

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 100 mcg/mL de carbetocina disponível em embalagem com 5 frascos-ampola de 1 mL de solução.

VIA INTRAVENOSA ou VIA INTRAMUSCULAR*

*Conforme indicação

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:

carbetocina 100 mcg
Excipientes: manitol, levometionina, ácido succínico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Duratocin® está indicado para a prevenção da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina¹.

¹CID 10 O75.9: Complicações do trabalho de parto e do parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da carbetocina na prevenção da hemorragia pós-parto cesariana foi estabelecida em um estudo randomizado, controlado, duplo-cego, double dummy, grupos paralelos desenvolvido para estabelecer a eficácia e segurança da carbetocina comparado com ocitocina 25 UI. 659 mulheres grávidas saudáveis submetidas a cesariana sob anestesia peridural receberam injeção IV única em *bolus* contendo 100 mcg/mL de carbetocina ou infusão IV de 25 UI de ocitocina em 8 h.

O resultado da análise do desfecho primário, sobre a necessidade de intervenção ocitócica adicional, mostrou que foi necessária intervenção ocitócica adicional em 15 (5%) das pacientes que receberam carbetocina 100 mcg IV em comparação com 32 (10%) das pacientes do grupo da ocitocina 25 UI (p = 0,031).¹

A eficácia da carbetocina na prevenção da hemorragia pós-parto vaginal foi estabelecida em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego. No total, 29.645 pacientes foram randomizadas para receber uma dose única intramuscular de carbetocina 100 mcg ou ocitocina 10 UI imediatamente após o nascimento do recém-nascido (preferencialmente dentro de 1 minuto). Para o desfecho primário de perda sanguínea ≥ 500 mL ou uso de uterotônicos adicionais, taxas semelhantes foram obtidas em ambos os grupos de tratamento (carbetocina: 2135 pacientes, 14,47%; ocitocina: 2122 pacientes, 14,38%; risco relativo [RR] 1,01; 95 % CL: 0,95 a 1,06), demonstrando que a carbetocina era pelo menos tão eficaz quanto a ocitocina em relação ao desfecho primário.²

¹ Dansereau, J. et al, 1999. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. Int.J. Gyn. Obs. 1999; Mar;180(3 Pt 1):670-6.

² Widmer, M. et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent haemorrhage after vaginal birth. New England Journal of Medicine 379.8 (2018): 743-752.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Ocitocina e análogos
Código ATC: H01BB03

Duratocin® é um nonapeptídeo sintético idêntico à ocitocina. As propriedades clínicas e farmacológicas da carbetocina são similares aos agentes agonistas da ocitocina de ação prolongada. A ocitocina é um hormônio natural da neuro-hipófise.

Como a ocitocina, a carbetocina liga-se seletivamente aos receptores de ocitocina presentes na musculatura lisa do útero, estimulando as contrações uterinas rítmicas, aumentando a frequência das contrações existentes e elevando a tonicidade da musculatura uterina.

No útero pós-parto, a carbetocina é capaz de aumentar a taxa e a força das contrações uterinas espontâneas. O início da contração uterina após a administração de carbetocina via intramuscular ou intravenosa é rápido, com contração firme sendo obtida dentro de 2 minutos.

O número de receptores de ocitocina no útero é muito baixo no útero não-gravídico e aumenta durante a gravidez, atingindo seu pico no momento do parto. Portanto, a carbetocina não tem efeito sobre o útero não-gravídico e tem um potente efeito uterotônico durante a gestação e imediatamente após o parto.

A duração total da ação de uma única injeção intravenosa de carbetocina sobre a atividade uterina é de cerca de uma hora, sugerindo que a carbetocina pode agir por tempo suficiente para prevenir a hemorragia pós-parto no período imediatamente posterior ao parto. Em comparação com a ocitocina, a carbetocina induz uma resposta uterina prolongada quando administrada no pós-parto, em termos de amplitude e frequência de contrações. A carbetocina, quando administrada imediatamente após o parto, como injeção intravenosa única de 100 mcg em mulheres submetidas a cesariana sob anestesia epidural ou raquidiana, mostrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo na prevenção da atonia uterina e em minimizar o sangramento uterino.

Uma dose única intravenosa ou intramuscular de 100 mcg de carbetocina administrada após o nascimento da criança mantém a contração uterina adequada, prevenindo a atonia uterina e a hemorragia excessiva.

Propriedades farmacocinéticas

A depuração de carbetocina do corpo (total e renal), o volume de distribuição e a meia-vida de distribuição e eliminação não parecem ser dependentes da dose, enquanto a C_{max} mostra alterações proporcionais com o aumento da dose.

A carbetocina mostra eliminação bifásica após administração intravenosa com farmacocinética linear no intervalo de dose de 400 a 800 microgramas. A meia-vida terminal é de 33 minutos após a administração intravenosa e 55 minutos após a administração intramuscular. Após administração intramuscular, os picos de concentração são atingidos após 30 minutos e a biodisponibilidade é de 77%. O volume médio de distribuição no pseudoequilíbrio (V_z) é de 22 L. A depuração renal da forma inalterada é baixa, com <1% da dose injetada excretada inalterada pelo rim.

Em 5 mulheres lactantes, a concentração plasmática de carbetocina foi detectável por volta de 15 minutos após a administração e o pico máximo de 1035 ± 218 pg/mL dentro de 60 minutos. O pico da concentração no leite foi aproximadamente 56 vezes menor do que no plasma em 120 minutos.

A relação dose-resposta de carbetocina e contração uterina foi avaliada em um ensaio clínico aberto envolvendo 18 gestantes saudáveis submetidas a cesariana eletiva sob anestesia peridural (CLN 6.3.5), onde foi determinada a dose intravenosa de carbetocina necessária para produzir contração tetânica após cesariana. A dose mínima de eficácia foi determinada e definida como a dose que produz a contração uterina adequada em 100% das pacientes. Uma única injeção intravenosa de 100 mcg foi capaz de manter a contração após a cesariana.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e tolerância local. Um estudo de toxicidade reprodutiva em ratos, com administração diária do fármaco desde o parto até o dia 21 da lactação, mostrou uma redução no ganho de peso corporal dos filhotes. Não foram observados outros efeitos tóxicos. A indicação não justificou estudos de fertilidade ou embriotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com carbetocina devido à indicação de dose única.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Devido à longa duração de ação do Duratocin® quando comparado à ocitocina, as contrações uterinas produzidas pela carbetocina não podem ser interrompidas simplesmente pela suspensão da medicação. Portanto, a carbetocina não deve ser administrada durante o período gestacional.

O uso inadequado de carbetocina durante a gravidez mimetiza os sintomas da ocitocina em relação à dosagem, incluindo hiperestimulação do útero com contrações fortes (hipertônicas) e/ou prolongadas (tetânicas), parto trabalhoso, ruptura uterina, lacerações cervicais e vaginais, hemorragia pós-parto útero-placentária, hipoperfusão e desaceleração variável do batimento cardíaco fetal, hipóxia fetal, hipercapnia ou morte. Duratocin® não deve ser utilizado para a indução do trabalho de parto.

A carbetocina não deve ser utilizada em pacientes com histórico de hipersensibilidade à ocitocina, carbetocina ou qualquer outro excipiente da fórmula.

A carbetocina não deve ser utilizada em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, doença renal ou hepática e com epilepsia.

Este medicamento está classificado na categoria X conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Duratocin® deve ser utilizado em unidades obstétricas bem equipadas e sob supervisão médica adequada.

O uso de carbetocina em qualquer estágio antes do nascimento do bebê não é apropriado uma vez que a atividade uterotônica (contrações) persiste por várias horas. Isto contrasta com a rápida redução de efeito observada após a interrupção de infusão de ocitocina.

Havendo hemorragia pós-parto vaginal ou uterino persistente após a administração da carbetocina, deve-se determinar a causa da hemorragia. Deve-se levar em consideração a possibilidade de retenção de fragmentos placentários, lacerações perineais, vaginais e do colo do útero, reparo uterino inadequado ou distúrbios da coagulação sanguínea. A administração de carbetocina deve ser feita utilizando uma única injeção de Duratocin®, intramuscular ou intravenosa. Quando administrada por via intravenosa, deve ser feita lentamente, durante 1 minuto. Algumas pacientes podem não ter uma contração uterina adequada após uma única injeção de Duratocin®. Nesses casos, a administração de Duratocin® não deve ser repetida e, caso persista a hipotonia ou atonia uterina e consequente hemorragia excessiva, deve-se considerar a terapia adicional com outro uterotônico. Não existem dados sobre doses adicionais de carbetocina ou sobre o uso da carbetocina após a ocitocina em caso de atonia uterina persistente.

Estudos em animais demonstraram que a carbetocina possui alguma atividade antidiurética (atividade de vasopressina: <0,025 UI/frasco) e, portanto, a possibilidade de hiponatremia não pode ser excluída, principalmente em pacientes que estão recebendo grandes volumes de fluidos intravenosos. Os primeiros sinais de sonolência, apatia e dor de cabeça devem ser reconhecidos para prevenir convulsões e coma.

