

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DURATOBAL 100 microgramos/ ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carbetocina 100 microgramos/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección.

Solución clara incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

DURATOBAL está indicado para la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina..

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Cesárea bajo anestesia epidural o espinal:

Extraer 1 ml de DURATOBAL que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Parto vaginal:

Extraer 1 ml de DURATOBAL que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo mediante inyección intravenosa o intramuscular, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Forma de administración

Para administración intravenosa o intramuscular.

La carbetocina solo debe administrarse tras la extracción del bebé y lo antes posible después tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta.

Para la administración intravenosa, la carbetocina se deberá administrar lentamente, durante al menos un minuto.. DURATOBAL está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más dosis de carbetocina.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de carbetocina en niños menores de 12 años.

La seguridad y eficacia de carbetocina en adolescentes aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1, pero no se puede recomendar ninguna posología.

4.3. Contraindicaciones

- Durante el embarazo y parto antes de la extracción del niño.
- Carbetocina no deberá usarse para la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Trastornos cardiovasculares graves.
- Epilepsia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbetocina está destinada para su uso únicamente en unidades de obstetricia especializadas bien equipadas con personal con experiencia y cualificados, que estén disponibles en todo momento.

No se debe utilizar carbetocina en cualquier fase anterior a la extracción del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas. Este aspecto es el que marca la diferencia con la oxitocina ya que después de la interrupción de una perfusión de oxitocina se observa una rápida reducción del efecto observado.

Se deberá determinar la causa en el caso de sangrado vaginal y uterino persistente tras la administración de carbetocina. Se deben tener en cuenta causas como fragmentos de placenta retenidos, laceraciones perineales, vaginales y de cérvix, inadecuada reparación del útero, o problemas en la coagulación.

Carbetocina se debe administrar en dosis única, intramuscular o intravenosa. En caso de administración intravenosa, se debe administrar lentamente durante al menos un minuto. En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con otro uterotónico. No hay datos de dosis adicionales de carbetocina o del uso de carbetocina tras la atonía uterina persistente después de la administración de oxitocina.

Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antidiurética (actividad vasopresina: <0,025 UI/vial) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.

En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista migraña, asma, y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de agua extracelular pueda producir riesgo para un sistema ya sobrecargado. La decisión de la administración de carbetocina puede realizarse por el médico después de sopesar cuidadosamente el beneficio potencial que carbetocina podría proporcionar en estos casos particulares.

No hay datos disponibles sobre el uso de carbetocina en pacientes con eclampsia. Los pacientes con eclampsia y preeclampsia deben ser cuidadosamente monitorizados.

No se han realizado estudios específicos en diabetes mellitus gestacional.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante los ensayos clínicos, se ha administrado carbetocina en asociación con analgésicos, espasmolíticos y agentes usados para anestesia epidural o espinal y no se ha identificado interacción entre estos fármacos. No se han realizado estudios específicos de interacción.

Ya que la carbetocina está relacionada estructuralmente con la oxitocina, no pueden excluirse la existencia de interacciones conocidas que se asocian con oxitocina

Se han comunicado casos de hipertensión grave cuando se administró oxitocina 3 a 4 horas tras la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.

Cuando se combina con alcaloides ergóticos, tales como metilergometrina, la oxitocina y carbetocina pueden mejorar la presión sanguínea reforzando el efecto de estos agentes. Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.

Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina. Si son administrados concomitantemente, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado.

Algunos anestésicos inhalados, tales como halotano y ciclopropano pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina en el útero. Se han comunicado arritmias durante el uso concomitante con oxitocina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Carbetocina está contraindicado durante el embarazo y no debe utilizarse para la inducción del parto (ver sección 4.3).

Lactancia

No se han observado efectos significativos en la subida de la leche durante los ensayos clínicos. Se ha demostrado que pequeñas cantidades de carbetocina pasan del plasma a la leche materna de mujeres en periodo de lactancia (ver sección 5.2). Se asumen que las pequeñas cantidades transferidas al calostro o leche materna tras una inyección única de carbetocina y posteriormente ingeridas por el niño serán degradadas por las enzimas en el intestino.

No es necesario restringir la lactancia después del uso de carbetocina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina.

Administración intravenosa Resumen tabulado de reacciones adversas*

Clasificación órganos	por	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ y $<1/10$	No conocida (No puede estimarse)
--------------------------	-----	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

			en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia, bradicardia que puede provocar un paro cardíaco, arritmia***, isquemia de miocardio***, y prolongación QT***
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor	

* Basados en los estudios de parto por cesárea.

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Se han notificado casos aislados de sudoración en los ensayos clínicos.

Administración intramuscular ** - Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ and $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$	No conocida (No puede estimarse en base a los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia		
Trastornos del Sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacción

			anafiláctica)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, vértigo	Temblor	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Bradicardia***, arritmia***, isquemia de miocardio***, y prolongación QT***
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rubor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de pecho	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofrío, pirexia, dolor		

* *Basados en estudios de parto vaginal

*** Notificado con oxitocina (estrechamente relacionada en estructura a la carbetocina).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosificación con carbetocina puede producir hiperactividad uterina siendo o no debida a hipersensibilidad a este agente.

La hiperestimulación con contracciones fuertes (hipertónicas) o prolongadas (tetánicas) resultantes de una sobredosis de oxitocina puede llevar a la rotura uterina o hemorragia posparto.

