

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

1 NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DURATOCIN solución inyectable 100 mcg/mL

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carbetocina 100 microgramos / mL.

Respecto de los excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección.

Solución transparente incolora.

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DURATOCIN está indicado para la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina.

4.2 Posología y método de administración

Posología:

Cesárea bajo anestesia epidural o espinal:

Extraer 1 mL de DURATOCIN que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Parto vaginal:

Extraer 1 mL de DURATOCIN que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo mediante inyección intravenosa o intramuscular, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Forma de administración

Para administración intravenosa o intramuscular.

La carbetocina solo debe administrarse tras la extracción del bebé y lo antes posible después tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta.

Para la administración intravenosa, la carbetocina se deberá administrar lentamente, durante al menos un minuto. DURATOCIN está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más de una dosis de carbetocina.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de carbetocina en niños menores de 12 años.

La seguridad y eficacia de carbetocina en adolescentes aún no se ha establecido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

4.3 *Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1, pero no se puede recomendar ninguna posología. Contraindicaciones*

- Durante el embarazo y parto antes de la extracción del bebé.
- Carbetocina no deberá usarse para la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Trastornos cardiovasculares graves.
- Epilepsia.

4.4 *Advertencias y precauciones especiales para su uso*

La carbetocina está indicada para ser usada únicamente en unidades especializadas en obstetricia bien equipadas con personal experimentado y calificado disponible en todo momento.

El uso de carbetocina en cualquier etapa anterior al parto del neonato no es apropiado debido a que la actividad uterotónica persiste por varias horas luego de una inyección individual en bolo. Esto constituye una marcada diferencia con la rápida reducción del efecto que se observa luego de la discontinuación de la infusión de oxitocina.

En caso de persistir el sangrado uterino luego de la administración de carbetocina, la causa debe ser determinada. Deben considerarse causas tales como fragmentos retenidos de placenta, inadecuado vaciamiento o reparación del útero, o desórdenes de la coagulación.

Carbetocina se debe administrar en dosis única, intramuscular o intravenosa. En caso de administración intravenosa, se debe administrar lentamente durante al menos un minuto. En caso de persistir la hipotonía o atonía uterina y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con otro uterotónico. No hay datos sobre dosis adicionales de carbetocina o sobre el uso de carbetocina luego de atonía uterina persistente tratada con oxitocina.

El riesgo de intoxicación hídrica no puede ser excluido. Los estudios sobre animales han mostrado que la carbetocina posee algo de actividad antidiurética y, por lo tanto, la posibilidad de hiponatremia no puede ser excluida, particularmente en pacientes que también están recibiendo grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Los signos tempranos de somnolencia, fatiga y cefaleas deben ser reconocidos para prevenir convulsiones y el coma.

En general, la carbetocina debe ser utilizada con cuidado en presencia de epilepsia, migraña, asma y enfermedad cardiovascular o cualquier otro estado en el cual un rápido incremento del líquido extracelular puede constituir un peligro para un sistema ya sobrecargado. La decisión de administrar carbetocina debe ser tomada por el médico luego de una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios que la carbetocina puede proveer en el caso en particular.

No hay datos disponibles sobre el uso de carbetocina en pacientes con eclampsia.

Los pacientes con eclampsia y preeclampsia deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se han llevado a cabo estudios específicos en diabetes mellitus gestacional.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*

Durante los ensayos clínicos, se ha administrado carbetocina en asociación con analgésicos, espasmolíticos y agentes utilizados para la anestesia epidural o raquídea y no se han observado interacciones medicamentosas. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción.

Debido a que la carbetocina está estrechamente relacionada con la oxitocina en cuanto a su estructura, no puede excluirse que ocurran interacciones que se conoce están asociadas con la oxitocina: se ha reportado hipertensión severa cuando se administró la oxitocina a las 3 - 4 horas luego de la administración profiláctica de un vasoconstrictor, en conjunto con anestesia por bloqueo caudal.

Durante la combinación con drogas alcaloides ergotamínicos, tales como metilergometrina, oxitocina y carbetocina se podrían incrementar el efecto de estos agentes, con el consecuente aumento de la presión arterial. Si la oxitocina o la metilergometrina son administradas luego de la carbetocina, podría existir el riesgo de efecto acumulativo.

Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto, es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina. Si son administrados concomitantemente, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado.

Algunos anestésicos inhalatorios, tales como el halotano y el ciclopropano, pueden incrementar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina sobre el útero. Se han reportado arritmias con el uso concomitante de oxitocina.

4.6 *Embarazo y lactancia*

Embarazo

La carbetocina está contraindicada durante el embarazo para la inducción del trabajo de parto (véase sección 4.3).

Lactancia

No se han reportado efectos significativos sobre la expulsión de leche durante los ensayos clínicos.

Se ha observado que pequeñas cantidades de carbetocina pasan a la leche materna de mujeres en período de lactancia (véase sección 5.2). Se asume que las pequeñas cantidades transferidas al calostro o la leche materna luego de una inyección individual de carbetocina y subsecuentemente ingeridas por el neonato son degradadas por las enzimas intestinales.

No es necesario restringir la lactancia después del uso de carbetocina.

4.7 *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria*

No aplica.

4.8 *Reacciones adversas*

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina.

Administración intravenosa Resumen tabulado de reacciones adversas*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

Clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 y <1/10	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia, bradicardia***, arritmia***, isquemia miocárdica***, y prolongación del intervalo QT***
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor	

* Basados en los estudios de parto por cesárea.

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina). Se han notificado casos aislados de sudoración en los ensayos clínicos.

Administración intramuscular ** - Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos	Poco frecuente ≥ 1/1.000 and <1/100	Raro ≥ 1/10.000 y < 1/1.000	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, vértigo	Temblor	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Bradicardia***, arritmia***, isquemia miocárdica***, y prolongación del intervalo QT***
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de pecho	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos, fiebre, dolor		

* *Basados en estudios de parto vaginal

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Notificación de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema local de Farmacovigilancia.

4.9 Sobredosificación

La sobredosificación con carbetocina podría producir hiperactividad uterina siendo o no debido a hipersensibilidad a este agente u otra causa. La hiperestimulación con contracciones fuertes (hipertónicas) o prolongadas (tetánicas) resultantes de una sobredosis de oxitocina puede llevar a la rotura uterina o hemorragia posparto.

La sobredosificación con oxitocina puede conducir a hiponatremia e intoxicación hídrica en casos severos, especialmente cuando se asocian con una excesiva ingesta concomitante de fluidos. Dado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

que la carbetocina es un análogo de la oxitocina, la posibilidad de un evento similar no puede ser excluida.

El tratamiento de la sobredosificación de carbetocina consiste en tratamiento sintomático y de apoyo. Cuando ocurran signos o síntomas de sobredosificación se deberá administrar oxígeno a la madre. En casos de intoxicación hídrica es esencial restringir la ingesta de líquidos, promover diuresis, corregir el equilibrio electrolítico, y controlar las convulsiones que eventualmente puedan ocurrir.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 *Propiedades farmacodinámicas*

Grupo farmacoterapéutico: Oxitocina y análogos.

Código ATC: H01B B03.

Las propiedades farmacológicas y clínicas de la carbetocina son las de una agonista de la oxitocina de acción prolongada.

Como la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a los receptores de oxitocina en el músculo liso uterino, estimulando contracciones rítmicas del útero, incrementando la frecuencia de las contracciones existentes y aumentando el tono de la musculatura uterina.

En el útero post-parto, la carbetocina es capaz de incrementar la frecuencia y tono de las contracciones uterinas espontáneas. El inicio de las contracciones uterinas luego de la administración de carbetocina es rápido, siendo obtenida una contracción firme dentro de los 2 minutos.

Una dosis individual intravenosa o intramuscular de 100 mcg de carbetocina administrada luego del parto del neonato, es suficiente para mantener una contracción uterina adecuada que previene la atonía uterina y el sangrado excesivo comparable con la infusión de oxitocina durante varias horas.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de la carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina tras una cesárea se estableció en un ensayo aleatorizado, controlado con control activo, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos diseñado para establecer la eficacia y seguridad de la carbetocina en comparación con la oxitocina 25 IU. Seiscientos cincuenta y nueve mujeres embarazadas sanas sometidas a cesárea electiva bajo anestesia epidural recibieron carbetocina 100 mcg/mL como una dosis en bolo IV u oxitocina 25 UI como una infusión intravenosa de 8 h.

