto all'ossitocina in riferimento all'endpoint primario.

Popolazione pediatrica

Nello sviluppo clinico della carbetocina per la prevenzione dell'emorragia post-parto in seguito al parto vaginale, 151 donne di età compresa tra 12 e 18 anni hanno ricevuto carbetocina alla dose raccomandata di 100 µg e 162 hanno ricevuto ossitocina 10 UI. L'efficacia e la sicurezza sono risultate simili nei due bracci di trattamento in queste pazienti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della carbetocina è stata studiata in soggetti femminili sani. Dopo somministrazione endovenosa, la carbetocina mostra un'eliminazione bifasica con una farmacocinetica lineare in un intervallo di dosi tra 400 e 800 microgrammi. L'emivita di eliminazione terminale mediana è di 33 minuti dopo somministrazione endovenosa e di 55 minuti dopo somministrazione intramuscolare. Dopo la somministrazione intramuscolare, le concentrazioni di picco vengono raggiunte dopo 30 minuti e la biodisponibilità media è del 77%. Il volume medio di distribuzione allo pseudo-equilibrio (V_z) è di 22 L. La clearance renale della forma non modificata è bassa, con meno dell'1% della dose iniettata escreta immodificata per via renale.

Dopo somministrazione intramuscolare di 70 µg di carbetocina in 5 donne sane che allattavano, le concentrazioni di carbetocina sono state rilevate nei campioni di latte. Dopo 120 minuti, il picco medio delle concentrazioni nel latte materno era inferiore a 20 pg/mL, circa 56 volte più basso rispetto a quello del plasma.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non rivelano un particolare rischio per gli esseri umani in base a studi convenzionali di farmacologia, di tossicologia per dosi ripetute, di genotossicità e di tollerabilità locale.

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti, con una somministrazione giornaliera del medicinale dal giorno del parto fino al 21° giorno di allattamento hanno mostrato una riduzione dell'aumento di peso corporeo della prole. Non sono stati osservati altri effetti tossici. L'indicazione non autorizza studi sulla fertilità o di embriotossicità.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con la carbetocina data la natura di somministrazione unica dell'indicazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

L-metionina
Acido succinico
Mannitolo
Idrossido di sodio per aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la prima apertura del flaconcino: la soluzione deve essere usata immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che l'apertura, la ricostituzione e la diluizione escludano il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione in uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i flaconcini nell'astuccio originale per proteggerli dalla luce. Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non congelare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I (2R) con tappi in bromobutile tipo 1 con ghiera in alluminio, contenenti 1 ml di soluzione iniettabile.

Confezione da 5 flaconcini.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

DURATOCIN è solo per uso endovenoso e intramuscolare. Devono essere usate solamente le soluzioni trasparenti praticamente prive di particelle.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale residuo deve essere eliminato secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. - via C. Imbonati, 18 - 20159 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DURATOCIN 100 microgrammi/ml soluzione iniettabile – 5 flaconcini in vetro da 1 ml AIC n. 037567029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n.779/2008 del 29 Gennaio 2008 (G.U. n.38 del 14.02.2008)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco