

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbetocin Aguettant 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 ml Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Carbetocin.

Oxytocin-Aktivität: ca. 50 I.E. Oxytocin/Spritze

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung, pH-wert von 3,0-4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carbetocin Aguettant ist zur Prävention von postpartalen Blutungen aufgrund von Uterusatonie angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kaiserschnittentbindung unter Epidural- oder Spinalanästhesie:

1 ml Carbetocin Aguettant, das 100 Mikrogramm Carbetocin enthält, ausschließlich über intravenöse Injektion unter angemessener ärztlicher Aufsicht in einem Krankenhaus verabreichen.

Vaginale Entbindung:

1 ml Carbetocin Aguettant, das 100 Mikrogramm Carbetocin enthält, über intravenöse oder intramuskuläre Injektion unter angemessener ärztlicher Aufsicht in einem Krankenhaus verabreichen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Carbetocin darf nur nach der Entbindung verabreicht werden, und zwar so schnell wie möglich nach der Geburt, vorzugsweise vor der Ausstoßung der Plazenta.

Bei der intravenösen Verabreichung muss Carbetocin langsam, über den Zeitraum von 1 Minute verabreicht werden.

Carbetocin Aguettant ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es darf keine weitere Dosis Carbetocin verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegt keine relevante Nutzung von Carbetocin bei Kindern unter 12 Jahren vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carbetocin bei Jugendlichen wurde noch nicht festgelegt.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Carbetocin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Während einer Schwangerschaft und Wehen vor der Geburt des Kindes
- Carbetocin darf nicht zur Einleitung der Wehentätigkeit verwendet werden
- Nieren- oder Lebererkrankungen
- schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Epilepsie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbetocin ist nur zur Anwendung in gut ausgestatteten Geburtshilfeabteilungen mit erfahrener qualifiziertem Personal vorgesehen.

Die Verabreichung von Carbetocin vor der Geburt des Kindes ist nicht angezeigt, da die uterotone Wirkung über mehrere Stunden anhält. Dies steht in markantem Gegensatz zur schnellen Abnahme der Wirkung von Oxytocin nach Beendigung der Infusion.

Sollten die vaginalen oder uterinen Blutungen nach Verabreichung von Carbetocin anhalten, muss die Ursache festgestellt werden. Eventuelle Ursachen könnten Reste der Plazenta, perineale, vaginale und zervikale Risswunden, eine unzureichende Versorgung des Uterus oder Blutgerinnungsstörungen sein.

Carbetocin ist nur zur einmaligen intramuskulären oder intravenösen Anwendung bestimmt. Im Falle einer intravenösen Verabreichung muss es langsam, über den Zeitraum von 1 Minute verabreicht werden. Bei fortgesetzter Uterushypotonie oder -atonie und den sich daraus ergebenden übermäßigen Blutungen soll eine zusätzliche Behandlung mit einem anderen Uterotonikum in Betracht gezogen werden. Es gibt keine Daten über zusätzliche Dosen von Carbetocin, oder über die Anwendung von Carbetocin bei persistierender Uterusatonie nach Oxytocin-Gabe.

Tierstudien haben ergeben, dass Carbetocin einen antidiuretischen Effekt hat (Vasopressin-Aktivität: $<0,025$ I.E./Ampulle). Daher kann die Möglichkeit einer Hyponatriämie nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patientinnen, die große Volumina von Infusionslösungen erhalten. Frühe Anzeichen von Benommenheit, Apathie und Kopfschmerzen sollten beachtet werden, um Krämpfe und Koma zu verhindern.

Grundsätzlich sollte Carbetocin bei Vorliegen von Migräne, Asthma und kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen Situationen, in denen eine schnelle Erhöhung des extrazellulären Wassers den ohnehin überlasteten Organismus gefährden kann, mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung, Carbetocin anzuwenden, sollte in diesen Fällen vom Arzt unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse getroffen werden.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Carbetocin bei Patientinnen mit Eklampsie vor. Patientinnen mit Eklampsie und Präeklampsie müssen sorgfältig überwacht werden.

Es wurden keine Studien hinsichtlich Schwangerschaftsdiabetes durchgeführt.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Carbetocin zusammen mit verschiedenen Analgetika, Spasmolytika und Mitteln zur epiduralen oder spinalen Anästhesie verabreicht. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Carbetocin strukturell dem Oxytocin verwandt ist, können Wechselwirkungen, die mit Oxytocin assoziiert werden, auch bei Carbetocin nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Oxytocin 3 - 4 Stunden nach der prophylaktischen Verabreichung eines Vasokonstriktors zusammen mit einer Kaudalanästhesie verabreicht wurde, wurde schwere Hypertonie beobachtet.

Bei der Kombination mit Ergot-Akaloiden wie Methylergometrin können Oxytocin und Carbetocin deren Blutdruck steigernde Wirkung verstärken. Bei der Anwendung von Methylergometrin oder Oxytocin nach der Gabe von Carbetocin besteht das Risiko einer kumulierten Wirkung.

Da festgestellt wurde, dass Prostaglandine die Wirkung von Oxytocin verstärken, muss erwartet werden, dass dies auch bei Carbetocin der Fall ist. Deshalb sollten Prostaglandine nicht gleichzeitig mit Carbetocin angewendet werden. Falls diese Substanzen trotzdem gleichzeitig verabreicht werden, muss die Patientin streng überwacht werden.

Einige Inhalations-Anästhetika wie Halothane und Cyclopropan können die Blutdruck senkende Wirkung verstärken und die Wirkung von Carbetocin auf den Uterus schwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxytocin wurden Arrhythmien beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carbetocin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und darf nicht zur Einleitung der Wehentätigkeit verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Während der klinischen Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschleusen der Muttermilch beobachtet. Bei stillenden Frauen wurden geringe Mengen von Carbetocin in der Muttermilch festgestellt (siehe Abschnitt 5.2). Die kleinen Mengen Carbetocin, die nach einer einmaligen Gabe ins Kolostrum oder in die Muttermilch übergehen und vom Säugling aufgenommen werden, werden dort im Magen-Darm-Trakt abgebaut.

Das Stillen muss nach der Anwendung von Carbetocin nicht eingeschränkt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Carbetocin beobachtet wurden, waren in Häufigkeit und Schweregrad vergleichbar mit denen von Oxytocin.

Intravenöse Verabreichung* – Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 und <1/10	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Tremor	Benommenheit	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Flush		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Brustschmerzen, Atemnot	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Bauchschmerzen	Metallischer Geschmack im Mund, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Schüttelfrost, Schmerzen	
Herzkrankungen			Tachykardie, Bradykardie***, Arrhythmie***, Myokardischämie*** und QT- Verlängerung***

* Basierend auf Studien zu Kaiserschnitten

*** Mit Oxytocin berichtet (strukturell eng mit Carbetocin verwandt)

In klinischen Studien wurde vereinzelt von Schwitzen berichtet.

Intramuskuläre Verabreichung** – Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Gelegentlich ≥1/1000 und <1/100	Selten ≥1/10000 and <1/1000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Zittern	
Herzkrankungen	Tachykardie		Bradykardie***, Arrhythmie***, Myokardischämie*** und QT- Verlängerung***
Gefäßerkrankungen	Hypotonie,	Hitzewallungen	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Brustschmerzen	Atemnot	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Pyrexie, Schmerzen		

** Basierend auf Studien zu vaginaler Entbindung

*** Mit Oxytocin berichtet (strukturell eng mit Carbetocin verwandt)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 Wien,

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Überdosierung mit Carbetocin kann uterine Hyperaktivität hervorrufen. Die Ursache hierfür kann Überempfindlichkeit auf diesen Wirkstoff sein.

Überstimulierung mit starken (hypertonen) oder verlängerten (tetanischen) Kontraktionen aufgrund von Oxytocin-Überdosierung kann eine Uterusruptur oder Blutungen post partum hervorrufen.

Überdosierung mit Oxytocin kann in schweren Fällen zu Hyponatriämie und Wasserintoxikation führen, insbesondere bei gleichzeitiger exzessiver Flüssigkeitsaufnahme. Da Carbetocin ein Analogon von Oxytocin ist, kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Bei Überdosierung von Carbetocin sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überdosierung sollte der Mutter Sauerstoff zugeführt werden. Im Falle einer Wasserintoxikation ist es wichtig, die Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken, die Diurese anzuregen, die Elektrolyt-Störung zu korrigieren und eventuell auftretende Konvulsionen zu kontrollieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Oxytocin und Analoga,

ATC-Code: H01BB03

Wirkmechanismus

Die pharmakologischen und klinischen Eigenschaften von Carbetocin entsprechen denen eines langwirkenden Oxytocin-Agonisten.

Wie Oxytocin bindet Carbetocin selektiv an Oxytocin-Rezeptoren im glatten Uterusmuskel, stimuliert rhythmische Kontraktionen des Uterus, steigert die Frequenz bereits vorhandener Kontraktionen und erhöht den Tonus der Uterusmuskulatur.

Post partum kann Carbetocin Rate und Stärke der spontanen uterinen Kontraktionen steigern. Nach Verabreichung von Carbetocin beginnen die uterinen Kontraktionen rasch mit einer starken Kontraktion innerhalb von 2 Minuten.

Eine einmalige intravenöse oder intramuskuläre Dosis von 100 Mikrogramm Carbetocin nach der Geburt ist ausreichend, um adäquate uterine Kontraktionen zu erreichen, die Uterusatonie und übermäßige Blutungen verhindern. Dies ist vergleichbar mit einer Oxytocin-Infusion über mehrere Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Carbetocin bei der Prävention von Blutungen post partum aufgrund von Uterusatonie infolge einer Kaiserschnittgeburt wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden, Double-Dummy Parallelgruppenstudie zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Carbetocin im Vergleich zu Oxytocin 25 IE nachgewiesen. Sechshundertneunundfünfzig gesunde, schwangere Frauen mit einem geplanten Kaiserschnitt unter Epiduralanästhesie bekamen entweder Carbetocin 100 µg/ml als i.v. Bolusdosis oder Oxytocin 25 IE als 8-stündige i.v. Infusion verabreicht.

Die Ergebnisse der Analyse des primären Endpunktes, der Bedarf einer zusätzlichen oxytozischen Intervention, zeigten, dass eine zusätzliche oxytozische Intervention bei 15 (5 %) der Studienteilnehmerinnen erforderlich war, die Carbetocin 100 µg i.v. erhielten, verglichen mit 32 (10 %) der Studienteilnehmerinnen in der Oxytocin 25 IE Gruppe (p=0,031).

Die Wirksamkeit von Carbetocin bei der Prävention von Blutungen post partum infolge einer vaginalen Entbindung wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie festgestellt. Insgesamt wurden 29645 Studienteilnehmerinnen randomisiert, um eine einzelne intramuskuläre Dosis von entweder Carbetocin 100 µg oder Oxytocin 10 IE verabreicht zu bekommen. Für den primären Endpunkt eines Blutverlusts von ≥ 500 mL oder der Anwendung zusätzlicher Uterotonika wurden in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Werte erzielt (Carbetocin: 2135 Studienteilnehmerinnen, 14,47 %; Oxytocin: 2122 Studienteilnehmerinnen, 14,38 %; relatives Risiko [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 bis 1,06), wodurch die Nicht-Unterlegenheit von Carbetocin im Vergleich zu Oxytocin im Hinblick auf den primären Endpunkt belegt wird.

Kinder und Jugendliche

Bei der klinischen Entwicklung von Carbetocin zur Prävention von Blutungen post partum infolge einer vaginalen Entbindung wurde 151 Frauen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren Carbetocin in der empfohlenen Dosis von 100 µg verabreicht und 162 wurde Oxytocin 10 IE verabreicht. Die Wirksamkeit und Sicherheit war in beiden Behandlungsgruppen bei diesen Patientinnen ähnlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Carbetocin wurde bei gesunden weiblichen Studienteilnehmerinnen untersucht. Nach intravenöser Verabreichung weist Carbetocin eine biphasische Elimination mit linearer Pharmakokinetik im Dosisbereich von 400 bis 800 Mikrogramm auf. Die mediane terminale Eliminationshalbwertszeit ist 33 Minuten nach intravenöser Verabreichung und 55 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung. Nach intramuskulärer Verabreichung werden Spitzenkonzentrationen nach 30 Minuten erreicht, und die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt 77 %. Das mittlere Verteilungsvolumen bei Pseudogleichgewicht (V_z) beträgt 22 l. Die renale Clearance der unveränderten Form ist niedrig; <1 % der injizierten Dosis werden unverändert von den Nieren ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Verabreichung von 70 µg Carbetocin an 5 gesunde, stillende Mütter waren Carbetocin-Konzentrationen in Milchproben nachweisbar. Die mittleren Höchstkonzentrationen in der Milch lagen unter 20 pg/ml, was einem in etwa 56-mal niedrigeren Wert entspricht als jenem in Plasma bei 120 min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Studie zur Reproduktionstoxizität in Ratten mit täglichen Injektionen vom Gebären bis zum 21. Tag der Laktation zeigte eine reduzierte Gewichtszunahme bei den Nachkommen. Andere toxische Wirkungen wurden nicht beobachtet. Aufgrund der Indikation waren Fertilitäts- und Embryotoxizitätsstudien nicht erforderlich.

Karzinogenitätsstudien mit Carbetocin wurden nicht durchgeführt, da die Indikation die Anwendung einer Einzeldosis vorsieht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Anbruch der Spritze muss die Lösung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolben und einer Kappenspitze (Elastomer) ohne Kanüle in Packungen zu je 5 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Carbetocin Aguettant ist nur zur intravenösen und intramuskulären Anwendung bestimmt.

Die Lösung muss vor Verabreichung optisch geprüft werden. Es darf nur klare, partikelfreie Lösung verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire AGUETTANT
1, rue Alexander Fleming,
69007 Lyon,
FRANKREICH

Mitvertrieb:
AGUETTANT Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Str. 24
40764 LANGENFELD
DEUTSCHLAND

8. ZULASSUNGSNUMMER

135894

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.11.2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.02.2019

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.