

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxitocină Panpharma 5 UI/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 1 ml soluție conține oxitocină 5 UI (8,3 micrograme)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă sau soluție pentru injectare intramusculară

Soluție limpede, incoloră, sterilă, practic fără particule vizibile, în fiole din sticlă transparentă de 1 ml. pH cuprins între 3,5 și 4,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Antepartum

- Inducerea travaliului din motive medicale
- Stimularea travaliului în caz de inerție uterină hipotonă.
- Oxitocină Panpharma poate fi indicat și în primul trimestru de sarcină, ca tratament adăugat în cadrul abordării terapeutice a avortului incomplet, inevitabil sau sarcinii oprite în evoluție.

Postpartum

- În timpul intervenției cezariene, după nașterea copilului
- Prevenirea și tratamentul atoniei uterine și hemoragiei postpartum.

4.2 Doze și mod de administrare

Inducerea sau stimularea travaliului: tratamentul cu oxitocină nu trebuie inițiat în decurs de 6 ore după administrarea de prostaglandine pe cale vaginală. Oxitocina trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.) cu picătura sau, de preferat, printr-o pompă de perfuzie cu viteză variabilă. Pentru perfuzia cu picătura se recomandă adăugarea de oxitocină 5 UI la 500 ml soluție de electroliți fiziologică (cum este clorura de sodiu 0,9%). Pentru pacientele la care administrarea perfuziei de clorură de sodiu trebuie evitată, se poate utiliza soluție de glucoză 5% ca solvent (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Pentru asigurarea unui amestec omogen, flaconul sau punga trebuie răsturnate cu fața în jos de câteva ori, înainte de utilizare.

Viteza inițială de perfuzare trebuie să fie de 1 – 4 miliunități/minut (2 – 8 picături/minut). Aceasta poate fi crescută treptat, la interval de cel puțin 20 minute, iar creșterile nu trebuie să depășească 1-2 miliunități/minut, până când se stabilește un tip de contracție similar unui travaliu normal. În cazul sarcinii aproape de termen, acest lucru poate fi realizat prin administrarea unei perfuzii cu o viteză de mai puțin de 10 miliunități/minut (20 picături/minut), iar viteza maximă de perfuzare recomandată este

de 20 miliunități/minut (40 picături/minut). În cazul neobișnuit în care sunt necesare viteze de perfuzare mai mari, așa cum se poate întâmpla în abordarea terapeutică a morții fetale intrauterine sau pentru inducerea travaliului în primele faze ale sarcinii, atunci când uterul este mai puțin sensibil la oxitocină, se recomandă o soluție de oxitocină mai concentrată, de exemplu 10 UI în 500 ml.

Atunci când se utilizează o pompă de perfuzie cu motor, care distribuie volume mai mici decât cele administrate prin perfuzia cu picătura, concentrația adecvată pentru perfuzie, în intervalul de doze recomandat, trebuie calculată în funcție de specificațiile pompei.

Frecvența, intensitatea și durata contracțiilor și frecvența cardiacă fetală trebuie monitorizate atent pe toată durata perfuziei. După ce s-a obținut un nivel adecvat de activitate uterină, având ca obiectiv 3 – 4 contracții la interval de 10 minute, viteza de perfuzare poate fi deseori redusă. În caz de hiperactivitate uterină și/sau suferință fetală, perfuzia trebuie imediat întreruptă.

Dacă la gravidele aflate la termen sau în apropierea termenului, contracțiile nu sunt stabilite după administrarea unei cantități totale de 5 UI, se recomandă să nu se mai încerce inducerea travaliului; această procedură poate fi repetată în ziua următoare, începând din nou de la o viteză de 1 - 4 miliunități/minut.

Avort incomplet, inevitabil sau sarcină oprită în evoluție: 5 UI prin perfuzie i.v. (5 UI diluate în soluție de electroliți fiziologică și administrate în perfuzie i.v. cu picătura sau, de preferat, printr-o pompă de perfuzie cu viteză variabilă, în decurs de 5 minute) sau 5 până la 10 UI i.m., dacă este necesar, urmată de perfuzie i.v. cu viteza de 20 – 40 miliunități/minut.

Intervenție cezariană: 5 UI prin perfuzie i.v. (5 UI diluate în soluție de electroliți fiziologică și administrate în perfuzie i.v. cu picătura sau, de preferat, printr-o pompă de perfuzie cu viteză variabilă, în decurs de 5 minute), imediat după naștere.

Prevenirea hemoragiei uterine postpartum: doza uzuală este de 5 UI prin perfuzie i.v. (5 UI diluate în soluție de electroliți fiziologică și administrate în perfuzie i.v. cu picătura sau, de preferat, printr-o pompă de perfuzie cu viteză variabilă, în decurs de 5 minute) sau 5 până la 10 UI i.m., după eliminarea placentei. La femeile cărora li se administrează oxitocină pentru inducerea sau stimularea travaliului, perfuzia trebuie continuată cu o viteză crescută în timpul celei de-a treia faze a travaliului și, în continuare, timp de câteva ore.

Tratamentul hemoragiei uterine postpartum: 5 UI prin perfuzie i.v. (5 UI diluate în soluție de electroliți fiziologică și administrate în perfuzie i.v. cu picătura sau, de preferat, printr-o pompă de perfuzie cu viteză variabilă, în decurs de 5 minute) sau 5 până la 10 UI i.m., urmată în cazuri severe de perfuzie i.v. cu o soluție care conține oxitocină 5 - 20 UI în 500 ml de solvent cu conținut de electroliți, cu viteza de perfuzare necesară pentru controlul atoniei uterine.

Cale de administrare: perfuzie intravenoasă sau injectare intramusculară.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacientele cu insuficiență renală. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza posibilei retenții de apă și a posibilei acumulări de oxitocină (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacientele cu insuficiență hepatică. Alterarea farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică este puțin probabilă, deoarece enzima de metabolizare, oxitocinaza, nu este limitată numai la ficat, iar nivelurile de oxitocinază din placentă la termen au crescut semnificativ. Prin urmare, biotransformarea oxitocinei în funcția hepatică afectată poate să nu aibă ca rezultat modificări substanțiale ale clearance-ului metabolic al oxitocinei.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la pacienți copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Nu au fost efectuate studii la pacientele vârstnice (cu vârsta de 65 ani și peste).

Precauții înainte/în timpul manipulării sau înainte/în timpul administrării medicamentului

Pentru inducerea și stimularea travaliului, oxitocina trebuie administrată numai în perfuzie i.v. (prin pompă de perfuzie sau cu picătura) și nu pe cale intramusculară.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oxitocină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Constrații uterine hipertone, obstrucție mecanică la naștere, suferință fetală când nașterea nu este iminentă.

Orice situație în care, din motive fetale sau materne, travaliul spontan nu este recomandabil și/sau nașterea pe cale vaginală este contraindicată, de exemplu:

- Disproporție cefalopelvică semnificativă
- Malprezentație a fătului
- Placenta praevia și vasa praevia
- Decolare prematură a placentei
- Prezentare sau prolaps de cordon ombilical
- Supradistensie sau rezistență scăzută a uterului la ruptură, de exemplu în caz de sarcini multiple
- Polihidramnios
- Mare multiparitate
- Prezența unei cicatrici uterine ca rezultat al unei intervenții chirurgicale majore, inclusiv o intervenție chirurgicală clasică.

Oxitocina nu trebuie administrată pe perioade prelungite la pacientele cu inerție uterină rezistentă la oxitocină, toxemie pre-eclampctică severă sau tulburări cardiovasculare severe.