En casos graves la sobredosificación de oxitocina puede llevar a hiponatremia e intoxicación hídrica, especialmente cuando se asocia con una ingesta excesiva de líquido concomitante. Como la carbetocina es un análogo de oxitocina, no se puede descartar la posibilidad de un efecto similar.

El tratamiento de sobredosificación de carbetocina consiste en terapia sintomática y de soporte. Cuando ocurran signos o síntomas de sobredosificación se deberá dar oxígeno a la madre. En casos de intoxicación hídrica es esencial restringir la ingesta de líquido, promover diuresis, corregir el equilibrio electrolítico, y controlar las convulsiones que eventualmente puedan ocurrir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oxitocina y análogos.

Código ATC: H01BB03.

Las propiedades farmacológicas y clínicas de carbetocina son las de un agonista de oxitocina de acción prolongada.

Como la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes, y aumenta el tono de la musculatura del útero.

En el útero posparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas. El inicio de la contracción uterina después de la administración intravenosa o intramuscular de carbetocina es rápido, obteniéndose una contracción firme a los 2 minutos.

Una dosis única intravenosa o intramuscular de 100 microgramos de carbetocina administrada tras la extracción del niño es suficiente para mantener la contracción uterina adecuada que previene la atonía uterina y el sangrado excesivo, comparable con una infusión de oxitocina durante varias horas.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de la carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto por atonía uterina tras una cesárea se estableció en un ensayo aleatorizado, controlado con control activo, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos diseñado para establecer la eficacia y seguridad de la carbetocina en comparación con la oxitocina 25 IU. Seiscientos cincuenta y nueve mujeres embarazadas sanas sometidas a cesárea electiva bajo anestesia epidural recibieron carbetocina 100 mcg/ml como una dosis en bolo IV o oxitocina 25 UI como una infusión intravenosa de 8 h.

Los resultados del análisis del criterio de valoración primario, necesidad de una intervención oxitócica adicional, mostraron que se requería una intervención oxitócica adicional en 15 (5%) de las mujeres que recibieron carbetocina 100 mcg IV en comparación con 32 (10%) de las que recibieron oxitocina 25 UI ($p = 0,031$).

La eficacia de la carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto después del parto vaginal se estableció en un ensayo aleatorizado, controlado con control activo, doble ciego. En total, 2.9645 mujeres fueron aleatorizadas para recibir una dosis intramuscular única de carbetocina 100 mcg o oxitocina 10 UI. Para el objetivo primario de pérdida de sangre de ≥ 500 ml o el uso de uterotónicos adicionales, se obtuvieron tasas similares en ambos grupos de tratamiento (carbetocina: 2.135 mujeres, 14,47%; oxitocina: 2.122 mujeres, 14,38%; riesgo relativo [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 a 1,06), lo que demuestra la no inferioridad de la carbetocina en comparación con la oxitocina con respecto al objetivo primario.

Población pediátrica

En el desarrollo clínico de la carbetocina para la prevención de la hemorragia posparto después del parto vaginal, 151 mujeres entre 12 y 18 años recibieron carbetocina a la dosis recomendada de 100 mcg y 162 recibieron oxitocina 10 UI. La eficacia y la seguridad fueron similares para los dos brazos de tratamiento en estos pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de carbetocina se ha investigado en mujeres sanas. La carbetocina muestra una eliminación bifásica después de la administración intravenosa con farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 400 a 800 microgramos. La semivida de eliminación terminal media es 33 minutos después de

la administración intravenosa y 55 minutos después de la administración intramuscular. Después de la administración intramuscular, las concentraciones máximas se alcanzan después de 30 minutos y la biodisponibilidad media es de 77%. El volumen medio de distribución en el pseudoequilibrio (V_z) es de 22 L. El aclaramiento renal de la molécula sin modificar es bajo, < 1% de la dosis inyectada se excreta sin cambios por el riñón.

Después de la administración intramuscular de 70 mcg de carbetocina se detectaron concentraciones de carbetocina en 5 madres lactantes sanas en muestras de leche materna. Los picos de concentración media en la leche fueron inferiores a 20 pg/ml, que eran aproximadamente 56 veces menores que en plasma a los 120 min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y tolerancia local ningún dato clínico revela ningún riesgo especial para humanos. En un estudio de reprotoxicidad en ratas, con una administración diaria desde el parto hasta el día 21 de lactancia, se observó una reducción de la ganancia de peso corporal en la descendencia. No se observó ningún otro efecto tóxico. Debido a la indicación no se requieren estudios en fertilidad o embriotoxicidad.

No se han realizado estudios carcinogénicos con carbetocina a la naturaleza de la dosis única de la indicación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L-metionina
Ácido succínico
Manitol
Hidróxido de sodio para ajuste de pH
Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Caducidad tras la primera apertura del vial: la solución deberá ser utilizada inmediatamente.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura / reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener los viales en el envase original, para protegerlo de la luz. Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I (2R) con tapones de bromobutilo tipo 1 con una tapa con el borde de aluminio, conteniendo 1 ml de solución inyectable.

Envases de 5 viales

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

DURATOBAL es sólo para uso intravenoso e intramuscular.

Sólo se deben utilizar soluciones claras prácticamente libres de partículas

Todo producto no usado o material de desecho deberá ser eliminado según los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FERRING S.A.U.

C/ del Arquitecto Sánchez Arcas 3, 1º

Madrid 28040

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A.E.M. no.: 68.550

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de renovación: 5 noviembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio2023