

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carbetocin EVER Pharma 100 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mikrogramů karbetocinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok o pH 5,6–6,5 a osmolalitě 600 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Carbetocin EVER Pharma je indikován k prevenci poporodního krvácení v důsledku děložní atonie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Císařský řez s epidurální nebo spinální anestezii:

Jeden ml přípravku Carbetocin EVER Pharma obsahujícího 100 mikrogramů karbetocinu se podává výhradně intravenózní injekcí za odpovídajícího lékařského dohledu v nemocnici.

Vaginální porod:

Jeden ml přípravku Carbetocin EVER Pharma obsahujícího 100 mikrogramů karbetocinu se podává intravenózní nebo intramuskulární injekcí za odpovídajícího lékařského dohledu v nemocnici.

Pediatrická populace

Použití karbetocinu u dětí mladších 12 let není relevantní.

Bezpečnost a účinnost karbetocinu u dospívajících dosud nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

Karbetocin musí být podán pouze po porodu dítěte. Má se podat co nejdříve po porodu, pokud možno ještě před odloučením placenty.

Při intravenózním podání musí být karbetocin podáván pomalu po dobu 1 minuty.

Carbetocin EVER Pharma je určen pouze k jednorázovému použití. Žádné další dávky karbetocinu nemají být podány.

4.3 Kontraindikace

- Během těhotenství a v průběhu porodu před vlastním porodem dítěte.
- Karbetocin se nesmí použít k indukci porodu.
- Hypersenzitivita na léčivou látku, oxytocin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Onemocnění jater nebo ledvin.
- Závažné kardiovaskulární poruchy.
- Epilepsie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Karbetocin je určen k použití pouze v dobře vybavených specializovaných porodnických odděleních s nepřetržitou dostupností zkušených a kvalifikovaných pracovníků.

Použití karbetocinu v jakékoli fázi před porodem dítěte není vhodné, protože jeho uterotonický účinek přetrvává několik hodin. To je ve výrazném kontrastu s rychlým odezněním účinku pozorovaným po ukončení infuze oxytocinu.

V případě přetrvávajícího vaginálního nebo děložního krvácení po podání karbetocinu musí být stanovena jeho příčina. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát v případech, jako jsou zadržené části placenty, perineální, vaginální nebo děložní lacerace, nedostatečné zotavení dělohy nebo porucha krevní srážlivosti.

Karbetocin je určen pouze k jednorázovému použití (intramuskulární nebo intravenózní podání). V případě intravenózního použití se musí aplikovat pomalu po dobu 1 minuty. V případě přetrvávající děložní hypotonie nebo atonie a následného nadměrného krvácení musí být zvážena dodatečná léčba dalšími uterotoniky. Nejsou dostupné žádné údaje, týkající se dodatečného dávkování karbetocinu nebo použití karbetocinu po přetrvávající atonii dělohy po oxytocinu.

Studie na zvířatech prokázaly, že karbetocin vykazuje určitou antidiuretickou aktivitu (vazopresorická aktivita: $< 0,025$ IU/injekční lahvička nebo ampulka) a proto nemůže být vyloučena možnost hyponatremie, zvláště u pacientek, které dostávají též velký objem intravenózních tekutin. Časné příznaky ospalosti, apatie a bolesti hlavy mají být rozpoznány, aby se předešlo křečím a kómatu.

Obecně má být karbetocin používán s opatrností v případě výskytu migrény, astmatu a kardiovaskulárních onemocnění nebo při jakémkoliv jiném stavu, kdy může rychlé přidání extracelulární vody vyvolat riziko pro již přetížený systém. Rozhodnutí o podání karbetocinu má učinit lékař po pečlivém zvážení možného přínosu, který může karbetocin v těchto specifických případech přinést.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití karbetocinu u pacientek s eklampií. Pacientky s eklampií a preeklampií mají být pečlivě monitorovány.

Specifické studie u pacientek s gestačním diabetem mellitem nebyly provedeny.

Carbetocin EVER Pharma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1ml ampulce/injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během klinických studií byl karbetocin podáván spolu s analgetiky, spasmolytiky a přípravky používanými k epidurální nebo spinální anestezii, přičemž nebyly pozorovány žádné lékové interakce.

Specifické interakční studie nebyly provedeny.

Vzhledem k tomu, že je karbetocin strukturně velmi podobný oxytocinu, nemůže být vyloučen výskyt interakcí spojených s oxytocinem:

Byla hlášena závažná hypertenze při podání oxytocinu 3 až 4 hodiny po profylaktickém podání vazokonstrikční látky v souvislosti s kaudální blokovou anestezií.

