
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Syntocinon 8,3 mikrog/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten/injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 8,3 mikrog oksitosiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 0,2 mg natriumia ja 5 mg etanolia (94 % w/w).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten/injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus

Kirkas, väritön, steriili neste, pH $4,0 \pm 0,3$

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ennen synnytystä

- Synnytyksen käynnistäminen, kun on kysymyksessä yliaikainen raskaus, kalvojen enneaikainen puhkeaminen tai pre-eklampsia.
- Primaarinen ja sekundaarinen kohdun supistusheikkous.

Synnytyksen jälkeen

- Keisarileikkauksen aikana lapsen synnyttyä.
- Synnytyksen jälkeisen kohdun verenvuodon ja atonian hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Synnytyksen käynnistäminen tai stimuloiminen

Syntocinon annetaan laskimonsisäisenä tippainfuusiona tai mieluummin infuusiopumpulla, jonka nopeus on säädettävissä. Tippainfuusiota varten suositellaan, että 8,3 mikrog (5 IU) Syntocinonia lisätään 500 ml:aan fysiologista elektrolyyttiliuosta (esim. 0,9-prosenttinen natriumkloridi-liuos). Potilaille, joille natriumkloridin infuusiota on vältettävä, voidaan liuoksena käyttää 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 4.4). Infuusioliuoksen tasaisen sekoittumisen varmistamiseksi pullo tai pussi on käännettävä ylösalaisin useamman kerran ennen käyttöä.

Infuusionopeuden on oltava alussa 2 - 8 tippaa/min. Sitä voidaan suurentaa asteittain vähintään 20 minuutin annosvälein ja enintään 2-4 tippaa/minuutti kerrallaan, kunnes saadaan aikaan normaalia synnytystä muistuttava supistuskäyrä. Loppuvaiheessa olevassa raskaudessa tähän päästään usein infuusiolla, jonka nopeus on pienempi kuin 20 tippaa/min ja suurin suositeltu nopeus on 40 tippaa/min.

Kun käytetään sähkökäyttöistä infuusiopumppua, jonka tuottamat tilavuudet ovat pienempiä kuin tippainfuusiossa, on infuusioon sopiva konsentraatio laskettava pumpun ohjeiden mukaan annossuosituksen huomioon ottaen.

Supistusten tiheyttä, voimakkuutta ja kestoa sekä sikiön sydämen sykettä on seurattava tarkasti infuusion aikana. Kun kohdun riittävä aktiivisuus on saavutettu, voidaan infuusion nopeutta usein

pienentää. Infuusio on keskeytettävä heti, jos ilmenee kohdun hyperaktiivisuutta ja/tai häiriöitä sikiön voinnissa.

Jos naisilla, joiden raskaus on loppuvaiheessa tai lähellä sitä, ei saada aikaan säännöllisiä supistuksia annettaessa infuusiona 8,3 mikrog, suositellaan synnytyksen käynnistämisyhteyden lopettamista. Yritys voidaan toistaa seuraavana päivänä. Aloitusnopeus on jälleen 2 - 8 tippaa/min.

Keisarileikkaus

8,3 mikrog laskimonsisäisenä infuusiona (8,3 mikrog laimennettuna fysiologiseen elektrolyyttiliuokseen ja annettuna laskimonsisäisenä tippainfuusiona tai mieluummin 5 minuutin kuluessa infuusiopumpulla, jossa on säädettävä nopeus) heti lapsen synnyttyä.

Synnytyksen jälkeisen kohdun verenvuodon hoito

8,3 mikrog laskimoon infuusiona (8,3 mikrog laimennettuna fysiologiseen elektrolyyttiliuokseen ja annettuna laskimonsisäisenä tippainfuusiona tai mieluummin 5 minuutin kuluessa infuusiopumpulla, jossa on säädettävä nopeus) tai 8,3 – 16,6 mikrog lihakseen. Tämän jälkeen annetaan vaikeissa tapauksissa laskimonsisäisenä infuusiona liuosta, joka sisältää 8,3 – 33,2 mikrog oksitosiinia 500 ml:ssa elektrolyyttiliuotinta. Tätä liuosta annetaan tarvittavalla nopeudella kohdun atonian kontrolloimiseksi.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia. Annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2)

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia. Annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2)

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys oksitosiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1).

Hypertoniset supistukset, häiriöt sikiön voinnissa, kun synnytys ei välittömästi ole alkamassa.

Mikä tahansa tilanne, jossa sikiön tai äidin takia spontaania synnytystä on vältettävä ja/tai alatiesynnytys on vasta-aiheinen:

- pään ja lantion epäsuhta
- sikiön poikkeava tarjonta
- eteisistukka ja eteissuoni
- istukan irtoaminen
- napanuoraprolapsi
- kohdun liiallinen pullistuminen tai heikentynyt vastus kohdun repeämiseksi esim. monisikiöraskauksissa
- runsas lapsiveden määrä
- useat aikaisemmat synnytykset
- kohdun arpi ison leikkauksen kuten klassisen keisarinleikkauksen seurauksena.

Synnytystä käynnistettäessä Syntocinonia ei saa antaa 6 tuntiin prostaglandiiniinigeelin emättimeen annon jälkeen tai 30 minuuttiin nauhamuotoisen tai muun prostaglandiinia sisältävän valmisteen poistamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Synnytyksen käynnistäminen

Synnytyksen käynnistämistä oksitosiinilla tulee yrittää ainoastaan silloin, kun se on lääketieteellisistä syistä johtuen välttämätöntä. Oksitosiinia saa antaa ainoastaan sairaaloissa tarkoin valvotuissa olosuhteissa.

