

21. november 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Oxytocin "Orifarm", koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30396

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Oxytocin "Orifarm"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

5 IE/ml

1 ml koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 5 IE (8,3 mikrogram) oxytocin.

10 IE/ml

1 ml koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 10 IE (16,7 mikrogram) oxytocin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Farveløs, klar væske med karakteristisk lugt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Før fødsel

- Igangsætning af fødsel i tilfælde af forsinket fødsel, præmatur hindebristning eller præeklampsi.
- Primær og sekundær vesvækkelse.

Efter fødsel

- Under kejsersnit efter at barnet er født.
- Forebyggelse og behandling af blødning og atoni i efterbyrdsperioden.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Ved brug af Oxytocin "Orifarm" 10 IE koncentrat til injektions-/infusionsvæske, skal kun halv dosis (som angivet for Oxytocin "Orifarm" 5 IE koncentrat) anvendes.

Igangsættelse eller stimulering af fødsel

Oxytocin "Orifarm" bør administreres som intravenøs (i.v.) dråbeinfusion eller fortrinsvis ved hjælp af infusionspumpe med variabel hastighed. Til dråbeinfusion anbefales det at tilsætte 5 IE Oxytocin "Orifarm" til 500 ml fysiologisk elektrolytopløsning (såsom natriumchlorid 0,9 %). Til patienter, hvor infusion af natriumchlorid skal undgås, kan 5 % glucoseopløsning anvendes som fortyndingsmiddel (se pkt. 4.4). For at sikre jævn blanding skal flasken eller posen vendes på hovedet flere gange før brug.

Den indledende infusionshastighed bør fastsættes til 2-8 dråber/minut (0,1-0,4 ml/minut). Det kan gradvist øges med intervaller på ikke mindre end 20 minutter, indtil et sammentrækningsmønster er etableret svarende til et vemønster som ved normal fødsel. Ved graviditet tæt på termin kan dette ofte opnås med infusion af mindre end 20 dråber/minut, og den anbefalede maksimale infusionshastighed er 40 dråber/minut (2 ml/minut).

Ved anvendelse af motordrevet infusionspumpe, som administrerer mindre volumener end ved dråbeinfusion, skal den for infusionen egnede koncentration inden for det anbefalede dosisinterval beregnes ud fra pumpens specifikationer.

Veernes frekvens, styrke og varighed samt fostrets hjertelyd skal monitoreres tæt under infusionen. Infusionshastigheden kan ofte reduceres, når der er opnået tilpas veaktivitet. Infusionen skal straks afbrydes ved optræden af kontraktionshyperaktivitet og/eller ved påvirkning af fostret.

Hvis der, hos kvinder ved termin eller nær termin, ikke etableres regelmæssige veer efter infusion af i alt 5 IE (8,3 mikrogram), anbefales det at afbryde forsøget med at igangsætte fødslen. Behandlingen kan genoptages den efterfølgende dag, igen startende med en infusionshastighed på 2-8 dråber/min.

BEMÆRK: Utilsigtet infusion med Oxytocin "Orifarm" uden for venen er ikke skadelig.

Kejsersnit

5 IE ved intravenøs infusion (5 IE fortyndet i natriumchloridinfusionsvæske og administreret som intravenøs infusion eller fortrinsvis ved hjælp af en infusionspumpe med variabel hastighed over 5 min.) straks efter forløsning.

Behandling af blødning i efterbyrdsperioden

5 IE ved intravenøs infusion (5 IE fortyndet i natriumchloridinfusionsvæske og administreret som intravenøs infusion eller fortrinsvis ved hjælp af en infusionspumpe med variabel hastighed over 5 min.) eller 5-10 IE i.m. i svære tilfælde efterfulgt af intravenøs

infusion af en opløsning indeholdende 5 til 20 IE oxytocin i 500 ml elektrolytholdig infusionsvæske, givet i en hastighed, som er tilstrækkelig til kontrol af uterin atoni.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypertoniske uterine sammentrækninger eller føtal påvirkning ved ikke umiddelbart forestående fødsel.
- Enhver situation, hvor spontan fødsel og/eller vaginal forløsning ikke er tilrådeligt af hensyn til fostret eller moderen er kontraindikeret: f.eks. signifikant disproportion mellem barnets hoved og moderens bækken, unormal fosterstilling, placenta prævia og vasa prævia, abruptio placentae, foreliggende navlestreng eller navlestrengsfremfald, overstrækning eller nedsat modstand mod ruptur i uterus som ved gentagen graviditet, polyhydramnia, multipara og ved forekomst af uterusar som resultat af større kirurgiske indgreb inklusive klassisk kejsersnit.
- Oxytocin må ikke administreres inden for 6 timer efter indgift af vaginale prostaglandiner (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Igangsætning af fødsel med oxytocin bør kun foretages på god indikation af medicinske grunde. Administration bør kun foregå på specialafdeling under kvalificeret, medicinsk monitorering.

