سينتوسينون® مادة مُركَّزة؛ لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن
سينتوسينون® بخاخ للأنف

التَّركيب

المادة الفعّالة: أوكسيتوسين

السواغات (المواد غير الفعَّالة):
مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن: أسيتات الصوديوم ثلاثي الهيدرات، حَمْض الخليك الثّلجي، كلوروبوتانول، إيثانول 94٪ وزن/وزن، ماء للحَقْن.

بخاخ للأنف: E 216، E 218، ونصف هيدرات الكلوروبوتانول في هيئة مواد حافظة، سواغات حتى 1 مللي لتر.
قد تختلف المعلومات في بعض الدول.

الشَّكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة بكل وحدة

مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن:
يحتوي كل 1 مللي لتر على 5 وحدات دولية من أوكسيتوسين.
مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن:
يحتوي كل 1 مللي لتر على 10 وحدات دولية من أوكسيتوسين.
بخاخ للأنف: يحتوي كل 1 مللي لتر على 40 وحدة دولية من أوكسيتوسين.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات المحتملة

مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن (عن طريق الحَقن)

قبل الولادة:
تحريض المخاض؛ لأسباب طبية (على سبيل المثال: تَجاوُز سِنِّ النُّضْج الحَمْلِيّ، الانفجار المبكر لجيب المياه/كيس الحمل، تسمم الحَمْل).
تحفيز ومساعدة المخاض في حالات مُعيَّنة من العَطالَة الرَّحِمِيَّة (فشل الانقباض الرحمي).
قد يُستَخدَم أيضًا سينتوسينون في المراحل المبكرة من الحَمْل في هيئة علاج مُساعِد لعلاج الإجهاض غير المكتمل أو الحتمي أو المنسي (الفائت).

بعد الولادة:
الولادة القيصرية ولكن ليس قبل ولادة الطفل.
الوقاية من وعلاج فشل الانقباض الرحمي والنزيف التالي للولادة.

بخاخ للأنف
تحفيز إدرار اللبن والوقاية من التهاب الثدي.

الجرعة والتناوُل

مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن (عن طريق الحَقن)
وفقًا لدواعي الاستعمال، قد يتم إعطاء سينتوسينون عن طريق الوريد (في هيئة تسريب أو تسريب لفترة قصيرة) أو عن طريق العَضَل.

2215916 **R02**

1. التسريب المستمر لتحفيز وزيادة المخاض
يُعطى سينتوسينون في هيئة تسريب وريدي بالتنقيط أو يُفضَّل بمضخة التسريب متغيرة السرعات. لإعداد التسريب المستمر، انظر ''*تعليمات للاستخدام والمناولة*''.
تُعَد المراقبة الدقيقة لمعدَّل التسريب أمرًا ضروريًّا. يجب أن يكون المُعدَّل الأوَّلي 1 إلى 2 ميللي وحدة دولية/ دقيقة (= 0.1 إلى 0.2 مللي لتر/ دقيقة، أو 2 إلى 4 قطرات/ دقيقة). قد يرتفع تدريجيًّا -تحت المراقبة الدقيقة لمعدَّل ضربات قلب الجنين ومُعدَّل تكرار التقلصات ومدَّتها- على فواصل زمنية لا تقل عن 20 دقيقة وزيادات لا تتجاوز 1 إلى 2 ميللي وحدة دولية/ دقيقة حتى يتحقق نمط تقلُّص مماثل لذلك الخاص بالمخاض الطبيعي. في السيدات عندما يحين موعد الولادة أو بالقرب منه، يُمكِن تحقيق ذلك غالبًا بتسريب أقل من 10 ميللي وحدة دولية/ دقيقة (= 1 مللي لتر/ دقيقة، أو 20 قطرة/ دقيقة). أقصى مُعدَّل تسريب مُوصى به هو 20 ميللي وحدة دولية/ دقيقة (= 2 مللي لتر/ دقيقة، أو 40 قطرة/ دقيقة). في حالات استثنائية حيثما يستلزم الأمر تسريب جرعات أكبر، مثل: حدوث وفاة للجنين داخل الرحم أو تحريض المخاض في مرحلة مبكرة من الحَمْل حينما يكون الرحم أقل حساسية لأوكسيتوسين، يُنصَح باستخدام محلول سينتوسينون أكثر تركيزًا، على سبيل المثال 2 × 5 وحدات دولية في 500 مللي لتر (= 20 ميللي وحدة دولية/ مللي لتر).
عند استخدام مضخة تسريب متغيرة السرعات بدلًا من التَّسريب بالتَّنقيط، فيجب حساب التركيز المحلول المناسب لنطاق الجرعة الموصى به وفقًا لمواصفات المضخة.
يجب مراقبة مُعدَّل تكرار وقوة ومدة التقلصات وكذلك مُعدَّل ضربات القلب بعناية على مدار فترة التسريب. بمجرد تحقيق مستوى كافٍ من النشاط الرحمي، يُمكِن خفض مُعدَّل التسريب. في حال فرط نشاط الرحم و/أو مع ظهور أول علامة من علامات الضائقة الجنينية، فيجب وقف التَّسريب فورًا.
إذا لم يتم التأكُّد من وجود تقلُّصات عادية بعد تسريب كمية إجمالية قدرها 5 وحدات دولية في السيدات عند موعد الولادة أو بالقرب منه، يُنصَح بإيقاف محاولة تحريض المخاض، قد يتم تكرار المحاولة في اليوم التَّالي، ومرة أخرى بمُعدَّل تسريب أوَّلي قدره 1 إلى 2 ميللي وحدة دولية/ دقيقة.
الإجهاض غير المكتمل أو الحتمي أو المنسي (الفائت).
5 وحدات دولية في هيئة تسريب وريدي لمدة 5 دقائق، أو 5 إلى 10 وحدات دولية عن طريق الحقن داخل العضل، متبوع بتسريب وريدي بمعدَّل 20 إلى 40 ميللي وحدة دولية/ دقيقة إذا لزم الأمر.