Syntocinonia ei pidä käyttää pitkäaikaisesti potilaille, joilla on oksitosiiniresistentti kohdun supistusheikkous, vaikea pre-eklamptinen toksemia tai vaikeita sydän- ja verisuonihäiriöitä.

Syntocinonia ei tule antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona, koska se voi aiheuttaa äkillisen lyhytkestoisen verenpaineen laskun, johon liittyy punoitusta ja reflektorista takykardiaa.

Sydän- ja verisuonitaudit

Syntocinonia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisen sairauden (kuten hypertrofisen kardiomyopatian, valvulaarisen sydänsairauden ja/tai iskeemisen sydänsairauden, koronaarisuonten vasospasmi mukaan lukien) johdosta alttius sydänlihaksen iskemiaan, merkittävien muutosten välttämiseksi näiden potilaiden verenpaineessa ja sydämen sykkeessä.

QT-oireyhtymä

Syntocinonia tulee antaa varoen potilaille, joilla tiedetään olevan 'pitkän QT:n syndrooma' tai siihen liittyviä oireita ja potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc väliä (ks. kohta 4.5).

Kun Syntocinonia käytetään synnytyksen käynnistämiseen tai stimuloimiseen:

- Syntocinon tulee annostella laskimonsisäisenä infusiona, ei koskaan ihon alle, lihakseen tai laskimonsisäisenä bolusinjektiona.
- **Häiriöt sikiön voinnissa ja sikiökuolema:** Liian suurten oksitosiiniannosten käyttö johtaa kohdun liikastimulaatioon, mistä voi seurata häiriöitä sikiön voinnissa, asfyksia ja kuolema tai kohdun hypertonus, tetaaniset supistukset tai kohdun repeämä. Sikiön sydämen sykettä ja kohdun liikkuvuutta (supistusten tiheys, voimakkuus ja kesto) on seurattava tarkasti, jotta annos voidaan säätää yksilöllisen vasteen mukaan.
- Erityistä varovaisuutta vaaditaan, kun kyseessä on pää-lantioepäsuhdan rajatapaus, sekundaarinen kohdun supistusheikkous, raskauden aiheuttama lievästi tai keskivaikeasti kohonnut verenpaine tai sydänsairaus, yli 35-vuotias potilas tai aiempi alemman kohtusegmentin keisarileikkaus.
- **Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia:** Synnytyksen farmakologinen käynnistäminen kohtua supistavilla lääkkeillä, oksitosiini mukaan lukien, voi harvinaisissa tapauksissa lisätä synnytyksen jälkeisen fibriinihukkaoireyhtymän (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia, DIC) riskiä. Farmakologinen käynnistäminen itsessään on yhdistetty edellä mainittuun riskiin, ei tietty lääke. Riski suurenee erityisesti, jos naisella on muita fibriinihukkaoireyhtymän riskitekijöitä kuten yli 35 vuoden ikä, raskauden aikaiset komplikaatiot ja yli 40 viikkoa kestänyt raskaus. Oksitosiinia tai muita vaihtoehtoisia lääkkeitä tulee käyttää tällaisille naisille varoen, ja hoitavan lääkärin tulee olla tietoinen fibriinihukkaoireyhtymän merkeistä.

Sikiökuolema

Jos kyseessä on kohdunsisäinen sikiön kuolema ja/tai mekonium-värjäytynyt lapsivesi, rajua synnytystä on vältettävä, koska se saattaa aiheuttaa lapsivesiembolian.

Vesimyrkytys

Oksitosiinilla on vähäinen antidiureettinen vaikutus. Synnytyksen jälkeisen verenvuodon hoidossa sen antaminen laskimonsisäisesti pitkäaikaisesti suurina annoksina yhdistettynä suuriin nestemääriin saattaa tästä syystä aiheuttaa vesimyrkytyksen, johon liittyy hyponatremia. Oksitosiinin antidiureettinen vaikutus yhdistettynä laskimonsisäiseen nesteytykseen saattaa aiheuttaa nesteen liikakertymisen, ja johtaa akuuttiin hemodynaamiseen keuhkoedeemaan ilman hyponatremiaa. Näiden harvinaisten komplikaatioiden välttämiseksi tulee seuraavia varotoimia noudattaa aina, kun suuria oksitosiiniannoksia annetaan pitkäaikaisesti: on käytettävä elektrolyyttejä sisältävää liuotinta (ei

dekstroosia); infuusiona annettavan nesteiden määrä on pidettävä pienenä (antamalla oksitosiini-infuusiot synnytyksen käynnistämiseksi tai stimuloimiseksi suositeltuja suurempina pitoisuuksina); nestetasapainosta on pidettävä kirjaa ja seerumin elektrolyytit on määritettävä, jos elektrolyyttien epätasapainoa epäillään.

Anafylaksia naisilla, joilla on lateksiallergia

Anafylaksiasta on raportoitu oksitosiinin antamisen jälkeen naisilla, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia. Oksitosiini ja lateksin rakenteellisesta samankaltaisuudesta johtuen lateksiallergia/-intoleranssi voi olla tärkeä anafylaksialle altistava riskitekijä oksitosiinin antamisen jälkeen.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg alkoholia (etanolia) per millilitra. Alkoholimäärä yhdessä ampullissa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 0,12 ml:aa olutta tai 0,05 ml viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, joiden vuoksi samanaikaista käyttöä ei suositella

Prostaglandiinit ja niiden analogit

Prostaglandiinit ja niiden analogit edesauttavat kohdun lihaksiston supistumista, joten oksitosiini voi voimistaa prostaglandiinien ja niiden analogien vaikutusta kohdun toimintaan ja päin vastoin.