Los resultados del análisis del criterio de valoración primario, necesidad de una intervención oxitócica adicional, mostraron que se requirió una intervención oxitócica adicional en 15 (5%) de las mujeres que recibieron carbetocina 100 mcg IV en comparación con 32 (10%) de las que recibieron oxitocina 25 UI ($p = 0,031$).

La eficacia de la carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto después del parto vaginal se estableció en un ensayo aleatorizado, controlado con control activo, doble ciego. En total, 2.9645 mujeres fueron aleatorizadas para recibir una dosis intramuscular única de carbetocina 100 mcg u oxitocina 10 UI. Para el objetivo primario de pérdida de sangre de ≥ 500 ml o el uso de uterotónicos adicionales, se obtuvieron tasas similares en ambos grupos de tratamiento (carbetocina: 2.135 mujeres, 14,47%; oxitocina: 2.122 mujeres, 14,38%; riesgo relativo [RR] 1,01;

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

95 % CI: 0,95 a 1,06), lo que demuestra la no inferioridad de la carbetocina en comparación con la oxitocina con respecto al objetivo primario.

Población pediátrica

En el desarrollo clínico de la carbetocina para la prevención de la hemorragia posparto después del parto vaginal, 151 mujeres de entre 12 y 18 años recibieron carbetocina a la dosis recomendada de 100 mcg y 162 recibieron oxitocina 10 UI. La eficacia y la seguridad fueron similares para los dos brazos de tratamiento en estos pacientes.

5.2 *Propiedades farmacocinéticas*

La farmacocinética de carbetocina se ha investigado en mujeres sanas. La carbetocina muestra una eliminación bifásica luego de la administración intravenosa, con una farmacocinética lineal en el rango de dosis de los 400 a los 800 microgramos. La vida media de eliminación terminal es de 33 minutos después de la administración intravenosa y 55 minutos después de la administración intramuscular. Después de la administración intramuscular, las concentraciones máximas se alcanzan luego de 30 minutos y la biodisponibilidad media es de 77%. El volumen medio de distribución en el pseudoequilibrio (V_z) es de 22L. El clearance [aclaramiento] renal de la forma intacta es bajo, excretándose <1% de la dosis por vía renal.

Después de la administración intramuscular de 70 mcg de carbetocina se detectaron concentraciones de carbetocina en 5 madres lactantes sanas en muestras de leche materna. Los picos de concentración media en la leche fueron inferiores a 20 pg/mL, que eran aproximadamente 56 veces menores que en plasma a los 120 minutos.

5.3 *Información pre-clínica de seguridad*

Basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y tolerancia local ningún dato clínico revela ningún riesgo especial para humanos. En un estudio de reprotoxicidad en ratas, con una administración diaria desde el parto hasta el día 21 de lactancia, se observó una reducción de la ganancia de peso corporal en la descendencia. No se observó ningún otro efecto tóxico. Debido a la indicación no se requieren estudios en fertilidad o embriotoxicidad.

No se han realizado estudios carcinogénicos con carbetocina a la naturaleza de la dosis única de la indicación.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 *Lista de excipientes*

De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario

6.2 *Incompatibilidades*

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debería ser mezclado con otros.

6.3 *Vida útil*

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DURATOCIN SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/1 mL

Una vez que el vial ha sido abierto, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura / reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 *Precauciones especiales para almacenamiento*

Mantener los viales en su estuche, con el fin de protegerlas de la luz.

Almacenar en refrigerador entre 2 a 8°C.-No congelar.

6.5 *Naturaleza y contenidos de los envases*

Vial de vidrio tipo I (2R) con tapones de bromobutilo tipo 1 con una tapa con el borde de aluminio, conteniendo 1 ml de solución inyectable.

Precauciones especiales para su disposición

DURATOCIN es sólo para uso intravenoso e intramuscular.

Sólo deben utilizarse soluciones límpidas, libres de partículas.

Todo producto que no sea utilizado o el material remanente deben ser desechados según los requerimientos locales.