

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CARBETOCINE AGUETTANT 100 microgram/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 1 ml met 100 microgram carbetocine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Een heldere kleurloze waterige oplossing met een pH van 3,0 – 4,5, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CARBETOCINE AGUETTANT is geïndiceerd voor de preventie van postpartumbloedingen door uterusatonie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Keizersnede onder epidurale of spinale anesthesie

1 ml CARBETOCINE AGUETTANT met 100 microgram carbetocine injecteren en uitsluitend toedienen via intraveneuze injectie, onder strikt medisch toezicht in een ziekenhuis.

Vaginale bevalling

1 ml CARBETOCINE AGUETTANT met 100 microgram carbetocine injecteren en toedienen via intraveneuze of intramusculaire injectie, onder strikt medisch toezicht in een ziekenhuis.

Wijze van toediening

Voor intraveneuze of intramusculaire toediening.

Carbetocine mag uitsluitend worden toegediend na de bevalling van de zuigeling, en dit zo snel mogelijk na de bevalling, bij voorkeur voordat de placenta uitgestoten wordt.

Bij intraveneuze toediening moet carbetocine langzaam worden toegediend gedurende 1 minuut.

CARBETOCINE AGUETTANT is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Er mogen geen verdere doses carbetocine worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van carbetocine bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De veiligheid en werkzaamheid van carbetocine bij adolescenten is nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor carbetocine, oxytocine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tijdens de zwangerschap en de bevalling vóór de geboorte van de zuigeling.

- Carbetocine mag niet worden gebruikt om de weeën op te wekken.
- Lever- of nierziekten.
- Ernstige cardiovasculaire aandoeningen.
- Epilepsie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbetocine is uitsluitend bestemd voor gebruik in goed uitgeruste, gespecialiseerde verloskundige centra waar er steeds ervaren en gekwalificeerd personeel ter beschikking staat.

Carbetocine is niet geschikt voor gebruik in welk stadium vóór de bevalling van de zuigeling dan ook omdat zijn uterotone activiteit enkele uren aanhoudt. Dit staat in sterke tegenstelling tot de snelle vermindering van het effect die wordt waargenomen na stopzetting van een infusie met oxytocine.

In geval van aanhoudende vaginale bloeding of uterusbloeding na toediening van carbetocine moet de oorzaak bepaald worden. Oorzaken zoals vastzittende placentafragmenten, inscheuring van het perineum, de vagina en de cervix, onvoldoende herstel van de uterus of bloedstollingsstoornissen, moeten in overweging worden genomen.

Carbetocine is uitsluitend bestemd voor eenmalige intramusculaire of intraveneuze toediening. Bij intraveneuze toediening moet het langzaam worden toegediend gedurende 1 minuut. In geval van aanhoudende uterushypotonie of -atonie en daaropvolgende overmatige bloedingen moet een bijkomende behandeling met een ander uterotonicum overwogen worden. Er zijn geen gegevens over bijkomende doses carbetocine of het gebruik van carbetocine na aanhoudende uterusatonie na oxytocine.

Uit dieronderzoek is gebleken dat carbetocine enige antidiuretische activiteit bezit (vasopressoractiviteit: $< 0,025$ IE/spuit). Daarom kan het optreden van hyponatriëmie niet uitgesloten worden, in het bijzonder bij patiënten die ook grote volumes intraveneus vocht krijgen. De vroegtijdige tekenen van slaperigheid, lusteloosheid en hoofdpijn moeten herkend worden om convulsies en coma te voorkomen.

Over het algemeen moet carbetocine met voorzorg gebruikt worden in geval van migraine, astma en een cardiovasculaire aandoening of elke toestand waarbij een snelle vermeerdering van het extracellulaire vocht risico's kan inhouden voor een reeds overbelast systeem. De arts kan beslissen om carbetocine toe te dienen nadat hij/zij zorgvuldig heeft afgewogen welk potentieel voordeel carbetocine kan bieden in deze bijzondere gevallen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van carbetocine bij patiënten met eclampsie. Patiënten met eclampsie en pre-eclampsie moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij diabetes mellitus tijdens de zwangerschap. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per spuit, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens de klinische studies is carbetocine toegediend in combinatie met een aantal analgetica, spasmolytica en middelen die gebruikt worden voor epidurale of spinale anesthesie. Er zijn geen interacties met geneesmiddelen waargenomen.

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Aangezien de structuur van carbetocine nauw verwant is met die van oxytocine, kan het optreden van bekende interacties die gepaard gaan met oxytocine, niet uitgesloten worden.

Ernstige hypertensie is gemeld wanneer oxytocine werd toegediend 3 tot 4 uur na de profylactische toediening van een vasoconstrictor in combinatie met caudaal-blokanesthesie.

