

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SYNTOCINON 5 i.e. koncentrat za raztopino za infundiranje / raztopina za injiciranje
SYNTOCINON 10 i.e. koncentrat za raztopino za infundiranje / raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje / raztopina za injiciranje (ena ampula) vsebuje 5 i.e. sintetičnega oksitocina oziroma 10 i.e. sintetičnega oksitocina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: etanol 94 % m/m (5 mg/ml).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje / raztopina za injiciranje

sterilna, bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pred porodom

- Indukcija poroda iz medicinskih razlogov, na primer zaradi prenošenosti, prezgodnjega razpoka mehurja, nosečnostne hipertenzije (preeklampsija).
- Pospeševanje poroda v izbranih primerih inercije maternice.
- Zdravilo Syntocinon je lahko indicirano tudi v zgodnjih stadijih nosečnosti kot dodatno zdravljenje pri nedokončanem, neizogibnem ali zadržanem splavu.

Po porodu

- Med carskim rezom po rojstvu otroka.
- Preprečevanje in zdravljenje poporodne krvavitve, povezane z atonijo maternice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Splošna ciljna populacija

Indukcija ali pospeševanje poroda

Zdravilo Syntocinon dajemo v intravenski kapalni infuziji, najbolje z infuzijsko črpalko z nastavljivo hitrostjo infundiranja. Za kapalno infuzijo je priporočljivo razredčiti 5 i.e. zdravila Syntocinon v 500 ml fiziološke elektrolitne raztopine (kot je raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml). Kadar je natrijev klorid kontraindiciran (glejte poglavje 4.4), se lahko uporabi raztopina glukoze 50 mg/ml. Za zagotovitev enakomernega razmešanja je treba steklenico ali vrečko pred uporabo nekajkrat prebrniti. Začetno hitrost infuzije je treba nastaviti na 1 do 4 milienote/minuto (2 do 8 kapljic/minuto). Hitrost infuzije je možno postopoma povečevati v presledkih, ki ne smejo biti krajši od 20 minut, in v korakih, ki ne smejo presegati 1-2 milienote/minuto, dokler vzorec kontrakcij ni podoben kot pri normalnem porodu. Pri nosečnosti malo pred rokom pogosto zadošča infuzija manj kot 10 milienot/minuto

(20 kapljic/minuto), največja priporočena hitrost infuzije je 20 milienot/minuto (40 kapljic/minuto). V izjemnih primerih, pri katerih so potrebne večje hitrosti, na primer intrauterina smrt ali indukcija poroda v zgodnejšem stadiju nosečnosti, ko je maternica manj občutljiva za oksitocin, je priporočljiva uporaba bolj koncentrirane raztopine zdravila Syntocinon, na primer 10 i.e. v 500 ml.

Pri uporabi avtomatizirane infuzijske črpalke, ki dovaja manjše volumne kot kapalna infuzija, je treba koncentracijo, primerno za infuzijo znotraj priporočenega razpona odmerjanja, izračunati glede na specifikacije črpalke.

Pogostost, intenzivnost in trajanje kontrakcij, pa tudi plodovo srčno frekvenco je treba skrbno spremljati ves čas infuzije. Ko je ustrezna raven maternične aktivnosti dosežena, je pogosto mogoče zmanjšati hitrost infuzije. Infuzijo je treba nemudoma prekiniti v primeru hiperaktivnosti maternice in/ali plodove stiske. Pri ženskah ob roku ali malo pred rokom, pri katerih se po infuziji celotne količine 5 i.e. ne vzpostavijo redne kontrakcije, je priporočljivo opustiti poskus indukcije poroda; lahko ga ponovimo naslednji dan, ko spet začnemo s hitrostjo 1 do 4 milienote/minuto.

