

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SYNTOCINON 40 i.e./ml pršilo za nos, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml pršila za nos, raztopina (ena viala) vsebuje 40 i.e. sintetičnega oksitocina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje tudi 0,20 mg propilparahidroksibenzoata (E 216) in 0,40 mg metilparahidroksibenzoata (E 218).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, raztopina

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Spodbujanje sproščanja mleka pri bolnicah, ki imajo težave z dojenjem ali iztiskanjem mleka.
- Preprečevanje in zdravljenje zastoja mleka v dojkah ter preprečevanje mastitisa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Splošna ciljna populacija

Običajni odmerek je en vpih pršila (izmerjen odmerek 4 i.e. oksitocina) v eno materino nosnico 2 do 5 minut pred pristavljanjem dojenčka k prsim oziroma iztiskanjem mleka.

Način uporabe

Po odstranitvi zaporke je treba pršilnik v pokončnem položaju postaviti pred nosnico in pritisniti sprožilo. Bolnica naj pri tem sedi. Bolnici je treba naročiti, naj med pritiskanjem sprožila rahlo vdihne skozi nos. Pred prvo uporabo pršila je treba večkrat pritisniti sprožilo pršilnega ventila, dokler ne začne izhajati pršilo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Študij pri bolnikih, ki imajo okvaro ledvic, niso izvajali.

Okvara jeter

Študij pri bolnikih, ki imajo okvaro jeter, niso izvajali.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Geriatrični bolniki

Študij pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) niso izvajali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost.
- Ker je odziv maternice na intranazalno aplikacijo oksitocina variabilen, se pršila za nos Syntocinon ne sme uporabljati za vodenje poroda.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oksitocin ima rahlo antidiuretično delovanje, zato lahko kombinacija dolgotrajne uporabe prevelikih odmerkov in obilnega vnosa tekočine povzroči zastrupitev z vodo, povezano s hiponatremijo (glejte poglavje 4.9).

Anafilaksija pri ženskah z alergijo na lateks

Pri ženskah z znano alergijo na lateks so poročali o anafilaksiji po uporabi oksitocina. Zaradi obstoječe strukturne homologije med oksitocinom in lateksom je lahko alergija na lateks/intoleranca za lateks pomemben dejavnik tveganja za anafilaksijo po dajanju oksitocina.

Parenteralno odmerjan oksitocin (učinkovina zdravila Syntocinon 40 i.e./ml pršilo za nos, raztopina) je povezan z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami kot tudi z angioedemom.

Propilparahidroksibenzoat in metilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O spodaj navedenih interakcijah so poročali v zvezi z zdravilom Syntocinon koncentrat za raztopino za infundiranje / raztopina za injiciranje.

Interakcije, ki jih je treba upoštevati

Prostaglandini in njihovi analogi

Prostaglandini in njihovi analogi krepijo kontrakcije miometrija, zato lahko oksitocin še okrepi delovanje prostaglandinov in njihovih analogov na maternico, velja pa tudi obratno.

Inhalacijski anestetiki

Inhalacijski anestetiki (na primer halotan, ciklopropan, sevofluran in desfluran) na maternico delujejo relaksantno in povzročajo opazno inhibicijo tonusa maternice, tako da lahko zmanjšajo uterotonično delovanje oksitocina.

Vazokonstriktorji/simpatikomimetiki

Oksitocin lahko okrepi vazopresorsko delovanje vazokonstriktorjev in simpatikomimetikov, in sicer celo tistih v lokalnih anestetikih.

Kavdalna anestezija

Kadar je oksitocin apliciran med kavdalno anestezijo ali po njej, lahko okrepi hipertenzivno delovanje simpatikomimetičnih vazokonstriktornih sredstev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Navedba zaradi narave indikacij za uporabo zdravila Syntocinon pršilo za nos ni smiselna.

Nosečnost

Pršilo za nos Syntocinon je v nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Predklinični podatki za oksitocin na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti pri posameznem odmerku, genotoksičnosti in mutagenosti ne kažejo posebnega tveganja. Podatki iz standardnih študij teratogenosti in vpliva oksitocina na sposobnost razmnoževanja niso na voljo (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Oksitocin je indiciran za spodbujanje sproščanja mleka. Oksitocin se lahko v majhnih količinah izloča v materino mleko. Vendar pa ni pričakovati, da bi škodljivo vplival na novorojenčka, ker prehaja v prebavila, kjer se hitro inaktivira.

Plodnost

O vplivu oksitocina na sposobnost razmnoževanja ni nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Glede na to, da ima zdravilo Syntocinon uterotoničen učinek, lahko povzroči boleče kontrakcije maternice, podobne tistim, ki se pojavijo med sesanjem mleka. Poročali so o sledečih neželenih učinkih:

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, pri čemer je za navajanje pogostnosti uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Spodaj navedeni neželeni učinki izhajajo iz rezultatov kliničnih študij in iz poročil po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki, ki temeljijo na izkušnjah z zdravilom Syntocinon pršilo za nos po njegovem prihodu na trg, izhajajo iz spontanih poročil in iz opisov primerov v literaturi. Ker so o teh neželenih učinkih poročali spontano iz populacije, katere velikosti ni mogoče zanesljivo določiti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti, ki je zato opredeljena kot neznana. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Bolezni živčevja	
redki:	glavobol
Bolezni prebavil	
redki:	navzea
Bolezni kože in podkožja	
redki:	alergični dermatitis
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni:	nenormalne kontrakcije maternice
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogostnost	bolečine v nosu
neznana:	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O akutnem prevelikem odmerjanju pršila za nos Syntocinon ni poročil. Če bi do tega prišlo, ni pričakovati škodljivih učinkov, ker bi presežek raztopine pršila za nos prešel v prebavila, kjer bi se hitro inaktiviral.