In combinatie met ergotalkaloïden zoals methylergometrine kunnen oxytocine en carbetocine het bloeddrukverhogend effect van deze middelen versterken. Als oxytocine of methylergometrine wordt toegediend na carbetocine, kan er een risico op cumulatieve blootstelling ontstaan.

Aangezien vastgesteld is dat prostaglandines het effect van oxytocine kunnen versterken, wordt verwacht dat dit ook kan gebeuren met carbetocine. Daarom wordt het niet aanbevolen prostaglandines en carbetocine samen te gebruiken. Als ze toch gelijktijdig worden toegediend, moet de patiënt nauwkeurig opgevolgd worden.

Sommige inhalatie-anesthetica zoals halothaan en cyclopropan kunnen het hypotensieve effect van carbetocine versterken en zijn effect op de uterus verzwakken. Er zijn aritmieën gemeld voor oxytocine bij gelijktijdig gebruik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Carbetocine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag niet worden gebruikt om de weeën op te wekken (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Tijdens de klinische studies zijn er geen significante effecten op de melksecretie gemeld. Er is aangetoond dat kleine hoeveelheden carbetocine vanuit het plasma overgaan in de moedermelk bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 5.2). De kleine hoeveelheden die overgaan in het colostrum of de moedermelk na een enkelvoudige injectie van carbetocine en vervolgens door de zuigeling worden ingeslikt, worden verondersteld afgebroken te worden door de darmenzymen.

Borstvoeding hoeft niet beperkt te worden na het gebruik van carbetocine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen met carbetocine tijdens de klinische studies waren van dezelfde aard en frequentie als de waargenomen bijwerkingen met oxytocine.

Intraveneuze toediening – Tabel met samenvatting van de bijwerkingen*

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, tremor	duizeligheid	
Bloedvataandoeningen	hypotensie, opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-		pijn op de borst, dyspneu	

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
aandoeningen			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	misselijkheid, buikpijn	metaalsmaak, braken	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	pruritus		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	warmtegevoel	rillingen, pijn	
Hartaandoeningen			tachycardie, bradycardie die tot een hartstilstand kan leiden, aritmie ^{***} , myocardischemie ^{***} en QT-verlenging ^{***}
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

* Gebaseerd op studies over keizersnede

*** Gemeld met oxytocine (waarvan de structuur nauw verwant is met carbetocine).

Tijdens de klinische studies is zweten gemeld in geïsoleerde gevallen.

Intramusculaire toediening^{**} – Tabel met samenvatting van de bijwerkingen

Systeemorgaanklasse	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	anemie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	tremor	
Hartaandoeningen	tachycardie		bradycardie ^{***} , aritmie ^{***} , myocardischemie ^{***} en QT-verlenging ^{***}
Bloedvataandoeningen	hypotensie	opvliegers	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	pijn op de borst	dyspneu	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	misselijkheid, buikpijn, braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn, spierzwakte		
Nier- en urineweg-aandoeningen		urineretentie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	rillingen, koorts, pijn		

Systeemorgaanklasse	Soms ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

** Gebaseerd op studies over vaginale bevalling.

*** Gemeld met oxytocine (waarvan de structuur nauw verwant is met carbetocine).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website:

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering met carbetocine kan aanleiding geven tot uterushyperactiviteit, al dan niet te wijten aan overgevoeligheid voor dit middel.

Overstimulatie met hevige (hypertone) of langdurige (tetanische) contracties als gevolg van overdosering met oxytocine kan leiden tot uterusruptuur of postpartumbloeding.

Overdosering met oxytocine kan in ernstige gevallen leiden tot hyponatriëmie en waterintoxicatie, in het bijzonder in combinatie met gelijktijdige overmatige vochtinname. Aangezien carbetocine een oxytocineanaloog is, kan de mogelijkheid van een gelijkaardig fenomeen niet uitgesloten worden.

De behandeling van overdosering met carbetocine bestaat uit een symptomatische en ondersteunende behandeling. Wanneer tekenen of symptomen van overdosering optreden, moet zuurstof worden toegediend aan de moeder. In geval van waterintoxicatie is het essentieel om de vochtinname te beperken, de diurese te bevorderen, een verstoorde elektrolytenbalans te herstellen en convulsies die eventueel kunnen optreden onder controle te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oxytocine en analogen

ATC-code: H01BB03

Werkingsmechanisme

De farmacologische en klinische eigenschappen van carbetocine zijn gelijk aan die van een langwerkende oxytocineagonist.

Zoals oxytocine, bindt carbetocine zich selectief aan de oxytocinereceptoren in de gladde spieren van de uterus, stimuleert het de ritmische contracties van de uterus, en verhoogt het de frequentie van bestaande contracties alsook de tonus van de uterusmusculatuur.