Nedokončani, neizogibni ali zadržani splav

5 i.e. danih z intravensko infuzijo (5 i.e. razredčenih v fiziološki elektrolitni raztopini in danih z intravensko kapalno infuzijo oziroma najbolje z infuzijsko črpalko z nastavljivo hitrostjo infundiranja, s trajanjem infuzije 5 minut) ali 5 i.e. do 10 i.e. danih intramuskularno, nato po potrebi intravenska infuzija s hitrostjo 20 do 40 milienot/minuto.

Carski rez

5 i.e. danih z intravensko infuzijo (5 i.e. razredčenih v fiziološki elektrolitni raztopini in danih z intravensko kapalno infuzijo oziroma najbolje z infuzijsko črpalko z nastavljivo hitrostjo infundiranja, s trajanjem infuzije 5 minut) takoj po otrokovem rojstvu.

Preprečevanje poporodne krvavitve

Običajni odmerek je 5 i.e. danih z intravensko infuzijo (5 i.e. razredčenih v fiziološki elektrolitni raztopini in danih z intravensko kapalno infuzijo oziroma najbolje z infuzijsko črpalko z nastavljivo hitrostjo infundiranja, s trajanjem infuzije 5 minut) ali 5 i.e. do 10 i.e. danih intramuskularno po iztisu posteljice. Pri ženskah, ki dobijo zdravilo Syntocinon za indukcijo ali pospeševanje poroda, je treba infuzijo nadaljevati s povečano hitrostjo v tretji porodni dobi in še nekaj ur po tem.

Zdravljenje poporodne krvavitve

5 i.e. danih z intravensko infuzijo (5 i.e. razredčenih v fiziološki elektrolitni raztopini in danih z intravensko kapalno infuzijo oziroma najbolje z infuzijsko črpalko z nastavljivo hitrostjo infundiranja, s trajanjem infuzije 5 minut) ali 5 i.e. do 10 i.e. danih intramuskularno, v težkih primerih nato še v intravenski infuziji raztopine, ki vsebuje 5 i.e. do 20 i.e. oksitocina v 500 ml raztopine elektrolita, s hitrostjo, ki je potrebna za obvladovanje atonije maternice.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali.

Geriatrični bolniki

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Hipertonične kontrakcije maternice in plodova stiska, ki ji ne sledi takojšen porod.

Katero koli stanje, pri katerem zaradi matere ali ploda spontan porod ni priporočljiv in/ali je vaginalni porod kontraindiciran, na primer:

- nesorazmerje med glavico in medenico,
- nenormalna vstava,
- predležeča posteljica, predležeče žile posteljice,
- prezgodnja ločitev posteljice,
- predležeča popkavnica ali prolaps popkavnice,
- čezmerna raztegnitev ali zmanjšana odpornost maternice z nevarnostjo rupture kot pri mnogoplodni nosečnosti,
- polihidramnion,
- četrta ali višja zaporedna nosečnost
- in v primeru brazgotine na maternici zaradi večje operacije na maternici, vključno s klasičnim carskim rezom.

Zdravila Syntocinon se ne sme aplicirati v obdobju 6 ur po dajanju vaginalnih prostaglandinov (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Indukcija poroda

Indukcijo poroda z oksitocinom se sme poskusiti samo, če je to strogo indicirano iz medicinskih razlogov, nikoli pa zaradi prikladnosti. Zdravilo sme biti aplicirano samo v bolnišničnih pogojih in pod strokovnim medicinskim nadzorom.

Zdravila Syntocinon se ne sme uporabljati v daljših obdobjih pri bolnicah z inercijo maternice, ki je neodzivna na oksitocin, s hudo preeklampsično toksemijo ali hudimi kardiovaskularnimi motnjami.

Zdravila Syntocinon se ne sme dajati v obliki intravenske bolusne injekcije, saj bi lahko povzročil akutno kratkotrajno hipotenzijo skupaj z rdečico in refleksno tahikardijo.

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.

Kardiovaskularne bolezni

Pri bolnicah, ki so nagnjene k ishemiji miokarda zaradi že prej prisotne kardiovaskularne bolezni (na primer zaradi hipertrofične kardiomiopatije, bolezni srčnih zaklopk in/ali ishemične bolezni srca, vključno s spazmom koronarnih arterij), je pri uporabi zdravila Syntocinon potrebna previdnost, da ne bi prišlo do pomembnih sprememb krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa.