QT-väliä pidentävät lääkkeet

Oksitosiinin aiheuttamien rytmihäiriöiden mahdollisuus on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla on muita kääntyvien kärkien takykardian riskitekijöitä, kuten QT-väliä pidentävien lääkkeiden käyttö, tai joilla on anamneesissa pitkä QT-väli (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon

Inhalaatioanesteetit

Eräillä inhalaatioanesteeteilla, esim. syklopropanilla, halotaanilla, sevofluraanilla ja desfluraanilla, on kohtua rentouttava vaikutus. Ne heikentävät huomattavasti kohdun jänneyttä ja voivat siten heikentää oksitosiinin vaikutusta kohdun lihasjänneyteen. Niiden ja oksitosiinin samanaikaisen annon seurauksena on raportoitu sydämen rytmihäiriöitä ja ne saattavat voimistaa oksitosiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Vasokonstriktorit/sympatomimeetit

Oksitosiini voi voimistaa vasokonstriktoreiden ja sympatomimeettien verisuonia supistavaa vaikutusta, paikallispuudutteen sisältämät vasokonstriktorit ja sympatomimeetit mukaan lukien.

Sakraalipuudutus

Oksitosiini saattaa voimistaa sympatomimeettisten vasokonstriktoriaineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta, kun se annetaan sakraalipuudutuksen aikana tai sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus, imetys

Raskaus

Lääkkeeseen ja sen kemialliseen rakenteeseen ja farmakologisiin ominaisuuksiin perustuvan laajan kokemuksen perusteella oksitosiinin ei oleteta aiheuttavan riskiä sikiöepämuodostumille ohjeiden mukaisesti käytettynä.

Imetys

Oksitosiinia saattaa esiintyä äidinmaidossa pieninä määrinä. Sen ei kuitenkaan oleteta aiheuttavan vastasyntyneelle haitallisia vaikutuksia, koska oksitosiini kulkeutuu ruoansulatuskanavaan, missä se inaktivoituu nopeasti.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kun oksitosiinia käytetään laskimonsisäisenä infuusiona synnytyksen käynnistämiseksi tai stimuloimiseksi, johtaa sen antaminen liian suurina annoksina kohdun liikastimulaatioon, mistä voi seurata häiriöitä sikiön voinnissa, asfyksia ja kuolema tai kohdun hypertonus, tetaaniset supistukset tai kohdun repeämä.

Oksitosiinin nopea laskimonsisäinen bolusinjektio useiden mikrogrammojen annoksina saattaa johtaa äkilliseen lyhytaikaiseen verenpaineen laskuun, johon liittyy punoitusta ja reflektorista takykardiaa (ks. kohta 4.4). Nämä nopeat hemodynaamiset muutokset voivat johtaa sydänlihaksen iskemiaan, erityisesti potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia. Oksitosiinin nopea laskimonsisäinen bolusinjektio useiden mikrogrammojen annoksina voi myös johtaa QTc-välin pitenemiseen. Synnytyksen farmakologinen käynnistäminen kohtua supistavilla lääkkeillä, oksitosiini mukaan lukien, lisää harvinaisissa tapauksissa (esiintymistiheys < 0,0006) synnytyksen jälkeisen DIC:n riskiä (ks. kohta 4.4).

Vesimyrkytys

Vesimyrkytystä, johon liittyy äidin ja vastasyntyneen hyponatremia, on raportoitu tapauksissa, joissa suuria oksitosiiniannoksia on annettu yhdessä suurten elektrolyyttittömien nestemäärien kanssa pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Oksitosiinin antidiureettinen vaikutus yhdistettynä laskimonsisäiseen nesteytykseen saattaa aiheuttaa nesteen liikakertymisen ja johtaa akuuttiin hemodynaamiseen keuhkoedeemaan ilman hyponatremiaa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu antotavasta riippumatta:

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 ja taulukossa 2 esiintymistiheyden mukaan siten, että yleisin haittavaikutus on ilmoitettu ensin: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin ja markkinoille tulon jälkeisiin ilmoituksiin. Syntocinonin markkinoille tulon jälkeiset tiedot haittavaikutuksista on saatu spontaaniraporteista ja kirjallisuudesta. Koska haittavaikutukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti potilasjoukosta, jonka kokoa ei tiedetä, haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida, joten se on määritetty ”tuntemattomaksi”. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kussakin luokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Äitiin kohdistuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Tuntematon	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, johon liittyy hengenahdistus ja matala verenpaine; anafylaktinen/anafylaktoidinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Vesimyrkytys, hyponatremia
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Sydän	
Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Takykardia, bradykardia Rytmihäiriö Sydänlihaksen iskemia, QTc-välin piteneminen sydänsähkökäyrässä
Verisuonisto	
Tuntematon:	Hypotensio
Rintakehä, hengityselimet ja välikarsina	
Tuntematon	Akuutti keuhkopöhö
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	
Harvinainen Tuntematon	Ihottuma Angioedeema
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	
Tuntematon	Kohdun hypertonia, tetaaniset supistukset, kohdun repeämä.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Punoitus

Taulukko 2 Sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Vastasyntyneen hyponatremia
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	
Tuntematon	Häiriöt sikiön voinnissa, vastasyntyneen hapenpuute ja vastasyntyneen kuolema

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja seuraukset mainitaan kohdissa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset. Niiden lisäksi on kohdun liikastimulaation seurauksena raportoitu istukan irtoaminen ja/tai lapsivesiembolia.