Oxitocina nu trebuie administrată în decurs de 6 ore de la administrarea prostaglandinelor pe cale vaginală (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Oxitocina nu trebuie administrat prin injecție i.v. în bolus, deoarece poate provoca hipotensiune arterială acută de scurtă durată, asociată cu hiperemie facială și tahicardie reflexă.

Inducerea travaliului

Inducerea travaliului prin administrarea oxitocinei trebuie încercată numai atunci când este strict indicată din motive medicale. Administrarea trebuie efectuată numai în condiții de spital și sub supravegherea personalului medical calificat.

Tulburări cardiovasculare

Oxitocina trebuie administrată cu precauție la pacientele cu predispoziție la ischemie miocardică din cauza unei boli cardiovasculare pre-existente (cum sunt cardiomiopatie hipertrofică, valvulopatie cardiacă și/sau boală cardiacă ischemică, inclusiv vasospasm al arterei coronare), pentru a evita modificările semnificative ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace la aceste paciente.

Sindromul QT

Oxitocina trebuie administrată cu precauție la pacientele diagnosticate cu sindrom de QT prelungit sau cu simptome corelate și la pacientele cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de

interacțiune”).

Atunci când oxitocina se administrează pentru inducerea și stimularea travaliului:

- Trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă și niciodată prin injecție intravenoasă în bolus.
- Suferință și moarte fetală: administrarea oxitocinei în doze excesive poate duce la suprastimulare uterină, ceea ce poate provoca suferință fetală, asfixie și moarte fetală sau poate duce la hipertonicitate, contracții tetanice sau ruptură uterină. Monitorizarea ritmului cardiac fetal și motilității uterine (frecvență, intensitate și durată a contracțiilor) este esențială, deoarece în acest mod schema terapeutică poate fi ajustată în funcție de răspunsul individual.
- Se impune prudență în cazul în care există o disproporție cefalopelvică la limită, inerție uterină secundară, forme ușoare sau moderate de hipertensiune arterială sau cardiopatie induse de sarcină și la paciente cu vârsta peste 35 ani sau cu antecedente de intervenție cezariană la nivelul segmentului inferior al uterului.
- Coagulare intravasculară diseminată: în circumstanțe rare, inducerea farmacologică a travaliului prin administrarea medicamentelor uterotonice, inclusiv a oxitocinei, crește riscul post-partum de coagulare intravasculară diseminată (CID). Acest risc este asociat cu inducerea farmacologică a travaliului și nu cu un anumit medicament. Riscul este crescut în cazul în care femeia prezintă alți factori de risc, cum sunt vârsta peste 35 ani, complicații în timpul sarcinii și vârsta gestațională mai mare de 40 săptămâni. La aceste femei, oxitocina sau orice alte medicamente alternative trebuie administrate cu prudență și medicul trebuie alertat în cazul în care apar semne de CID.
- Oxitocina nu trebuie administrată pentru stimularea travaliului în timpul primei și celei de-a doua faze de travaliu în caz de col uterin nedilatată sau rigid (risc de ruptură a colului uterin sau de hipoxie fetală).
- Oxitocina nu trebuie administrată parenteral și intranasal (sub formă de spray) în același timp.

Moarte intrauterină

În caz de moarte fetală în uter și/sau prezență de lichid amniotic cu meconiu, trebuie evitat travaliu accelerat, deoarece poate provoca embolie cu lichid amniotic.