Pri eni bolnici je bila prekomerna uporaba pršila sočasno z veliki količinami intravenskega vnosa tekočin povezana s pojavom hude zastrupitve z vodo.

Zdravljenje: V primerih zastrupitve z vodo je nujno omejiti vnašanje tekočine, pospešiti diurezo in popraviti elektrolitsko neravnovesje ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormoni zadnjega režnja hipofize, oznaka ATC: H01BB02

Mehanizem delovanja in farmakodinamika

Oksitocin je ciklični nonapeptid, ki je izdelan s kemijsko sintezo. Ta sintetična oblika je identična naravnemu hormonu, ki je shranjen v zadnjem režnju hipofize in se sprosti v sistemski krvni obtok kot odgovor na otrokovo sesanje.

Oksitocin spodbuja gladko mišičje maternice, posebno proti koncu nosečnosti, med porodom in takoj po porodu.

Poleg spodbujanja ritmičnih kontrakcij maternice oksitocin povzroča krčenje mioepitelijskih celic, ki obkrožajo alveole mlečne žleze. Tako povzroča sproščanje mleka in olajša dojenje ali iztiskanje mleka iz dojke.

Po podatkih iz *in vitro* študij dolgotrajna izpostavljenost oksitocinu povzroča desenzitizacijo receptorjev za oksitocin, kar je verjetno posledica zmanjšanja števila vezavnih mest za oksitocin, destabilizacije mRNA v receptorjih za oksitocin in internalizacije receptorjev za oksitocin.

Vrednosti v plazmi ter začetek/trajanje delovanja

Oksitocin se hitro in dovolj dobro absorbira iz nosne sluznice, tako da se učinek na dojke pojavi v manj kot 5 minutah.

V primeru, da bolnica pogoltne presežek pršila za nos, proteolitski encimi v prebavilih hitro inaktivirajo oksitocin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oksitocin

Absorpcija

Oksitocin se hitro absorbira iz nosne sluznice.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja, določen pri 6 zdravih moških po intravenski injekciji, je bil 12,2 l oziroma 0,17 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je zelo majhna. Oksitocin prehaja preko posteljice v obeh smereh. V majhnih količinah se lahko pojavlja v materinem mleku.

Biotransformacija

Oksitocinaza je glikoprotein aminopeptidaza, ki se tvori med nosečnostjo in se pojavi v plazmi. Lahko razgrajuje oksitocin. Nastaja tako pri materi kot pri plodu. Pojavlja se tudi v plazmi. Pri presnovi in izločanju oksitocina iz plazme imajo najbolj pomembno vlogo jetra in ledvice, tako da so v biotransformacijo oksitocina vpleteni tako ledvični in jetrni kot sistemski krvni obtok.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja oksitocina iz plazme znaša od 3 do 20 minut. Presnovki se izločajo z urinom, pri tem izloči z urinom manj kot 1 % nespremenjenega oksitocina. Presnovni očištek pri nosečnicah znaša 20 ml/kg/min.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili nobene študije. Vendar glede na način izločanja oksitocina in zmanjšano izločanje z urinom zaradi antidiuretičnega delovanja lahko pride do kopičenja oksitocina in podaljšanega delovanja v skladu z lastnostmi oksitocina, česar ni mogoče izključiti. Iz tega razloga je pri bolnicah s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost pri odmerjanju oksitocina.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili nobene študije. Pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije spremembe v farmakokinetiki niso zelo verjetne, saj oksitocinaza, encim, ki presnavlja oksitocin, ni prisotna samo v jetrih, poleg tega pa njena koncentracija v posteljici precej poraste ob roku poroda. Iz tega razloga biotransformacija oksitocina pri okvari jetrne funkcije ne vpliva bistveno na obseg metaboličnega očiščka oksitocina.

Klinične študije

Syntocinon pršilo za nos je že uveljavljeno zdravilo. Na voljo ni nobenih podatkov iz nedavnih kliničnih študij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o oksitocinu na osnovi študij akutne toksičnosti, genotoksičnosti in mutagenosti pri enkratnem odmerku ne kažejo posebne tveganja za človeka.

Mutagenost

Poročali so o *in vitro* študiji genotoksičnosti in mutagenosti oksitocina. Testi niso pokazali kromosomskih aberacij ali izmenjave sestrskih kromatid v kulturi človeških perifernih limfocitov. Pomembnih sprememb mitotičnega indeksa niso opazili. Oksitocin ni imel genotoksičnih lastnosti. Genotoksičnega potenciala oksitocina *in vivo* niso določali.

Karcinogenost, teratogenost in vpliv na sposobnost razmnoževanja

V eni študiji pri podganah v zgodnji nosečnosti je zdravljenje z oksitocinom v odmerkih, ki dovolj presegajo najvišji priporočeni odmerek pri ljudeh, povzročilo smrt zarodkov. Standardnih študij teratogenosti, sposobnosti razmnoževanja in karcinogenosti z oksitocinom ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

propilparahidroksibenzoat (E 216)
metilparahidroksibenzoat (E 218)
klorobutanol hemihidrat
natrijev klorid
natrijev acetat trihidrat
ocetna kislina, koncentrirana
brezvodna citronska kislina
brezvodni dinatrijev fosfat
sorbitol 70 %
glicerol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Po prvi uporabi zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ga porabite v 1 mesecu.

Shranjujte nedosegljivo otrokom!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje pršila obsega vialo in pršilnik.

Škatla s steklenim vsebnikom (steklo tipa I) po 5 ml raztopine in odmernim ventilom (40 i.e./ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01479/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 29.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022