Hoito

Kun yliannostuksen merkkejä tai oireita ilmaantuu Syntocinonin jatkuvan laskimonsisäisen annon aikana, infuusio on lopetettava välittömästi ja äidille on annettava happea. Jos kyseessä on vesimyrkytys, on välttämätöntä rajoittaa nesteen nauttimista, edistää diuresia, korjata elektrolyyttien epätasapainoa sekä kontrolloida mahdollisesti esiintyviä kouristuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen takalohkon hormonit, ATC-koodi H01BB02

Oksitosiini on kemiallisella synteessillä tuotettu syklinen nonapeptidi. Tämä synteettinen muoto on identtinen luonnollisen hormonin kanssa, joka varastoituu aivolisäkkeen takalohkoon ja erittyy systeemiseen verenkiertoon imetyksen ja synnytyksen aikana. Oksitosiini stimuloi kohdun sileää lihaksistoa, etenkin raskauden loppupuolella, synnytyksen aikana ja heti sen jälkeen eli aikoina, jolloin oksitosiinireseptorien määrä kohtulihaksessa on tavallista suurempi. Oksitosiinireseptorit ovat G-proteiineihin kytkeytyviä reseptoreja. Kun oksitosiini aktivoi reseptorin, solunsisäisistä varastoista vapautuu kalsiumia, mikä johtaa kohtulihaksen supistumiseen. Oksitosiini aiheuttaa kohdun yläosan rytmisiä supistuksia, jotka ovat taajuudeltaan, voimakkuudeltaan ja kestoltaan samanlaisia kuin synnytyksen aikana havaitut. Koska Syntocinonin sisältämä oksitosiini on synteettistä, se ei sisällä vasopressiinia, mutta myös oksitosiinin puhtaalla muodolla on heikko, luontainen vasopressiinin kaltainen antidiureettinen vaikutus.

In vitro -tutkimusten perusteella pitkäaikaisen oksitosiinialtistuksen on ilmoitettu aiheuttaneen oksitosiinireseptorien desensitisaatiota, mikä johtunee oksitosiinin kiinnityskohtien vaimennussäätelystä, oksitosiinireseptorien mRNA:n destabilisaatiosta ja oksitosiinireseptorien internalisaatiosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Plasman pitoisuudet ja vaikutuksen alkaminen/kesto

Laskimonsisäinen infuusio. Kun Syntocinonia annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona synnytyksen käynnistämiseen tai stimuloimiseen sopivina annoksina, kohdun vaste alkaa asteittain ja saavuttaa vakaan tilan tavallisesti 20 - 40 minuutissa. Oksitosiinin pitoisuudet plasmassa vastaavat niitä, joita mitataan spontaanisynnytyksen ensimmäisen vaiheen aikana. Kun infuusio lopetetaan tai infuusion nopeutta pienennetään merkitsevästi esim. liikastimulaatiossa, kohdun aktiivisuus pienenee nopeasti, mutta saattaa jatkua sopivalla alhaisemmalla tasolla.

Laskimonsisäinen injektio ja injektio lihakseen. Oksitosiini vaikuttaa nopeasti laskimonsisäisenä tai lihakseen pistettynä injektiona synnytyksen jälkeisen verenvuodon hoidossa. Latenssivaihe laskimonsisäisen injektion jälkeen on vähemmän kuin 1 minuutti ja lihakseen pistetyn injektion jälkeen 2 - 4 minuuttia. Oksitosiinin aikaansaama vaste kestää 30 - 60 minuuttia lihakseen pistetyn injektion jälkeen. Se saattaa olla lyhyempi laskimonsisäisen injektion jälkeen.

Imeytyminen

Lihakseen annettu oksitosiini imeytyy nopeasti antokohdasta. Naisilla, joiden raskaus oli täysiaikainen, plasman oksitosiinipitoisuudet olivat 2–5 mikroyksikköä/ml, kun laskimonsisäisen infuusion nopeus oli 8 tippaa/min..

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus laskimonsisäisen injektion jälkeen 6 terveeltä mieheltä määritettynä oli 12,2 l tai 0,17 l/kg. Oksitosiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Oksitosiini läpäisee istukan molempiin suuntiin. Oksitosiinia saattaa esiintyä äidinmaidossa pieninä määrinä.

Biotransformaatio

Oksitokinaasia, joka on glykoproteiiniaminopeptidaasi, muodostuu raskauden aikana ja sitä esiintyy istukassa, munuaisissa, maksassa ja plasmassa. Oksitokinaasi pystyy hajottamaan oksitosiinia. Sitä muodostuu sekä äidissä että sikiössä. Maksa, munuaiset ja systeeminen verenkierto vaikuttavat oksitosiinin biotransformaatioon.

Eliminaatio

Oksitosiinin puoliintumisaika plasmassa on 3–20 minuuttia. Metaboliitit erittyvät virtsaan, ja alle 1 % oksitosiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Metabolisen puhdistuman nopeus on noin 20 ml/kg/min raskaina olevilla naisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia. Kun otetaan huomioon oksitosiinin erittyminen ja anti-diureettisten ominaisuuksien aiheuttama vähentynyt erittyminen virtsaan, oksitosiinin mahdollinen kertyminen voi johtaa vaikutuksen pitenemiseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia. Farmakokinetiikan muutokset maksan vajaatoimintaa sairastavilla ovat epäodennäköisiä, koska oksitosinaasia (oksitosiinia metabolisoiva entsyymi) on muuallakin kuin maksassa ja koska täysiaikaisen raskauden lopussa oksitosinaasin pitoisuudet istukassa suurenevat merkittävästi. Oksitosiinin biotransformaatio maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei välttämättä aiheuta merkittäviä muutoksia oksitosiinin metabolisessa puhdistumassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia kerta-annos toksisuutta, genotoksisuutta ja mutageenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eräissä prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia (sikiöiden kuolleisuus rotilla) havaittiin vasta niin isoilla annoksilla ihmisille käytettäviin maksimiannoksiin nähden, että tulosten merkitys kliinisessä käytössä on vähäinen.