QT sindrom

Pri bolnicah z ugotovljenim sindromom dolgega intervala QT ali s simptomi, ki so z njim povezani, in pri bolnicah, ki jemljejo zdravila, za katera vemo, da podaljšujejo interval QT, je pri uporabi zdravila Syntocinon potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Kadar se zdravilo Syntocinon daje za indukcijo ali pospeševanje poroda:

- Vedno mora biti apliciran v obliki intravenske infuzije in nikoli v obliki subkutane, intramuskularne ali intravenske injekcije.
- **Plodova stiska in smrt ploda:** Aplikacija oksitocina v prevelikih odmerkih povzroča čezmerno stimulacijo maternice, zaradi katere lahko pride do plodove stiske, asfiksije in smrti ali pa do hipertoniije, tetaničnih kontrakcij ali ruptur maternice. Nujno je skrbno spremljanje plodovih srčnih

utripov in motilitete maternice (frekvence, intenzitete in trajanja kontrakcij), tako da je mogoče odmerek prilagoditi individualnemu odzivu.

- Posebna previdnost je potrebna pri primerih mejnega nesorazmerja med glavico in medenico, sekundarni inerciji maternice, blagi do zmerni nosečnostni hipertenziji ali boleznih srca in pri bolnicah, starejših od 35 let, z anamnezo carskega reza v spodnjem delu maternice.
- **Diseminirana intravaskularna koagulacija:** V redkih primerih farmakološka indukcija poroda z uterotoničnimi sredstvi, med katera sodi tudi oksitocin, poveča tveganje za poporodno diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK). S tem je povezana sama farmakološka indukcija, ne pa določeno sredstvo. To tveganje je posebej povečano pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja za DIK, kot so starost 35 let ali več, zapleti med nosečnostjo in gestacijska starost več kot 40 tednov. Pri teh ženskah je potrebna previdnost pri uporabi oksitocina ali drugih alternativnih zdravil, zdravnik pa mora biti zelo pozoren na znake DIK.

Intrauterina smrt

V primerih intrauterine smrti in/ali prisotnosti mekonija v plodovnici se je treba izogibati močni aktivnosti maternice, saj lahko povzroči embolijo s plodovnico.

Zastrupitev z vodo

Oksitocin ima rahlo antidiuretično delovanje, zato lahko kombinacija dolgotrajne intravenske infuzije velikih odmerkov in obilnega vnosa tekočine (na primer pri zdravljenju neizogibnega ali zadržanega splava ali pri zdravljenju poporodne krvavitve) povzroči zastrupitev z vodo s hiponatriemijo. Kombiniran antidiuretični učinek oksitocina in intravenskega vnosa tekočin lahko povzroči preobremenitev s tekočino, kar pripelje do hemodinamske oblike akutnega pljučnega edema brez hiponatriemije. V izogib tem redkim zapletom so pri vsaki aplikaciji velikih odmerkov oksitocina skozi daljše obdobje potrebni naslednji previdnostni ukrepi: uporabljati je treba infuzijsko tekočino z elektroliti (ne z glukozo), omejiti količino infundirane tekočine (z infundiranjem večje koncentracije oksitocina, kot je priporočena za indukcijo ali pospeševanje poroda ob roku), omejiti je treba peroralen vnos tekočin, skrbno spremljati tekočinsko ravnovesje in določiti koncentracije elektrolitov v serumu pri sumu na porušeno elektrolitsko ravnovesje.

Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost zaradi možnosti zastrupitve z vodo in možnosti kopičenja oksitocina (glejte poglavje 5.1).