In de postpartumuterus kan carbetocine de snelheid en de kracht van spontane uteruscontracties verhogen. De uteruscontracties komen snel op gang na toediening van carbetocine en binnen 2 minuten wordt een sterke contractie verkregen.

Een eenmalige dosis van 100 microgram carbetocine, intraveneus of intramusculair toegediend na de bevalling van de zuigeling, volstaat om een adequate uteruscontractie te behouden die uterusatonie en overmatige bloeding voorkomt, vergelijkbaar met een infusie met oxytocine die meerdere uren duurt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van carbetocine bij de preventie van postpartumbloedingen door uterusatonie na een keizersnede is vastgesteld in een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, dubbelblinde, dubbel-dummy studie met parallelgroepen die opgezet was om de werkzaamheid en veiligheid van carbetocine ten opzichte van oxytocine 25 IE te onderzoeken. Zeshonderdneenvijftig gezonde zwangere vrouwen die een electieve keizersnede onder epidurale anesthesie ondergingen, kregen ofwel carbetocine 100 mcg/ml als een IV-bolusdosis, ofwel oxytocine 25 IE als een IV-infusie van 8 uur.

De analyseresultaten van het primaire eindpunt, de nood aan een bijkomende interventie met oxytocine, toonden aan dat deze bijkomende interventie met oxytocine vereist was bij 15 (5%) proefpersonen die carbetocine 100 mcg IV kregen, in vergelijking met 32 (10%) proefpersonen in de groep van oxytocine 25 IE ($p = 0,031$).

De werkzaamheid van carbetocine bij de preventie van postpartumbloedingen na een vaginale bevalling is vastgesteld in één gerandomiseerde, actief gecontroleerde, dubbelblinde studie. In totaal zijn 29 645 proefpersonen gerandomiseerd om een enkelvoudige intramusculaire dosis van carbetocine 100 mcg of oxytocine 10 IE toegediend te krijgen. Voor het primaire eindpunt, een bloedverlies van ≥ 500 ml of het gebruik van bijkomende uterotonica, zijn gelijkaardige cijfers behaald in beide behandelingsgroepen (carbetocine: 2.135 proefpersonen, 14,47%; oxytocine: 2.122 proefpersonen, 14,38%; relatief risico [RR] 1,01; 95% BI: 0,95 tot 1,06). Voor het primaire eindpunt toont dit de non-inferioriteit van carbetocine aan in vergelijking met oxytocine.

Pediatrische patiënten

In de klinische ontwikkeling van carbetocine ter preventie van postpartumbloedingen na een vaginale bevalling kregen 151 vrouwen tussen 12 en 18 jaar carbetocine aan de aanbevolen dosis van 100 mcg en kregen 162 vrouwen oxytocine 10 IE. Werkzaamheid en veiligheid waren gelijkaardig voor de twee behandelingsarmen bij de patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van carbetocine zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke proefpersonen. Carbetocine vertoont bifasische eliminatie na intraveneuze toediening met een lineaire farmacokinetiek in het dosisinterval van 400 tot 800 microgram. De mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 33 minuten na intraveneuze toediening en 55 minuten na intramusculaire toediening. Na intramusculaire toediening worden de piekconcentraties na 30 minuten bereikt en is de gemiddelde biologische beschikbaarheid 77%. Het gemiddelde distributievolume op pseudo-equilibrium (V_z) is 22 l. De nierklaring van de ongewijzigde vorm is laag, waarbij $< 1\%$ van de geïnjecteerde dosis ongewijzigd wordt uitgescheiden door de nieren.

Na intramusculaire toediening van 70 mcg carbetocine bij vijf gezonde vrouwen die borstvoeding gaven, waren carbetocineconcentraties waarneembaar in melkmonsters. Gemiddelde piekconcentraties in de moedermelk lagen onder 20 pg/ml, wat ongeveer 56 keer lager is dan in het plasma na 120 minuten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Een reproductietoxiciteitsstudie bij ratten, met een dagelijkse geneesmiddeltoediening vanaf de baring tot dag 21 van de lactatieperiode, toonde een vermindering aan in toename van het lichaamsgewicht van de babyrat. Er zijn geen andere toxische effecten waargenomen. De indicatie rechtvaardigde geen fertiliteits- of embryotoxiciteitsstudies.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met carbetocine vanwege de enkelvoudige dosering die karakteristiek is voor de indicatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar
De oplossing moet onmiddellijk na opening van de spuit worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met plunjerstop en een afsluitdop (elastimerische rubber) zonder naald in verpakkingen van 5 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CARBETOCINE AGUETTANT is uitsluitend bestemd voor intraveneus en intramusculair gebruik. De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes in onbeschadigde containers mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE590631

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/09/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 06/2023
Datum van goedkeuring: 07/2023