Mutageenisuus

Oksitosiinilla on tehty genotoksisuus- ja mutageenisuustutkimus *in vitro*. Ihmisen perifeeristen lymfosyyttien viljelyssä kromosomipoikkeavuuksia ja sisarkromatidivaihdosta koskevat testit olivat negatiivisia. Mitoottisessa indeksissä ei havaittu merkittäviä muutoksia. Oksitosiinilla ei ollut genotoksisia ominaisuuksia. Oksitosiinin genotoksisuutta *in vivo* ei ole määritetty.

Karsinogeenisuus, teratogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Oksitosiinin anto rotille tiineyden alkuvaiheissa annoksina, joita pidettiin riittävästi suurempina kuin ihmiselle suositeltuja enimmäisannoksia, aiheutti yhdessä tutkimuksessa alkuioiden menetystä. Oksitosiinilla tehtyjä tavanomaisia teratogeenisuutta, lisääntymistä ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole saatavana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Klooributanolihiemihydraatti
Etanoli (96 %)
Natriumasetaatti
Natriumkloridia
Väkevä etikkahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska tutkimuksia yhteensopivuudesta ei ole, Syntocinonia ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennettuna infuusionesteeksi kesto aika huoneenlämmössä on 12 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 - 8°C). Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 - 25 °C) korkeintaan 3 kk:n ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkaustyyppi

Ampullit on valmistettu värittömästä borosilikaattilasista (Tyyppi I) ja ne on pakattu pahvikoteloon. Ampullin yläosassa on yksi tai kaksi vihreää rengasta

Pakkauskoko

10 x 1 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektioneste voidaan käyttää infuusionesteiden lisänä. Sopivia infuusionesteitä ovat fysiologinen keittosuolaliuos tai 5-prosenttinen glukoosiliuos. Sopiva pitoisuus on 1,66 mikrog /100 ml:aa infuusionestettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO) Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8850

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.09.1984 / 26.11.2001/9.2.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Syntocinon 8,3 mikrog/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 8,3 mikrog oxytocin.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller 0,2 mg natrium och 5 mg etanol 94 % w/w.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning.

Beskrivning av läkemedlet

Klar, färglös, steril vätska, pH $4,0 \pm 0,3$

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Innan förlossning

- Igångsättning av förlossning vid överburen graviditet, för tidig vattenavgång eller preeklampsi.
- Primär och sekundär värksvaghet.

Efter förlossning

- Under kejsarsnitt efter att barnet är fött.
- För behandling av uterin blödning och atoni efter förlossning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Igångsättning eller stimulering av förlossning

Syntocinon administreras som intravenös droppinfusion eller helst med en infusionspump med justerbar hastighet. Vid administrering som droppinfusion rekommenderas det att 8,3 mikrog (5 IU) Syntocinon tillsätts till 500 ml fysiologisk elektrolytlösning (t.ex. 0,9-procentig natriumkloridlösning). Hos patienter som bör undvika infusion av natriumklorid kan i stället 5-procentig glukoslösning användas (se avsnitt 4.4). Flaskan eller påsen ska vändas upp och ned upprepade gånger före användning för att säkerställa homogen blandning av infusionslösningen.

Initial infusionshastighet bör vara 2–8 droppar/min. Infusionshastigheten kan ökas gradvis med minst 20 minuters intervall och med ökning om högst 1–2 millienheter/minut tills sammandragningarna på kurvan påminner om de som ses vid normal förlossning. I slutskedet av graviditeten räcker det ofta med en infusionshastighet om mindre än 20 droppar/min (rekommenderad maximal infusionshastighet är 40 droppar/min).

Vid användning av en elektrisk infusionspump, där volymerna är mindre än vid droppinfusion, ska lämplig koncentration för infusionen beräknas enligt infusionspumpens instruktioner med hänsyn till doseringsrekommendationerna.

Sammandragningarnas frekvens, intensitet och längd samt fostrets hjärtfrekvens ska övervakas noggrant under infusionen. Infusionshastigheten kan ofta minskas efter att tillräcklig uterin aktivitet uppnåtts. Infusionen ska avbrytas omedelbart om uterin hyperaktivitet och/eller störningar i fostrets tillstånd inträffar.

Om regelbundna värkar inte inträffar efter infusion av 8,3 mikrog hos kvinnor i slutskedet eller nära slutskedet av graviditeten, bör försöket att sätta igång förlossning avbrytas. Försöket kan upprepas följande dag. Initial infusionshastighet är 2–8 droppar/min även i detta fall.

Kejsarsnitt

8,3 mikrog som intravenös infusion (8,3 mikrog spädd i fysiologisk elektrolytlösning och administrerad som en intravenös droppinfusion eller helst via en infusionspump med justerbar infusionshastighet under 5 minuter) direkt efter barnets födelse.

Behandling av uterin blödning efter förlossning

8,3 mikrog som intravenös infusion (8,3 mikrog spädd i fysiologisk elektrolytlösning och administrerad som en intravenös droppinfusion eller helst via en infusionspump med justerbar infusionshastighet under 5 minuter) eller 8,3–16,6 mikrog intramuskulärt. Vid svåra fall ges därefter en intravenös infusion innehållande 8,3–33,2 mikrog oxytocin i 500 ml elektrolytlösning. Denna lösning ges med en lämplig hastighet för kontroll av uterusatoni.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

Äldre patienter

Inga studier har utförts på äldre patienter (65 år och äldre).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot oxytocin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypertona värkar, störningar i fostrets tillstånd då förlossning inte är nära förestående.