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 ml ampulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, zaradi katerih sočasna uporaba ni priporočena

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 (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Oksitocin je treba šteti med potencialno aritmogena zdravila, zlasti pri bolnikih, pri katerih so prisotni še drugi dejavniki tveganja za torsades de pointes, kot so uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki imajo v anamnezi sindrom podaljšanega intervala QT (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, ki jih je treba upoštevati

Inhalacijski anestetiki

Inhalacijski anestetiki (na primer ciklopropan, halotan, 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 dojenjeŽenske v rodni dobi

Navedba zaradi narave indikacij za uporabo zdravila Syntocinon ni smiselna.

Nosečnost

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). Glede na veliko število izkušenj s tem zdravilom in na njegovo kemijsko strukturo ter farmakološke lastnosti ni pričakovati, da bi se ob indicirani uporabi pokazalo tveganje za nepravilnosti ploda.

Dojenje

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

Navedba zaradi narave indikacij za uporabo zdravila Syntocinon ni smiselna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinkiPovzetek varnostnega profila zdravila

Kadar se intravenozna raztopina oksitocina uporablja za indukcijo ali pospeševanje poroda v prevelikih odmerkih, povzroča čezmerno stimulacijo maternice, zaradi katere lahko pride do plodove stiske, asfiksije in smrti ali pa do hipertoniije, tetaničnih kontrakcij ali rupture maternice.

Hitra intravenska bolus injekcija oksitocina v odmerkih, ki skupaj nanesejo več i.e., lahko povzroči akutno kratkotrajno hipotenzijo skupaj z rdečico in refleksno tahikardijo (glejte poglavje 4.4). Tovrstne hitre spremembe hemodinamike lahko povzročijo ishemijo miokarda, posebno pri bolnicah z že prej prisotno kardiovaskularno boleznijo. Hitra intravenska bolusna injekcija oksitocina v odmerkih, ki skupaj nanesejo več i.e., lahko povzroči tudi podaljšanje intervala QT.

V redkih primerih (t.j. z incidenco manj kot 0,0006) farmakološka indukcija poroda z uterotoničnimi sredstvi, med katere sodi tudi oksitocin, poveča tveganje za poporodno diseminirano intravaskularno koagulacijo (glejte poglavje 4.4).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Ne glede na način apliciranja lahko oksitocin povzroča sledeče neželene učinke:

Neželeni učinki (preglednici 1 in 2) 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).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. 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 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, zato tudi 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 pri materi

Bolezni imunskega sistema	
redki:	anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, ki jo spremlja dispneja in hipotenzija, anafilaktični/anafilaktoidni šok
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
Srčne bolezni	
pogosti:	tahikardija, bradikardija
občasni:	aritmija
pogostnost	ishemija miokarda, podaljšanje intervala QTc
neznana:	
Žilne bolezni	
pogostnost	hipotenzija
neznana:	
Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
redki:	izpuščaj
pogostnost	angioedem
neznana:	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
pogostnost	hipertenzija uterusa, tetanične kontrakcije, ruptura uterusa
neznana:	
Presnovne in prehranske motnje	
pogostnost	zastropitev z vodo, hiponatriemija pri materi
neznana:	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogostnost	akutni pljučni edem
neznana:	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogostnost	rdečica
neznana:	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogostnost	diseminirana intravaskularna koagulacija
neznana:	

Preglednica 2 Neželeni učinki pri plodu/novorojenčku

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
pogostnost	plodova stiska, asfiksija in smrt
neznana:	
Presnovne in prehranske motnje	
pogostnost	hiponatriemija pri novorojenčku
neznana:	

Opis izbranih neželenih učinkovZastrupitev z vodo

Poročali so o zastrupitvi z vodo s hiponatriemijo pri materi in novorojenčku po dolgotrajnem dajanju velikih odmerkov oksitocina skupaj z velikimi količinami infuzijskih raztopin brez elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Kombiniran antidiuretični učinek oksitocina in intravenskega vnosa tekočin lahko povzroči preobremenitev s tekočino, kar pripelje do hemodinamske oblike akutnega pljučnega edema brez hiponatriemije (glejte poglavje 4.4).