A carbetocina deve ser utilizada com cautela em casos de epilepsia, enxaqueca, asma e doenças cardiovasculares ou em qualquer situação em que a adição rápida de água extracelular possa ser prejudicial a um sistema que já esteja sobrecarregado. A decisão de administrar a carbetocina deve ser tomada pelo médico após considerar o benefício potencial que a carbetocina pode trazer nestes casos.

Não foram realizados estudos específicos em mulheres grávidas com *diabetes mellitus*.

Não há dados disponíveis sobre o uso de carbetocina em pacientes com eclâmpsia.

Pacientes com eclâmpsia e pré-eclâmpsia devem ser cuidadosamente monitoradas.

Cuidados e advertências para populações especiais

A indicação do produto não abrange a utilização da medicação para pacientes idosos e crianças.

No desenvolvimento clínico da carbetocina para prevenção da hemorragia pós-parto após o parto vaginal, 151 pacientes entre 12 e 18 anos receberam carbetocina na dose recomendada de 100 µg e 162 receberam ocitocina 10 UI. A eficácia e segurança foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

Não há dados relevantes sobre o uso de carbetocina em crianças com menos de 12 anos de idade.

A segurança e eficácia da carbetocina em adolescentes ainda não foi estabelecida. Apesar dos dados atualmente disponíveis, nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Duratocin® é um medicamento de uso restrito a hospitais, além disso, em razão das condições médicas da paciente, a mesma não terá condições de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

A carbetocina é contraindicada durante a gravidez para a indução do parto.

Foi demonstrado que pequenas quantidades de carbetocina podem ser transferidas do plasma para o colostro ou leite materno em mulheres lactantes, após injeção única. 5 lactantes saudáveis receberam 70 µg de carbetocina por via intramuscular, entre 7 e 14 semanas pós-parto. Quantidades muito pequenas de carbetocina foram detectadas no leite materno. A concentração média no leite materno foi aproximadamente 50 vezes menor do que a concentração no plasma. Nessa situação, a ingestão do medicamento pelo bebê não representa risco a sua saúde, pois acredita-se que a carbetocina seja rapidamente degradada por enzimas no trato gastrointestinal da criança. A amamentação não precisa ser restringida após o uso da carbetocina.

Não foram relatados efeitos significativos na produção de leite materno durante estudos clínicos.

A ocitocina é conhecida por causar a contração das células mioepiteliais em torno dos alvéolos mamários, estimulando, assim, a produção de leite. Não há evidências suficientes para determinar se a carbetocina também pode estimular a produção do leite.

2009056313



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante os estudos clínicos, a carbetocina foi administrada associada a diversos analgésicos, espasmolíticos e agentes utilizados em anestesia epidural e raquidiana e não foi observada nenhuma interação medicamentosa.

Não foram realizados estudos específicos de interação.

A estrutura química da carbetocina é semelhante à da ocitocina, portanto não se deve excluir a ocorrência de interações conhecidas associadas ao uso da ocitocina: hipertensão severa foi reportada nas pacientes que receberam ocitocina 3 a 4 horas após a administração profilática de um vasoconstritor em associação ao bloqueio anestésico caudal.

A combinação de alcaloides de ergot, tais como metilergometrina, tanto com a ocitocina como com a carbetocina, leva a aumento da pressão arterial, aumentando o efeito desses agentes. Caso a ocitocina ou a metilergometrina seja administrada após a carbetocina, existe o risco de efeito cumulativo.

Considerando que as prostaglandinas potencializam o efeito da ocitocina, espera-se que isto também possa ocorrer com carbetocina. Portanto, não é recomendado que prostaglandinas e carbetocina sejam utilizadas em conjunto. Se forem administradas concomitantemente, a paciente deve ser cuidadosamente acompanhada.

Alguns anestésicos inalatórios, tais como o halotano e o ciclopropano, podem aumentar o efeito hipotensor e diminuir o efeito da carbetocina sobre o útero. Arritmias foram relatadas para a ocitocina durante o uso concomitante.

Interações com alimentos e álcool

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de Duratocin® com alimentos e álcool.

Alterações em exames laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento que demonstrem que Duratocin® possa alterar resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Duratocin® deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C - 30°C) e protegido da luz. Quando armazenado nestas condições, possui validade de 36 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o produto deve ser imediatamente utilizado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Líquido claro e incolor.

Características organolépticas

Solução clara, incolor, livre de partículas estranhas e bolhas de ar.

A solução não deve ser administrada caso contenha partículas ou não esteja clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Para cesariana eletiva realizada sob anestesia epidural ou raquidiana:

Retire 1 mL do frasco-ampola de Duratocin® contendo 100 mcg de carbetocina e administre somente por injeção intravenosa por profissional de saúde em hospital. A administração deve ser feita lentamente durante 1 minuto, somente após a retirada da criança por cesariana eletiva.