Alla tillstånd där spontan förlossning bör undvikas och/eller vaginal förlossning är kontraindicerat med hänsyn till foster eller mor:

- disproportion mellan huvud och bäcken
- avvikande fosterbjudning
- föreliggande placenta eller föreliggande blodkärl
- placentaavlossning
- navelsträngsframfall
- för kraftig uttänjning av uterus eller minskat motstånd i uterus mot ruptur t.ex. vid flerbördsgraviditet
- stor mängd fostervatten
- flera tidigare graviditeter
- ärr i uterus till följd av ett större kirurgiskt ingrepp inklusive klassiskt kejsarsnitt.

Syntocinon får inte ges inom 6 timmar efter vaginal administrering av prostaglandiner (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Igångsättning av förlossning

Igångsättning av förlossning med oxytocin bör endast ske då det är strikt medicinskt indicerat. Oxytocin får endast ges på sjukhus under noggrant kontrollerade förhållanden.

Syntocinon ska inte ges under längre tid till patienter med oxytocinresistent värksvaghet, svår preeklampatisk toxemi eller svåra kardiovaskulära störningar.

Syntocinon ska inte ges som en intravenös bolusinjektion eftersom det kan orsaka plötslig och kortvarig hypotension åtföljt av rodnad och reflextakykardi.

Kardiovaskulära sjukdomar

För att undvika signifikanta förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens ska Syntocinon ges med försiktighet till patienter som har predisposition för myokardischemi beroende på en bakomliggande kardiovaskulär sjukdom (såsom hypertrofisk kardiomyopati, klaffsjukdom och/eller ischemisk hjärtsjukdom inkluderande kranskärlskramp).

QT-syndrom

Syntocinon ska ges med försiktighet till patienter med känt långt QT-syndrom eller relaterade symtom och till patienter som tar läkemedel som man vet förlänger QTc-tiden (se avsnitt 4.5).

Då Syntocinon används för igångsättning eller stimulering av förlossning:

- Syntocinon ska administreras som intravenös infusion, aldrig subkutant, intramuskulärt eller som intravenös bolusinjektion.
- **Störningar i fostrets tillstånd och fosterdöd:** För höga doser av oxytocin kan ge upphov uterin hyperstimulering, vilket kan leda till störningar i fostrets tillstånd, asfyxi och död eller hyperten uterus, tetaniska kontraktioner eller uterusruptur. Det är viktigt med noggrann kontroll av fostrets hjärtfrekvens och uterin motilitet (sammandragningarnas frekvens, intensitet och längd) så att dosen kan anpassas till individuell respons.
- Särskild försiktighet krävs vid gränsfall för bäckenförträngning, vid sekundär värksvaghet, mild eller måttlig graviditetsinducerad hypertoni eller hjärtsjukdom och för patienter över 35 år eller som tidigare har genomgått kejsarsnitt i livmoderns nedre segment.
- **Disseminerad intravaskulär koagulation:** Farmakologisk igångsättning av förlossning med livmoderssammandragande läkemedel, inklusive oxytocin, kan i sällsynta fall ge ökad risk för disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) efter förlossning. Risken är kopplad till farmakologisk igångsättning i sig och inte till något särskild substans. Denna risk ökar särskilt om kvinnan har ytterligare riskfaktorer för DIC såsom ålder över 35 år, komplikationer under graviditet och om graviditeten har pågått i över 40 veckor. Hos dessa kvinnor ska därför försiktighet iakttas vid användning av oxytocin eller alternativa läkemedel och behandlande läkare ska vara uppmärksam på tecken på DIC.

Intrauterin död

I händelse av intrauterin fosterdöd och/eller mekoniumfärgat fostervatten bör våldsamt förlossning undvikas eftersom det kan leda till fostervattenemboli.

Vattenförgiftning

Oxytocin har en lätt antidiuretisk effekt. Vid behandling av postpartumblödning kan långvarig intravenös administrering av höga doser oxytocin och stora volymer vätska orsaka vattenförgiftning med hyponatremi. Den antidiuretiska effekten av oxytocin tillsammans med administrering av intravenös vätska kan orsaka vätskeöverbelastning, vilket kan leda till en hemodynamisk form av akut lungödem utan hyponatremi. För att undvika dessa sällsynta komplikationer ska följande försiktighetsåtgärder alltid följas när höga doser av oxytocin administreras under en längre tid: en elektrolytinhållande spädningsvätska ska användas (inte dextros), vätskevolymen som ges som infusion ska hållas låg (genom att administrera oxytocininfusionen vid en högre koncentration än vad som rekommenderas för igångsättning eller stimulering av förlossning), det orala vätskeintaget ska begränsas, vätskebalansen dokumenteras och serumelektrolyter mäts vid misstanke om elektrolytobalans.

Nedsatt njurfunktion

På grund av risken för ansamling av vätska och ackumulering av oxytocin ska försiktighet iakttas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Anafylaxi hos kvinnor med latexallergi

Det har rapporterats om anafylaxi efter administrering av oxytocin hos kvinnor med känd latexallergi. På grund av den strukturella homologin mellan oxytocin och latex kan latexallergi/-intolerans vara en viktig predisponerande riskfaktor för anafylaxi efter administrering av oxytocin.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 5 mg alkohol (etanol) per dosenhet. Mängden i dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,12 ml öl eller 0,05 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**Interaktioner som innebär att samtidig användning inte rekommenderas****Prostaglandiner och prostaglandinanaloger**

Prostaglandiner och prostaglandinanaloger underlättar sammandragning av livmodermuskulaturen och oxytocin kan därför förstärka effekten av prostaglandiner och prostaglandinanaloger på livmodern och vice versa (se avsnitt 4.3).