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

Simptomi in posledice prevelikega odmerjanja so omenjeni že v poglavjih 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter 4.8 Neželeni učinki. Poleg teh so poročali tudi o prezgodnji ločitvi posteljice in/ali emboliji s plodovnico zaradi čezmerne stimulacije maternice.

Zdravljenje

Ob pojavu znakov ali simptomov prevelikega odmerjanja med intravensko aplikacijo zdravila Syntocinon je treba infuzijo nemudoma prekiniti in materi zagotoviti zdravljenje s kisikom. V primerih zastrupitve z vodo je nujno omejiti vnašanje tekočine, pospešiti diurezo in popraviti elektrolitsko neravnovesje ter obvladati morebitne konvulzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormoni zadnjega režnja hipofize, oznaka ATC: H01B B02

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 in porod. Oksitocin spodbuja gladko mišičje maternice, posebno proti koncu nosečnosti, med porodom in takoj po porodu. V navedenih obdobjih je v miometriju povečana koncentracija receptorjev za oksitocin. Receptorji za oksitocin so z G proteinom sklopljeni receptorji. Aktivacija receptorja z oksitocinom sproži sproščanje kalcija iz znotrajceličnih zalog in tako povzroči kontrakcijo miometrija. Oksitocin sproži ritmične kontrakcije zgornjega dela maternice, ki so po frekvenci, intenzivnosti in trajanju podobne kontrakcijam med porodom. Ker je oksitocin v zdravilu Syntocinon izdelan sintetično, ne vsebuje vazopresina. Vendar ima oksitocin celo v svoji čisti obliki blago, vazopresinu podobno antidiuretično aktivnost.

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 in začetek/trajanje delovanja

Intravenska infuzija: Ob aplikaciji zdravila Syntocinon v obliki intravenske infuzije v odmerkih, ki so primerni za indukcijo ali pospeševanje poroda, se odziv maternice vzpostavlja postopno in običajno doseže ravnovesno stanje v 20 do 40 minutah. Odgovarjajoče vrednosti oksitocina v plazmi so primerljive z izmerjenimi med spontanim porodom v prvi porodni dobi. Po prekinitvi infuzije ali po precejšnjem zmanjšanju hitrosti infuzije, na primer v primeru čezmerne stimulacije, se aktivnost maternice hitro zmanjša, lahko pa se nadaljuje na ustrezni nižji ravni.

Intravenska ali intramuskularna injekcija: Ob aplikaciji v obliki intravenske ali intramuskularne injekcije za preprečevanje ali zdravljenje poporodne krvavitve začne zdravilo Syntocinon delovati hitro z obdobjem latence manj kot 1 minute pri intravenski injekciji in 2 do 4 minut pri intramuskularni injekciji. Trajanje delovanja oksitocina je po intramuskularni injekciji 30 do 60 minut; po intravenski injekciji je lahko krajši.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oksitocin

Absorpcija

Oksitocin se z mesta intramuskularne aplikacije hitro absorbira. Pri nosečnici ob roku poroda je koncentracija oksitocina v plazmi po intravenski infuziji s hitrostjo 4 milijone na minuto dosegla 2 do 5 mikrogramov/ml.

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. Vežava 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. 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, tako, da se z urinom izloči manj kot 1 % nespremenjenega oksitocina. Presnovni očišček 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 podaljšanja njegovega delovanja.

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 (glejte poglavje 4.4).

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 posebnega 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

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina (ledocet)
natrijev klorid
klorobutanol
etanol 94 % m/m
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Syntocinon ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 ampulami iz brezbarvnega stekla tipa I po 1 ml (5 i.e./ml)
Omot z 10 kartonskimi škatlami po 10 ampul iz brezbarvnega stekla tipa I (10 x 10) po 1 ml (5 i.e./ml)
Omot z 10 kartonskimi škatlami po 10 ampul iz brezbarvnega stekla tipa I (10 x 10) po 1 ml (10 i.e./ml)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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/92/01479/001-002
H/92/01479/004

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