Intoxicație cu apă

Având în vedere faptul că oxitocina are activitate ușor antidiuretică, administrarea prelungită a acesteia în doze mari, în asociere cu volume mari de lichide, așa cum se poate întâmpla în cazul tratamentului avortului inevitabil sau sarcinii oprite în evoluție sau în abordarea terapeutică a hemoragiei post-partum, poate provoca intoxicație cu apă, asociată cu hiponatremie. Efectul antidiuretic al oxitocinei, asociat cu administrarea de lichide i.v., poate provoca o supraîncărcare volemică, care duce la o formă hemodinamică de edem pulmonar acut fără hiponatriemie. Pentru evitarea acestor complicații rare, trebuie respectate următoarele precauții atunci când se administrează doze mari de oxitocină, pe perioade prelungite: trebuie utilizat un solvent pe bază de electroliți (nu glucoză); volumul soluției perfuzate trebuie menținut scăzut (prin perfuzia cu oxitocină la concentrații mai mari decât cele recomandate pentru inducerea sau stimularea travaliului la termen); aportul de lichide pe cale orală trebuie limitat; trebuie efectuat un grafic al echilibrului hidric și electroliților serici trebuie măsurată dacă se presupune prezența unui dezechilibru electrolitic.

Insuficiență renală

Se impune prudență la pacientele cu insuficiență renală severă, deoarece sunt posibile retenția hidrică și acumulările de oxitocină (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

Anafilaxia la femeile cu alergii la latex

S-au raportat cazuri de anafilaxie după administrarea de oxitocină la femeile cu alergii cunoscute la latex. Din cauza omologiei structurale existente între oxitocină și latex, alergii/intoleranța la latex poate fi un factor de risc favorizant important pentru anafilaxie după administrarea de oxitocină.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care rezultă din administrare concomitentă nerecomandată

Prostaglandine și analogi ai acestora

Prostaglandinele și analogii acestora facilitează contracția miometrului și, ca urmare, oxitocina poate potența acțiunea prostaglandinelor și analogilor acestora la nivelul uterului și invers (vezi pct. 4.3. Contraindicații).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Oxitocina trebuie considerată ca având potențial aritmogen, în special la pacientele cu alți factori de risc pentru torsada vârfurilor, cum sunt cele tratate cu medicamentele care prelungesc intervalul QT sau pacientele cu antecedente de interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Interacțiuni care trebuie avute în vedere

Anestezice cu administrare inhalatorie

Anestezicele cu administrare inhalatorie (de exemplu ciclopropan, halotan, sevofluran, desfluran) au efect relaxant asupra uterului și produc o inhibare semnificativă a tonusului uterin; prin urmare, pot scădea efectul uterotonic al oxitocinei. S-a raportat că administrarea concomitentă a acestora cu oxitocina provoacă tulburări ale ritmului cardiac.

Vasoconstrictoare/Simpatomimetice

Oxitocina poate mări efectele vasopresoare ale medicamentelor vasoconstrictoare și simpatomimetice, chiar și a celor conținute în anestezicele locale.

Anestezice caudale

Atunci când se administrează după anestezia de bloc caudal, oxitocina poate potența efectul presor al medicamentelor vasoconstrictoare simpatomimetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Inducerea travaliului cu ajutorul oxitocinei trebuie încercată numai atunci când este strict indicată din motive medicale.

Sarcina

Pe baza experienței ample privind acest medicament, structurii sale chimice și proprietăților farmacologice, nu se anticipează să prezinte un risc de anomalii fetale atunci când este administrat conform indicațiilor.

Alăptarea

Oxitocina poate fi găsită în mici cantități în laptele matern. Cu toate acestea, nu se anticipează ca oxitocina să provoace efecte dăunătoare asupra nou-născutului, având în vedere faptul că trece în tractul alimentar, unde este supusă unei inactivări rapide.

Fertilitatea

Nu se aplică pentru oxitocină din cauza indicațiilor avute în vedere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

Având în vedere faptul că există diferențe mari în ceea ce privește sensibilitatea uterină, spasmul uterin poate fi provocat în unele circumstanțe de ceea ce, în mod normal, se consideră a fi doze mici. Atunci când oxitocina este administrată prin perfuzie i.v. pentru inducerea sau stimularea travaliului, administrarea în doze prea mari determină suprastimulare uterină, fapt ce poate provoca suferință fetală, asfixie și deces, sau poate duce la hipertonicitate, contracții tetanice, leziuni ale țesuturilor moi sau ruptură uterină.