Läkemedel som förlänger QT-tiden

Oxytocins arytmogena potential ska beaktas, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer för torsades de pointes såsom användning av läkemedel som förlänger QT-tiden och hos patienter med långt QT-syndrom i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Interaktioner som bör beaktas**Inhalationsanestetika**

Vissa inhalationsanestetika, t.ex. cyklopropan, halotan, sevofluran och desfluran, har en relaxerande effekt på uterus och resulterar i en märkbar minskning av uterin tonus. Dessa inhalationsanestetika kan därför minska oxytocins effekt på uterin tonus. Samtidig användning av dessa har också rapporterats orsaka störningar i hjärtrytmen.

Vasokonstriktiva/sympatomimetiska medel

Oxytocin kan öka den kärksammandragande effekten av vasokonstriktiva och sympatomimetiska medel, även vasokonstriktiva/sympatomimetiska medel som ingår i lokalbedövningsmedel.

Sakralanestesi

När oxytocin ges under eller efter sakralanestesi kan oxytocin förstärka den blodtryckshöjande effekten hos sympatomimetiska vasokonstriktiva medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning**Graviditet**

Baserat på lång erfarenhet, läkemedlets kemiska struktur och farmakologiska egenskaper anses det inte föreligga någon risk för fosterskador vid rekommenderad användning.

Amning

Små mängder av oxytocin kan återfinnas i modersmjölk. Oxytocin förväntas emellertid inte ha någon skadlig effekt på det nyfödda barnet eftersom oxytocin snabbt inaktiveras då det passerat över i barnets mag-tarmkanal.

Fertilitet

Ej relevant med hänsyn till de terapeutiska indikationerna för Syntocinon.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

När oxytocin används som intravenös infusion för igångsättning eller stimulering av förlossning, leder administrering av för höga doser till uterin hyperstimulering, vilket kan leda till störningar i fostrets tillstånd, asfyxi och död eller till hyperten uterut, tetaniska kontraktioner eller uterusruptur.

Snabb intravenös bolusinjektion av oxytocin vid doser om flera mikrogram kan orsaka plötslig och kortvarig hypotension åtföljt av rodnad och reflex takyarki (se avsnitt 4.4). Dessa snabba hemodynamiska förändringar kan leda till myokardis kemi, särskilt hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar. Snabb intravenös bolusinjektion av oxytocin vid doser om flera mikrogram kan också leda till förlängt QTc-intervall.

Farmakologisk igångsättning av förlossning med livmodersammandragande läkemedel, inklusive oxytocin, kan i sällsynta fall (frekvens <0,0006) ge ökad risk för DIC efter förlossning (se avsnitt 4.4).

Vattenförgiftning

Vattenförgiftning som är förknippat med hyponatremi hos modern och det nyfödda barnet har rapporterats i fall där höga doser av oxytocin administrerats tillsammans med stora mängder elektrolytfri vätska under en lång tid (se avsnitt 4.4).

Den antidiuretiska effekten av oxytocin tillsammans med administrering av intravenös vätska kan orsaka vätskeöverbastning, vilket kan leda till en hemodynamisk form av akut lungödem utan hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats oberoende av vilket administreringssätt som används:

Biverkningarna presenteras i tabell 1 och tabell 2 efter frekvens med början från den vanligaste biverkningen: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna i nedanstående tabell baserar sig på resultat från kliniska studier samt rapporter efter marknadsföring. Biverkningarna som baserar sig på erfarenhet efter marknadsföring härrör från spontana fallrapporter och litteratur. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att tillförlitligt uppskatta frekvensen och den klassificeras därför som "okänd" (ingen känd frekvens). Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-klassificering av organsystem. Inom varje organsystem presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar hos modern

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive andnöd och hypotension; anafylaktisk/anafylaktoid chock
Metabolism och nutrition	

Ingen känd frekvens	Vattenförgiftning, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Takykardi, bradykardi Arytmi Myokardischemi, QTc-förlängning på elektrokardiogram
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	Akut lungödem
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta Ingen känd frekvens	Utslag Angioödem
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Hyperton uterus, tetaniska uteruskontraktioner, uterusruptur
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Rodnad

Tabell 2 Biverkningar hos fostret/det nyfödda barnet

Organsystem	Biverkning
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	Neonatal hyponatremi
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Störningar i fostrets tillstånd, neonatal asfyxi och neonatal död

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på och följder av överdosering beskrivs i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och i avsnitt 4.8 Biverkningar. Därtill har placentaavlossning och/eller fostervattenemboli rapporterats till följd av överstimulering av uterus.

Behandling

Vid förekomst av tecken eller symtom på överdosering under kontinuerlig intravenös administrering av Syntocinon ska infusionen stoppas omedelbart och modern ges syre. Vid vattenförgiftning är det nödvändigt att begränsa vätskeintaget, främja diures, korrigera elektrolytbalans och kontrollera eventuella kramper.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysbaklobens hormoner, ATC-kod H01BB02

Oxytocin är en cyklisk nonapeptid som framställs genom kemisk syntes. Denna syntetiska form är identisk med det naturliga hormonet som lagras i hypofysbakloben och som frigörs i den systemiska cirkulationen i samband med amning och förlossning. Oxytocin stimulerar glatt muskulatur i uterus, särskilt i slutet av graviditeten, under förlossningen och direkt efter förlossningen, dvs. vid tidpunkter då antalet oxytocinreceptorer i livmodermuskulaturen är högre än vanligt. Oxytocinreceptorerna är G-proteinkopplade receptorer. Aktivering av receptorn genom oxytocin leder till frisättning av kalcium från intracellulära lager, vilket åstadkommer sammandragningar i livmodermuskulaturen. Oxytocin framkallar rytmiska sammandragningar i livmoderns övre del som inte skiljer sig från sammandragningarna som observeras under förlossning vad gäller frekvens, intensitet och längd. Då oxytocinet i Syntocinon är syntetiskt är det fritt från vasopressin, men även i sin rena form innehar oxytocin en svag vasopressinliknande antidiuretisk effekt.