Při současném podávání s námelovými alkaloidy, jako je methylergometrin, mohou oxytocin a karbetocin zvýšit krevní tlak vystupňovaným účinkem těchto látek. Pokud je po podání karbetocinu podán oxytocin nebo methylergometrin, může existovat riziko kumulativní expozice.

Vzhledem k tomu, že bylo zjištěno, že prostaglandiny potencují účinek oxytocinu, očekává se, že k tomu může docházet i u karbetocinu. Současné použití prostaglandinů a karbetocinu se proto nedoporučuje. Pokud jsou podávány současně, pacientka má být pečlivě monitorována.

Některá inhalační anestetika jako například halotan a cyklopropan mohou zesilovat hypotenzní účinek karbetocinu a oslabovat jeho účinek na dělohu. Při současném použití s oxytocinem byly hlášeny arytmie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Karbetocin je během těhotenství kontraindikován a nesmí být používán k vyvolání porodu (viz bod 4.3).

Kojení

Nebyly hlášeny žádné významné účinky na spuštění tvorby mléka v průběhu klinických studií. Bylo prokázáno, že malé množství karbetocinu přechází z plazmy do mateřského mléka kojících žen (viz bod. 5.2). Předpokládá se, že malé množství látky, které přešlo do kolostra nebo mateřského mléka po jedné injekci karbetocinu a následně bylo požit dítětem, je degradováno střevními enzymy.

Po použití karbetocinu není nutné kojení omezovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u karbetocinu v průběhu klinických studií byly stejného druhu a frekvence jako nežádoucí účinky pozorované u oxytocinu.

Intravenózní podání – Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	

Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, třes	Závrať	
Srdeční poruchy			Tachykardie, bradykardie, která může vést k zástavě srdce, arytmie***, ischemie myokardu*** a prodloužení QT intervalu***
Cévní poruchy	Hypotenze, zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bolest na hrudi, dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Kovová chuť, zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit tepla	Zimnice, bolest	

* Na základě studií s císařským řezem

*** Hlášeno u oxytocinu (strukturně blízký karbetocinu)

Ve sporadických případech bylo v klinických studiích hlášeno pocení.

*Intramuskulární podání** – Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Třídy orgánových systémů	Méně časté ≥ 1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Tremor	
Srdeční poruchy	Tachykardie		Bradykardie, která může vést k zástavě srdce, arytmie***, ischemie myokardu*** a prodloužení

			QT intervalu***
Cévní poruchy	Hypotenze	Zrudnutí	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bolest na hrudi	Dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Svědění	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest		Zadržování moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zimnice, pyrexie, bolest		

** Na základě studií s vaginálním porodem

*** Hlášeno u oxytocinu (strukturně blízký karbetocinu)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování karbetocinem může vyvolat hyperaktivitu dělohy bez ohledu na to, zda je či není způsobena hypersenzitivitou na tuto látku.

Hyperstimulace se silnými (hypertonickými) nebo prodlouženými (tetanickými) kontrakcemi vznikající v důsledku předávkování oxytocinem může vést k ruptuře dělohy nebo k poporodnímu krvácení.

Předávkování oxytocinem může v závažných případech vést k hyponatremii a intoxikaci vodou, zejména pokud je spojeno s nadměrným současným příjmem tekutin. Jelikož je karbetocin analogem oxytocinu, nelze vyloučit možnost podobné příhody.

Léčba předávkování karbetocinem se skládá ze symptomatické a podpůrné terapie. Pokud se objeví známky nebo příznaky předávkování, matce má být podán kyslík. V případech intoxikace vodou je

nezbytné omezit příjem tekutin, podpořit diurézu, upravit elektrolytovou rovnováhu a kontrolovat křeče, které se mohou objevit.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oxytocin a analoga, ATC kód: H01BB03

Farmakologické a klinické vlastnosti karbetocinu mají charakter dlouhodobého agonisty oxytocinu.

Stejně jako oxytocin se karbetocin selektivně váže na oxytocinové receptory v hladké svalovině dělohy, stimuluje rytmické kontrakce dělohy, zvyšuje frekvenci již existujících kontrakcí a zvyšuje tonus děložní svaloviny.

Karbetocin je schopen zvyšovat rychlost a sílu spontánních kontrakcí dělohy po porodu. Začátek děložních kontrakcí po podání karbetocinu je rychlý po intravenózním nebo intramuskulárním podání, se stálými kontrakcemi v rozmezí 2 minut.