Para parto vaginal:

Retire 1 mL do frasco-ampola de Duratocin® contendo 100 mcg de carbetocina e administre somente por injeção intramuscular por profissional de saúde em hospital.

Modo de usar

Duratocin® só deve ser administrado após o nascimento do bebê. Deve ser administrado o mais rapidamente possível após o parto, de preferência antes da remoção da placenta.

Duratocin® é destinado para utilização única. Não devem ser administradas doses adicionais de Duratocin®.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado juntamente com outros.

Caso ocorra atonia uterina ou hipotonia persistente e consequente sangramento excessivo, após a administração de Duratocin®, deve ser considerada terapia adicional com outro uterotônico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com o uso de carbetocina durante os estudos clínicos foram do mesmo tipo e frequência que as reações adversas observadas com a ocitocina.

Administração intravenosa*:

Sistema	Muito comum > 1/10	Comum > 1/100 e ≤ 1/10	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Anemia	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, tremores	Tontura	
Distúrbios cardiológicos			Taquicardia, bradicardia**, arritmia**, isquemia miocárdica** e prolongamento do intervalo QT**
Distúrbios vasculares	Hipotensão, rubor		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Dor no peito, dispneia	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, dor abdominal	Gosto metálico, vômito	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Coceira		
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Dor nas costas	
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Calafrios e dores no local da injeção	

*Baseado em estudos em cesariana.

**Relatados com ocitocina (estrutura semelhante à carbetocina).

Administração intramuscular***:

Sistema	Incomum > 1/1.000 e ≤ 1/100	Raro > 1/10.000 e ≤ 1/1.000
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, tontura	Tremor
Distúrbios cardiológicos	Taquicardia	
Distúrbios vasculares	Hipotensão	Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dor no peito	Dispneia
Desordens gastrointestinais	Náusea, dor abdominal, vômito	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Coceira
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas, fraqueza muscular	
Distúrbios renais e urinários		Retenção urinária
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Calafrios, febre e dor	

***Baseado em estudos sobre parto vaginal.

Nos estudos clínicos, sudorese foi relatada como caso esporádico.

A natureza e a frequência das reações adversas ao medicamento experimentadas pelas participantes do estudo que receberam carbetocina intravenosa foram similares nas pacientes submetidas a cesarianas eletivas ou de emergência.

As reações adversas medicamentosas observadas com a carbetocina durante os ensaios clínicos foram do mesmo tipo e frequência que os acontecimentos adversos observados com ocitocina e placebo quando administrados após cesariana sob anestesia peridural ou raquidiana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdosagem de carbetocina pode produzir hiperatividade uterina. Observou-se taquicardia em doses únicas de até 800 microgramas.

A hiperestimulação com contrações de forte intensidade (hipertônicas) ou prolongadas (tetânicas) resultantes da superdosagem com ocitocina pode levar a ruptura uterina ou hemorragia pós-parto.

A superdosagem de ocitocina pode levar à hiponatremia e intoxicação hídrica em casos severos, especialmente quando associada com a ingestão concomitante e excessiva de fluidos. Os sintomas de intoxicação hídrica incluem:

1. Dor de cabeça, anorexia, náusea, vômito e dor abdominal.
2. Letargia, sonolência, inconsciência e convulsões.

Como a carbetocina é um análogo da ocitocina, a possibilidade de eventos similares não está descartada.

O tratamento da superdosagem de carbetocina consiste em tratamento sintomático e de suporte. Quando os sinais ou sintomas de superdosagem ocorrem, oxigênio deve ser dado à mãe. Em casos de intoxicação hídrica, é essencial restringir a ingestão de líquidos, promover a diurese, corrigir o desequilíbrio eletrolítico e controlar as convulsões que podem eventualmente ocorrer.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS - 1.2876.0024

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana

CRF/SP 38.932

Fabricado por:

Ferring GmbH

Kiel, Alemanha.

Embalado por:

Ferring International Center SA

Saint-Prex, Suíça.

Importado por:

Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624

05455-050 – São Paulo – SP

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656

www.ferring.com.br

CCDS -18626;v.3.0

BUL_DUR_SOL_VPS_01-1

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/08/2021



Date: 11 Nov 2022

Title	Leaflet DURATOCIN sol for inj 100mcg/ml vial 5x 1ml		
Ferring Item N°	2009056313	Perigord N°	698983
TPM Item N°	N/A	Approving Country(ies)	BR
Proof N°	02	Dimensions	150 x500 mm
E-MS N°	3093	Perforation pre-cut	<input type="checkbox"/>
Barcode N°	2009056313		
Colours	P. Pro Black, P Pro blue.		