Oxytocin "Orifarm" bør ikke anvendes i længere perioder hos patienter med oxytocin-resistent vesvækkelse, alvorlig præeklamsi eller alvorlige kardiovaskulære lidelser.

Oxytocin "Orifarm" må kun administreres som en intravenøs infusion og aldrig som intravenøs bolusinjektion, da det kan give anledning til akut kortvarig hypotension ledsaget af rødme og refleks-takykardi.

Oxytocin "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed hos patienter, som er prædisponerede for myokardieiskæmi på grund af eksisterende kardiovaskulær lidelse (som hypertrofisk kardiomyopati, hjerteklaplidelse og/eller iskæmisk hjertesygdom, inklusive vasospasmer i koronararterier) for at undgå signifikante ændringer i blodtryk og hjertefrekvens hos disse patienter.

Oxytocin "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt forlænget QT-syndrom eller relaterede symptomer og til patienter, som bruger lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet.

Når Oxytocin "Orifarm" administreres til igangsættelse og stimulering af fødsel

- Oxytocin må kun administreres som en intravenøs infusion, og aldrig som subkutan injektion, intramuskulær injektion eller som intravenøs bolusinjektion.
- Administration af oxytocin kan ved overdrevne doser resultere i overstimulation af uterus, som kan foranledige føtal påvirkning, asfyksi og fosterdød, eller foranledige hypertoni, tetania eller uterusruptur. Omhyggelig monitorering af fostrets hjerterytme og uterusaktivitet (frekvens, styrke og varighed af sammentrækningerne) er essentiel, så dosis kan tilpasses individuelt respons.
- Særlig forsigtighed er nødvendigt i tilfælde af grænsetilfælde for disproportion mellem fostrets hoved og moderens bækken, sekundær vesvækkelse, mild eller moderat grad af

graviditetsinduceret hypertension eller hjertesygdom og hos patienter over 35 år eller med kejsersnit i det nedre uterinsegment i anamnesen.

- I sjældne tilfælde kan farmakologisk igangsættelse af fødsel med uterotoniske stoffer, inklusive oxytocin, forøge risikoen for post partum dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Den farmakologiske igangsættelse i sig selv og ikke et specifikt stof er forbundet med en sådan risiko. Denne forøgede risiko gælder navnlig, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer for DIC, kvinder på 35 år eller ældre, kvinder med komplikationer igennem svangerskabet og kvinder over 40. uge i svangerskabet. Til disse kvinder bør oxytocin eller anden medicin anvendes med forsigtighed, og behandlerne skal være opmærksomme på tegn på DIC.

I tilfælde af fosterdød i uterus og/eller tilstedeværelsen af mekonium-farvet fostervand, bør et voldsomt fødselsforløb undgås, da det kan forårsage fostervandsemboli.

Oxytocin har en lettere antidiuretisk effekt. Derfor kan længerevarende intravenøs anvendelse ved høje doser kombineret med store væskemængder forårsage vandforgiftning associeret med hyponatriæmi som kan være tilfældet ved behandling af uundgåelig abort eller missed abortion eller ved kontrol af post partum blødning. Den samlede antidiuretiske effekt af oxytocin og intravenøs væskeadministration kan lede til overhydrering og derved forårsage en hæmodynamisk form for akut pulmonært ødem uden hyponatriæmi. For at undgå disse sjældne komplikationer bør følgende forsigtighedsregler følges, når høje doser oxytocin administreres gennem en længere periode: Der skal anvendes en elektrolytholdig fortyndingsvæske (ikke dextrose), volumen af infusionsvæsken skal holdes nede (ved infusion af oxytocin i en højere koncentration end anbefalet til igangsættelse eller stimulering af fødsel ved termin), oralt væskeindtag skal begrænses, der bør føres væskebalanceskema og serum-elektrolytter bør måles ved mistanke om elektrolytforstyrrelser.

Parenteral oxytocin må ikke gives samtidig med næsespray indeholdende oxytocin.

Anafylaksi hos kvinder med latexallergi

Der er blevet rapporteret anafylaksi efter brug af oxytocin hos kvinder med en kendt latexallergi. Grundet den eksisterende strukturelle homologi mellem oxytocin og latex kan latex-allergi/intolerance være en væsentlig prædisponerende risikofaktor for anafylaksi efter brug af oxytocin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Prostaglandiner og disses analoger fremmer sammentrækningen af myometriet, og oxytocin kan derfor potentielt forstærke prostaglandinernes og analogernes uterine virkning og vice versa (se pkt. 4.3). Af denne grund kræver samtidig administration meget tæt monitorering.