2. تسريب قصير الأمد للاستخدام بعد الولادة (لإعداد التسريب قصير الأمد، انظر: ''*تعليمات للاستخدام والمناولة*'').
الولادة القيصرية
5 وحدات دولية في هيئة تسريب وريدي بعد ولادة الطفل مباشرةً.

الوقاية من نزيف الرحم التالي للولادة
الجرعة المعتادة هي 5 وحدات دولية في هيئة تسريب وريدي لمدة 5 دقائق بعد إخْراج المشيمة. بدلًا من ذلك، يُمكِن إعطاء 5 إلى 10 وحدات دولية عن طريق الحقن داخل العضل. في السيدات اللاتي تم إعطاؤهن سينتوسينون؛ لتحريض أو زيادة المخاض، يجب استمرار التسريب أثناء المرحلة الثالثة من المخاض ولبضع ساعات بعد ذلك بمُعدَّل مرتفع (20 إلى 40 ميللي وحدة دولية/ دقيقة).

علاج نزيف الرحم بعد الولادة
5 وحدات دولية في هيئة تسريب وريدي لمدة 5 دقائق، أو 5 إلى 10 وحدات دولية عن طريق الحقن داخل العضل، وفي الحالات الشديدة يكون ذلك متبوعًا بتسريب وريدي بمعدَّل 5 إلى 20 وحدة دولية/ دقيقة
من أوكسيتوسين في 500 مللي لتر من محلول الإليكتروليتات، بالمُعدَّل اللازم؛ للسيطرة على فشل الانقباض الرحمي.
ملاحظة: تسريب أوكسيتوسين غير المُتعمد المجاور للوريد ليس ضارًا.
بخاخ للأنف
بخة واحدة من البخاخ (0.1 مللي لتر محلول بخاخ للأنف يحتوي على 4 وحدات دولية أوكسيتوسين) في إحدى فتحتي الأنف قبل 5 دقائق من وضع الطفل على الثدي أو الرضاعة.
توصيات خاصَّة بالجرعة
المرضى من الأطفال: تمت دراسة سينتوسينون في السيدات بعُمْر 18 عامًا فأكثر. لا يوجد دواعي استعمال في الأطفال قبل البلوغ. لا يُمكِن إعطاء توصيات خاصَّة بالجرعات للاستخدام في حالات الحَمْل في المراهقين بعُمْر < 18 عامًا بسبب عدم وجود بيانات محددة.
المرضى المسنون من الإناث: لا يوجد دواعي استعمال في السيدات بعد انقطاع الطمث.
قصور وظائف الكُلى: لم يتم إجراء دراسات على مرضى قصور وظائف الكلى. بسبب إفراز الكُلى لأوكسيتوسين وخصائصه المُضادة لإدرار البول، يُتوقَّع أن يحدث تراكم في المرضى المُصابين بقصور في وظائف الكُلى. ينبغي استخدام عقار سينتوسينون بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.
قصور وظائف الكبد: لم يتم إجراء دراسات على مرضى قصور وظائف الكبد. لذا لا يُمكِن إعطاء توصيات بشأن الجرعات.
تعليمات الاستعمال: انظر قسم: ''*تعليمات للاستعمال والمناولة*'' تحت قسم: ''معلومات أخرى''.