Baserat på *in vitro*-studier har långvarig exponering för oxytocin rapporterats orsaka av desensibilisering av oxytocinreceptorer, vilket troligen orsakas av nedreglering av bindningsplatser för oxytocin, destabilisering av mRNA i oxytocinreceptorer och internalisering av oxytocinreceptorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Koncentrationer i plasma och inträdande/varaktighet av effekt

Intravenös infusion. När Syntocinon ges som kontinuerlig intravenös infusion vid doseringar som är lämpade för igångsättning eller stimulering av förlossning, inträder effekten på uterus gradvis och steady state uppnås vanligen inom 20–40 minuter. Koncentrationerna av oxytocin i plasma motsvarar nivåerna som uppnås i det första skedet av en spontan förlossning. Exempel: Hos 10 gravida kvinnor med fullgången graviditet som fick 8 droppar intravenös infusion per minut var koncentrationen av oxytocin i plasma 2–5 mikroenheter/ml. Vid avslutning av infusionen eller efter en betydlig minskning av infusionshastigheten, t.ex. vid överstimulering, minskar uterusaktiviteten snabbt, men kan fortsätta vid en lämplig lägre nivå.

Intravenös och intramuskulär injektion. Vid intravenös eller intramuskulär injektion för behandling av postpartumblödning verkar oxytocin snabbt; efter mindre än 1 minut vid intravenös injektion och efter 2–4 minuter vid intramuskulär injektion. Effekten av oxytocin kvarstår i 30–60 minuter efter intramuskulär injektion. Effekten kan kvarstå kortare tid efter intravenös injektion.

Absorption

Oxytocin absorberas snabbt från det intramuskulära administreringsstället. Hos gravida kvinnor med fullgången graviditet som fick intravenös infusion med 4 millienheter/minut var koncentrationen av oxytocin i plasma 2–5 mikroenheter/ml.

Distribution

Distributionsvolym vid steady state uppmätt efter intravenös injektion till 6 friska män var 12,2 l eller 0,17 l/kg. Plasmaproteinbindningen för oxytocin är mycket låg. Oxytocin passerar placenta i båda riktningarna. Små mängder av oxytocin kan återfinnas i modersmjölk.

Metabolism

Oxytokinas, en glykoproteinamidopeptidas, bildas under graviditeten och förekommer i plasma. Oxytokinas kan bryta ner oxytocin. Det produceras av både moder och foster. Lever och njurar spelar en viktig roll i metabolism och eliminering av oxytocin från plasma. Således bidrar lever, njurar och systemisk cirkulation till metabolismen av oxytocin.

Eliminering

Oxytocin har en halveringstid i plasma på mellan 3 och 20 minuter. Metaboliterna utsöndras i urinen och mindre än 1 % av oxytocin utsöndras i urinen i oförändrad form. Metaboliskt clearance uppgår till ca 20 ml/kg/minut hos gravida kvinnor.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Med tanke på utsöndringen av oxytocin och den minskade utsöndringen i urin till följd av oxytocins antidiuretiska egenskaper kan eventuell ackumulering av oxytocin leda till förlängd verkan.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att farmakokinetiken hos patienter med nedsatt leverfunktion påverkas, eftersom förekomsten av oxytokinas (enzymet som metaboliserar oxytocin) inte är begränsad till levern och eftersom koncentrationen av oxytokinas i placenta ökar avsevärt i slutet av en fullgången graviditet. Metabolismen av oxytocin vid nedsatt leverfunktion har eventuellt ingen signifikant påverkan på oxytocins metaboliska clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende akut toxicitet vid en enkeldos, gentoxicitet och mutagenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en preklinisk studie sågs effekter (fosterdöd hos råttor) endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal dos hos människa. Dessa effekter bedöms därför ha liten klinisk relevans.

Mutagenicitet

En *in vitro*-studie avseende gentoxicitet och mutagenicitet har utförts med oxytocin. Testerna var negativa för kromosomavvikelse och systerkromatidutbyte i humana perifera lymfocytodlingar. Ingen signifikant påverkan på mitotiskt index kunde observeras. Oxytocin hade inga gentoxiska egenskaper. Den gentoxiska potentialen för oxytocin har inte fastställts *in vivo*.

Karcinogenicitet, teratogenicitet och reproduktionstoxicitet

Behandling av råttor med oxytocin under tidig dräktighet vid doser avsevärt högre än maximal rekommenderad human dos orsakade embryoförlust i en studie. Inga sedvanliga studier avseende teratogenicitet, reproduktionsförmåga eller karcinogenicitet finns tillgängliga för oxytocin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Klorbutanolhemihydrat

Etanol (96 %)

Natriumacetat

Natriumklorid

Koncentrerad ättiksyra

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter utspädning till infusionsvätska är Syntocinon hållbar i 12 timmar vid rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Kan förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C) i högst 3 månader.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp

Ampullerna är tillverkade av färglöst borosilikatglas (typ I) och är förpackade i kartonger. Det finns en eller två gröna ringar i den övre delen av ampullen.

Förpackningsstorlek

10 × 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektionsvätskan kan användas som tillägg till infusionsvätskor. Lämpliga infusionsvätskor är fysiologisk koksaltlösning eller 5-procentig glukoslösning. Lämplig koncentration är 1,66 mikrog/100 ml infusionsvätska.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO) Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8850

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.09.1984 / 26.11.2001/9.2.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.12.2020