Nogle inhalationsanæstetika, f.eks. cyclopropan og halothan, kan forstærke den hypotensive virkning af oxytocin og reducere dets virkning. Samtidig brug med oxytocin er også rapporteret at kunne forårsage hjerterytmeforstyrrelser.

Når oxytocin gives under eller efter anæstesi i form af kaudal blokade, kan det øge den sympatomimetiske vasokonstriktors pressoeffekt.

Oxytocin "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed hos patienter, som bruger lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionsevnen hos dyr med oxytocin. Baseret på den brede erfaring med dette stof, dets kemiske struktur og farmakologiske egenskaber, forventes det ikke at udgøre nogen risiko for fosterskader, når det anvendes ifølge indikationen.

Amning

Oxytocin udskilles i modermælk i små mængder. Oxytocin forventes dog ikke at have skadelige virkninger hos den nyfødte, da det føres ind i mavetarmkanalen, hvor det hurtigt inaktiveres.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Oxytocin "Orifarm" kan fremkalde veer. Derfor skal der udvises forsigtighed ved kørsel eller betjening af maskiner. Kvinder med uteruskontraktioner bør ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Når oxytocin anvendes som intravenøs infusion til igangsættelse eller stimulering af fødsel, kan administration ved for høje doser resultere i overstimulation af uterus, som kan foranledige føtal påvirkning, asfyksi og fosterdød, eller foranledige hypertoni, tetania, skader i blødt væv eller uterusruptur.

Vandforgiftning associeret med maternel og neonatal hyponatriæmi er blevet rapporteret i tilfælde, hvor høje doser oxytocin er blevet administreret sammen med store mængder ikke-elektrolytholdig væske over en længere periode (se pkt. 4.4).

Den kombinerede antidiuretiske effekt af oxytocin og intravenøs væskeadministration kan forårsage overhydrering, som kan føre til en hæmodynamisk form for akut pulmonært ødem uden hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

Hurtig intravenøs bolusinjektion af oxytocin ved doser på adskillige milligram kan forårsage akut kortvarig hypotension ledsaget af rødme og refleks-takykardi (se pkt. 4.4). Disse hurtige hæmodynamiske ændringer kan resultere i myokardieiskæmi, specielt hos patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom. Hurtig intravenøs bolusinjektion af oxytocin i doser på adskillige gram kan også give anledning til forlængelse af QT-intervallet.

I sjældne tilfælde (dvs. incidensrate $< 0,0006$) vil den farmakologiske overstimulering ved hjælp af uterotoniske stoffer, herunder oxytocin, øge risikoen for post partum dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne er anført efter MedDRA systemorganklasse og MedDRA-frekvenskonventionen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), herunder isolerede rapporter, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger hos moderen

Systemorganklasse	Bivirkning
Blod og lymfesystem Ikke kendt	Dissemineret intravaskulær koagulation
Immunsystemet Sjælden	Anafylaktisk reaktion associeret med dyspnø, hypotension eller shock
Metabolisme og ernæring Ikke kendt	Vandforgiftning, maternel hyponatriæmi
Nervesystemet Almindelig	Hovedpine
Hjerte Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Takykardi, bradykardi Arytmi Myokardieiskæmi, QTc-forlængelse
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke kendt	Akut pulmonært ødem
Mave-tarm-kanalen Almindelig	Kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv Sjælden	Udslæt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode Ikke kendt	Uterin hypertonicitet, tetaniske kramper, ruptur af uterus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke kendt	Rødme

Tabel 2: Bivirkninger hos fostret/den nyfødte

Systemorganklasse	Bivirkning
Graviditet, puerperium og den perinatale periode Ikke kendt	Føtal distress, asfyksi og død
Metabolisme og ernæring Ikke kendt	Neonatal hyponatriæmi

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og konsekvenser

Symptomer og konsekvenser af overdosering er nævnt i pkt. 4.4 og pkt. 4.8. Derudover er rapporteret uterusruptur og/eller fostervandsemboli som konsekvens af overstimulation af uterus.

Behandling

Når der forekommer tegn eller symptomer på overdosering under kontinuerlig intravenøs administration af Oxytocin "Orifarm", bør infusionen straks afbrydes, og der skal gives ilt til moderen. I tilfælde af vandforgiftning er det væsentligt at begrænse væskeindtag, fremme diuresen, korrigere ubalance i elektrolytter og behandle eventuelle kramper, f.eks. ved forsigtig brug af diazepam.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: H 01 BB 02. Oxytocin og analoger.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Oxytocin er et cyklisk nonapeptid, der er identisk med det hormon, som udskilles af hypofysebaglappen. Oxytocin stimulerer den glatte muskulatur i uterus, specielt fra sidst i graviditeten, i vefasen og umiddelbart post partum. På disse tidspunkter er der et forhøjet antal oxytocinreceptorer i myometriet.