Injecție rapidă i.v. în bolus de oxitocină, în doze care ajung la mai multe UI, poate determina hipotensiune arterială acută de scurtă durată, asociată cu hiperemie facială și tahicardie reflexă (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Aceste modificări hemodinamice rapide pot duce la ischemie miocardică, în special la pacientele cu boală cardiovasculară pre-existentă. De asemenea, injecție rapidă i.v. în bolus de oxitocină în doze care ajung la mai multe UI poate duce la prelungirea intervalului QTc.

În circumstanțe rare, inducerea farmacologică a travaliului prin utilizarea medicamentelor uterotonice, inclusiv oxitocină, crește riscul de coagulare intravasculară diseminată post-partum (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Intoxicație cu apă

Intoxicația cu apă asociată cu hiponatremie maternă și neonatală a fost raportată în cazuri în care s-au administrat doze mari de oxitocină în asociere cu cantități mari de soluții fără electroliți, pe o perioadă prelungită (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Efectul antidiuretic al oxitocinei asociat cu administrarea de lichide i.v. poate provoca o supraîncărcare volemică care duce la o formă hemodinamică de edem pulmonar acut fără hiponatriemie (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Simptomele de intoxicație cu apă includ:

1. Cefalee, anorexie, greață, vărsături și durere abdominală.
2. Letargie, somnolență, pierdere a stării de conștiență și convulsii de tip grand-mal.
3. Concentrații sanguine scăzute de electroliți.

Reacțiile adverse (Tabelele 1 și 2) sunt clasificate în funcție de frecvență, mai întâi cea mai frecventă, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv raportări izolate; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse la medicament (RAM) prezentate în tabelul de mai jos se bazează pe rezultatele din studiile clinice și din raportările după punerea medicamentului pe piață.

Reacțiile adverse la medicament, derivate din experiența după punerea oxitocinei pe piață, provin din raportările de caz spontane și din cazurile descrise în literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate voluntar de către un grup populațional de mărime neprecizată, nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod corect frecvența acestor reacții și, prin urmare, acestea sunt clasificate ca având frecvență necunoscută. Reacțiile adverse la medicament sunt clasificate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament raportate la mamă

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă la medicament
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare: Reacție anafilactică/anafilactoidă asociată cu dispnee și hipotensiune arterială; Șoc anafilactic/anafilactoid
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: Cefalee
Tulburări cardiace	Frecvente: Tahicardie, bradicardie Mai puțin frecvente: Aritmie

Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută: Ischemie miocardică, prelungire a intervalului QTc la electrocardiogramă
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută: Hipotensiune arterială, hemoragie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: Greață, vărsături
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Rare: Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută: Angioedem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută: Hipertonie uterină, contracții tetanice ale uterului, ruptură uterină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută: Intoxicație cu apă, hiponatremie
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută: Edem pulmonar acut
	Cu frecvență necunoscută: Eritem facial
	Cu frecvență necunoscută: Coagulare intravasculară diseminată

Tabelul 2 Reacții adverse la medicament la făt/nou-născut

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă la medicament
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Cu frecvență necunoscută: Suferință fetală, asfixie și deces
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută: Hiponatremie neonatală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza letală de oxitocină nu a fost stabilită. Oxitocina este supusă inactivării prin intermediul enzimelor proteolitice, la nivelul tractului digestiv. Prin urmare, nu se absoarbe din intestin și este puțin probabil să determine efecte toxice atunci când este ingerată.

Simptomele și consecințele supradozajului sunt cele menționate la pct. 4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și la pct. 4.8 Reacții adverse. În plus, ca rezultat al suprastimulării uterine, s-au raportat decolarea prematură de placentă și/sau embolia cu lichid amniotic.