Jedna 100 µg intravenózní nebo intramuskulární dávka karbetocinu podaná po porodu dítěte je dostačující pro udržení adekvátních děložních kontrakcí k zabránění děložní atonie a masivního krvácení a je srovnatelná s několikahodinovou infuzí oxytocinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost karbetocinu v prevenci poporodního krvácení v důsledku atonie dělohy po císařském řezu byla stanovena v randomizované, aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí studii s paralelními skupinami, která byla navržena ke stanovení účinnosti a bezpečnosti karbetocinu ve srovnání s oxytocinem v dávce 25 IU. 659 zdravých těhotných žen, které podstoupily elektivní císařský řez v epidurální anestezii, dostalo buď karbetocin v koncentraci 100 µg/ml jako intravenózní bolusovou dávku, nebo oxytocin v dávce 25 IU jako 8hodinovou intravenózní infuzi. Výsledky analýzy cílového parametru, potřeba další intervence oxytocinem, ukázaly, že další intervence oxytocinem je potřebná u 15 (5 %) subjektů, kterým byl podáván karbetocin v dávce 100 µg intravenózně, ve srovnání s 32 (10 %) subjekty ve skupině, kterým byl podáván oxytocin v dávce 25 IU ($p = 0,013$).

Účinnost karbetocinu v prevenci poporodního krvácení po vaginálním porodu byla stanovena v jedné randomizované, aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené studii. Celkem bylo randomizováno 29 645 subjektů, které dostaly jednu intramuskulární dávku buď 100 mikrogramů karbetocinu nebo 10 IU oxytocinu. Pro dosažení cílového parametru studie, ztráty krve ≥ 500 ml nebo použití dalších uterotonik, byly podobné hodnoty získány v obou léčebných skupinách (karbetocin: 2 135 subjektů, 14,47 %; oxytocin: 2 122 subjektů, 14,38 %; relativní riziko [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 až 1,06), což prokazuje neinferioritu karbetocinu ve srovnání s oxytocinem s ohledem na primární cílový parametr.

Pediatrická populace

V klinickém vývoji karbetocinu pro prevenci poporodního krvácení po vaginálním porodu dostalo 151 žen ve věku 12 až 18 let karbetocin v doporučené dávce 100 mikrogramů a 162 dostalo 10 IU oxytocinu. Účinnost a bezpečnost byly v obou léčebných skupinách pacientek podobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika karbetocinu byla hodnocena u zdravých pacientek. Karbetocin vykazuje po intravenózním podání dvojfázovou eliminaci s lineární farmakokinetikou v dávce od 400 do 800 mikrogramů. Střední terminální poločas eliminace je 33 minut po intravenózním podání a 55 minut po intramuskulárním podání.

Po intramuskulárním podání je maximální koncentrace dosaženo po 30 minutách a průměrná biologická dostupnost je 77 %. Průměrný zdánlivý distribuční objem v pseudorovnováze (V_z) je 22 l.

Ledvinová clearance nezměněné formy je nízká, $s < 1\%$ dávky podané injekčně vyloučené ledvinami v nezměněné formě.

U pěti zdravých kojících žen byly koncentrace karbetocinu po intramuskulárním podání 70 mikrogramů karbetocinu detekovatelné ve vzorcích mléka. Průměrná maximální koncentrace v mléku byla nižší než 20 pg/ml, což bylo přibližně 56krát méně než v plazmě za 120 minut.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a lokální tolerance neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity na potkanech s denním podáním léku od porodu do 21. dne laktace prokázaly snížení přírůstku na váze mláďat. Nebyly pozorovány žádné jiné toxické účinky. Indikace nebyla potvrzena studiemi týkajícími se fertility a embryotoxicity.

Studie karcinogenity s karbetocinem nebyly provedeny z důvodu aplikace jedné dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Trihydrát natrium-acetátu
Mannitol
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření ampulky/injekční lahvičky: roztok má být ihned použit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky:

Bezbarvé skleněné ampulky ze skla třídy I, s bílým identifikačním proužkem a modrým bodem označujícím místo zlomu obsahující 1 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1 nebo 5 ampulek.

Injekční lahvičky:

Bezbarvé skleněné injekční lahvičky (2R) ze skla třídy I, s halobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým krytem obsahující 1 ml injekčního roztoku.

Velikost balení: 1 nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Carbetocin EVER Pharma je určen pouze k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání. Může být použit pouze čirý roztok, bez příměsí drobných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/513/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2026