Ved intravenøs infusion i små doser fremkalder oxytocin rytmiske sammentrækninger i øverste segment af uterus med samme hyppighed, styrke og varighed som svarer til dem, der ses under fødslen.

Ud over virkningerne på livmoderen, trækker oxytocin myoepitelcellerne i mælkekirtlerne sammen, hvilket inducerer amning og dermed gør amningsprocessen lettere.

Da Oxytocin "Orifarm" er syntetisk, indeholder oxytocinet ikke vasopressin. Men selv i dets rene form har oxytocin en vis, svag iboende vasopressinlignende antidiuretisk aktivitet.

En farmakologisk virkning, der er set ved store doser af oxytocin, især når det gives som en hurtig intravenøs bolusinjektion, er en forbigående, direkte afslappende virkning på den vaskulære glatte muskulatur, hvilket kan resultere i akut kortvarig hypotension ledsaget af rødme og refleks-takykardi (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmaniveau og virkningens indtræden/varighed

Intravenøs infusion

Når Oxytocin "Orifarm" gives ved kontinuerligt intravenøst infusion i doser, der er egnet til igangsætning eller stimulering af fødslen, indtræder den uterine virkning gradvist og når sædvanligvis steady-state inden for 20-40 minutter. De tilsvarende plasmakoncentrationer af oxytocin er sammenlignelige med dem, man observerer i starten af en spontan fødsel. For eksempel var plasmakoncentrationen af oxytocin hos 10 gravide kvinder, som fik 8 dråber/min intravenøs ved termin, 2 til 5 mikroenheder/ml. Ved seponering af infusionen eller efter en betydelig reduktion af infusionshastigheden, f.eks. i tilfælde af overstimulering, falder den uterine aktivitet hurtigt, men kan eventuelt fortsætte på et lavere niveau.

Intravenøs injektion og intramuskulær injektion

Efter intravenøs eller intramuskulær injektion til behandling af blødning i efterbyrdperioden, virker oxytocin hurtigt; på ca. 1 minut efter intravenøs injektion og 2-4 minutter efter intramuskulær injektion. Virkningsvarigheden for intramuskulær injektion er 30-60 minutter, mens den kan være kortere ved intravenøs injektion.

Fordeling

Oxytocin fordeles til den ekstracellulære væske, og derfor når kun en lille mængde fostret. Steady-state-distributionsvolumen er 12,2 l eller 0,17 l/kg målt hos 6 raske mænd efter intravenøs injektion. Oxytocins plasmaproteinbinding er ubetydelig. Oxytocin kan findes i små mængder i modermælk.

Biotransformation

Oxytocinase er en glykoproteinaminopeptidase, der produceres under graviditeten og viser sig i plasma. Det er i stand til at nedbryde oxytocin. Den enzymatiske aktivitet øges gradvist, indtil fødslen går i gang, og så stiger den hurtigt og falder igen efter fødslen. Enzymaktiviteten er også høj i placentavæv og de uterine væv i denne periode. Der er ingen eller meget lidt metabolisme af oxytocin i plasma hos mænd, ikke-gravide kvinder eller navlestrengsblod.

Elimination

Intravenøs infusion af oxytocin er en forholdsvis nem måde at styre frekvensen og styrken af sammentrækningerne i livmoderen på, da halveringstiden af oxytocin er kort, fra 3 til 20 min. Oxytocin udskilles hovedsageligt via leveren og nyrerne. Den metaboliske clearance er ca. 20 ml/kg/min hos både mænd og ikke-gravide kvinder. Mindre end 1 % af den givne dosis udskilles uændret i urinen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut enkeltdosis toksicitet, genotoksicitet eller mutagenicitet.

Data fra et enkelt præklinisk studie viste en virkning (fosterdød i rotter), men kun ved niveauer, der overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket peger på kun en ringe relevans ved klinisk brug.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Chlorbutanolhemihydrat

Eddikesyre, koncentreret (pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 IE/ml

1 ml ampul: 3 år.

10 IE/ml

1 ml ampul: 2 år.

Efter åbning:

Før fortynding: Hver ampul er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Efter fortynding: Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 24 timer ved en temperatur under 25°C når fortyndet med infusionsvæskerne angivet i pkt. 6.6.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Transparent glasampul

5 IE/ml

1 ml×10 stk.

Ampullerne er mærket med en farvet ring som kode - turkis.

10 IE/ml

1 ml×5 stk.

Ampullerne er mærket med en farvet ring som kode – nederst turkis og øverst rød.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Oxytocin "Orifarm" er kompatibel med følgende infusionsvæsker: Fysiologisk natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15,

5260 Odense S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 IE/ml: 58109

10 IE/ml: 58110

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. maj 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. november 2018