Tratament: atunci când apar semne și simptome de supradozaj în timpul administrării continue de oxitocină, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie administrat oxigen mamei. În cazurile de intoxicație cu apă, este esențială limitarea aportului de apă, stimularea diurezei, corectarea dezechilibrului electrolitic și controlul convulsiilor care pot apărea în anumite cazuri. În caz de comă, trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii prin măsuri de rutină aplicate în mod normal în îngrijirea pacienților în stare de inconștiență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai lobului hipofizar posterior, codul ATC: H01BB02

Mecanism de acțiune

Oxitocina este un nonapeptid ciclic obținut prin sinteză chimică. Această formă de sinteză este identică hormonului natural care se găsește în lobul hipofizar posterior și este eliberat în circulația sistemică ca răspuns la supt și travaliu.

Oxitocina stimulează musculatura netedă a uterului, mai intens către sfârșitul sarcinii, în timpul travaliului și imediat după naștere. În aceste momente, numărul de receptori pentru oxitocină de la nivelul miometrului este crescut.

Receptorii pentru oxitocină sunt receptori cuplați cu proteinele G. Activarea receptorului prin factori declanșatori ai secreției de oxitocină determină eliberarea de calciu din depozitele intracelulare și astfel determină contracția miometrului.

Oxitocina mărește contracțiile ritmice de la nivelul segmentului superior al uterului, similare ca frecvență, intensitate și durată cu cele observate în timpul travaliului.

Fiind un medicament de sinteză, Oxitocină Panpharma nu conține vasopresină, dar chiar și în forma sa pură, oxitocina prezintă o slabă activitate intrinsecă antidiuretică de tip vasopresinic.

Pe baza studiilor *in vitro*, s-a raportat faptul că expunerea prelungită la oxitocină provoacă desensibilizarea receptorilor pentru oxitocină, probabil din cauza reglării în sens descendent a locurilor de legare a oxitocinei, destabilizării ARNm la nivelul receptorilor pentru oxitocină și internalizării receptorilor pentru oxitocină.

Concentrații plasmatice și debutul/durata efectului

Perfuzie intravenoasă. Atunci când oxitocina se administrează prin perfuzie i.v. continuă, în doze adecvate pentru inducerea sau stimularea travaliului, răspunsurile uterine se stabilizează treptat și, de obicei, starea de echilibru este atinsă în decurs de 20 - 40 minute. Concentrațiile plasmatice corespunzătoare de oxitocină sunt comparabile cu cele măsurate în timpul primei faze de travaliu spontan. De exemplu, concentrațiile plasmatice de oxitocină la 10 femei gravide la termen, cărora li s-au administrat 4 miliunități per minut în perfuzie intravenoasă au fost cuprinse între 2 și 5 microunități/ml. După întreruperea perfuziei, sau în urma unei scăderi substanțiale a vitezei de perfuzare, de exemplu în cazul suprastimulării, activitatea uterină scade rapid, dar poate continua la un nivel adecvat, mai redus.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nivelurile plasmatice și debutul/durata efectului

Perfuzie intravenoasă

Când oxitocina este administrată prin perfuzie i.v. la doze adecvate pentru inducerea sau intensificarea travaliului sau prevenirea sau tratarea hemoragiei postpartum, răspunsul uterin se instalează treptat și de obicei atinge o stare de echilibru în 20 până la 40 de minute. Nivelurile plasmatice corespunzătoare de oxitocină sunt comparabile cu cele măsurate în timpul travaliului spontan în prima etapă. De exemplu, nivelurile plasmatice de oxitocină la 10 femei gravide la termen care au primit o perfuzie intravenoasă de 4 miliunități pe minut au fost de 2 până la 5 microunități/ml. La întreruperea perfuziei sau după o reducere substanțială a vitezei de perfuzie, de ex. în caz de suprastimulare, activitatea uterină scade rapid, dar poate continua la un nivel adecvat mai scăzut.

Injectare intramusculară

Când este administrat injectabil i.m. pentru prevenirea sau tratarea hemoragiei postpartum, Oxitocină Panpharma acționează rapid cu o perioadă de latență de 2 până la 4 minute de la injectare i.m. Răspunsul oxitocic durează 30 până la 60 minute după administrarea i.m.

Absorbție

Ca urmare a perfuziei intravenoase cu 4 miliunități pe minut la femeile gravide la termen, concentrațiile plasmatice de oxitocină au fost cuprinse între 2 și 5 microunități/ml.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru determinat la 6 bărbați sănătoși după injectarea i.v. este de 12,2 l sau 0,17 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este nesemnificativă în cazul oxitocinei. Aceasta traversează placenta în ambele direcții. Oxitocina poate fi găsită în mici cantități în laptele uman.

Biotransformare/Metabolizare

Oxitocinaza este o aminopeptidază glicoproteică produsă în timpul sarcinii și care apare în plasmă. Aceasta este capabilă să degradeze oxitocina. Este produsă atât la mamă, cât și la făt. Ficatul și rinichiul joacă un rol principal în metabolizarea și eliminarea oxitocinei din plasmă. Prin urmare, ficatul, rinichiul și circulația sistemică contribuie la metabolizarea oxitocinei.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al oxitocinei este cuprins între 3 și 20 minute. Metaboliții sunt eliminați în urină, în timp ce mai puțin de 1 % din oxitocină se elimină sub formă netransformată în urină. La femeile gravide, clearance-ul metabolic este de 20 ml/kg și min.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea, considerând eliminarea oxitocinei și excreția sa urinară scăzută, ca urmare a proprietăților anti-diuretice, acumularea posibilă a oxitocinei poate duce la prelungirea acțiunii acesteia (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și 4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Modificările farmacocinetice la pacienți cu insuficiență hepatică sunt puțin probabile, deoarece enzima metabolizatoare, oxitocinaza, nu este limitată numai la nivel hepatic, iar concentrațiile oxitocinazei la nivelul placentei în timpul nașterii au crescut semnificativ. Prin urmare, în cazul insuficienței hepatice, metabolizarea oxitocinei poate să nu determine modificări substanțiale ale clearance-ului oxitocinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Date preclinice de siguranță

Datele preclinice pentru oxitocină nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea acută după o doză unică, genotoxicitatea și mutagenitatea.

Mutagenitate

A fost raportat un studiu *in vitro* de genotoxicitate și mutagenitate cu oxitocină. Testele au fost negative pentru aberația cromozomială și schimbul de cromatide surori în culturile de limfocite periferice umane. Nu au fost observate modificări semnificative ale indicelui mitotic. Oxitocina nu a avut proprietăți genotoxice. Potențialul genotoxic al oxitocinei nu a fost determinat *in vivo*.

Carcinogenitate, teratogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere

Într-un studiu la șobolani, tratamentul cu oxitocină la începutul sarcinii, la doze considerate suficient de mari față de doza maximă recomandată la om, a provocat pierderea embrionară. Nu sunt disponibile studii standard referitoare la teratogenitatea, performanța reproductivă și carcinogenitatea oxitocinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Acid acetic glacial
Acetat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Oxitocina nu trebuie administrată prin perfuzie cu același dispozitiv ca și sângele sau plasma, deoarece legăturile peptidice sunt inactivate rapid de către enzimele care inactivează oxitocina. Oxitocina nu este compatibilă cu soluțiile care conțin metabisulfid de sodiu ca stabilizator.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După diluare: stabilitatea fizico-chimică în soluție de glucoză 5 %, clorură de sodiu 0,9 %, soluție Ringer sau Ringer acetat a fost demonstrată timp de 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă transparentă cu capacitatea de 1 ml.

Cutii cu 3, 5, 10 sau 50 fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Oxitocina este compatibilă cu următorii solvenți: soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție Ringer sau soluție Ringer acetat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15389/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024