موانع الاستعمال

التقلُّصات مفرطة التوتر بالرحم؛ الضائقة الجنينية (ما لم تكن الولادة وشيكة).
تسمم الدَّم الشديد، العوامل المؤهبة لانصمام السائل السلوي (وفاة الجنين داخل الرحم، انفصال المشيمة المبكر).
يجب تجنُّب استخدامه في جميع الحالات التي توجد بها أسباب متعلقة بالجنين أو الأم تحتم تفادي الولادة التلقائية و/أو الحالات التي تُحظَر فيها الولادة المهبلية، على سبيل المثال: عدم تناسب رأس الجنين مع حوض الأم الملحوظ، سوء وضعية الجنين، المشيمة المنزاحة، الأوعية المتقدمة (على الجَنين عند ولادته)، الانفصال المشيمي المبكر، تشابك الحبل السري أو هبوطه عن موضعه السوي، الانتفاخ الزائد أو انخفاض مقاومة الرحم (مما يُؤدي إلى خطورة حدوث انفجار) كما هو الحال في الحَمْل المتعدد، استسقاء سلوي، الحمل المتكرر الذي يشتمل على أكثر من أربع ولادات سابقة، الحمل المتكرر في السيدات الأكبر سنًّا، أو في وجود ندبات بالرحم ناتجة عن جراحة كبرى، بما في ذلك الولادة القيصرية التقليدية.
يجب عدم إعطاء سينتوسينون خلال 6 ساعات بعد إعطاء البروستاجلاندينات المهبلية (انظر: ''التداخلات الدَّوائية'').

فرط الحساسية تجاه المادة الفعالة أو لأيٍّ من السواغات (المواد غير الفعالة) المشار إليها بالقسم ''التركيب''.
يجب عدم تسريب سينتوسينون على مدار فترات زمنية طويلة في المريضات اللاتي يُعانين من عطالة رحمية مقاومة لأوكسيتوسين، تسمم الحَمْل الشديد أو اضطرابات القلب والأوعية الدَّموية الشديدة.
يُحظَر استخدام سينتوسينون بخاخ للاستخدام عن طريق الأنف أثناء الحَمْل والمخاض.

تحذيرات واحتياطات

يجب إعطاء أوكسيتوسين فقط في المستشفى وبإشراف أطباء مؤهلين.
يجب تجنُّب الحَقْن الوريدي الفوري؛ إذ قد يؤدي إلى انخفاض ضغط الدَّم الحاد قصير الأمد المصحوب باحمرار الجلد وتسارع ضربات القَلْب الانعكاسي، فضلًا عن إطالة فترة QT.
الحَقْن الوريدي السريع لعقار سينتوسينون بجرعات متعددة الوحدات الدولية قد يُزيد من خطورة الإصابة باضطرابات النظم القلبي والسكتة القلبية. أظهرت دراسة أن الحَقْن الوريدي السريع لعقار لأوكسيتوسين بجرعات متعددة الوحدات الدولية قد يُؤدي إلى إطالة عابرة في فترة QT غير مصحوبة بأعراض. من غير المعروف ما إذا كانت الحالات التي تمت ملاحظتها من إطالة فترة QT كانت ناجمة عن العلاج بأوكسيتوسين أم بالمُنتَجات الدَّوائية التي تم تناوُلها بالتَّزامن. لا توجد بيانات متاحة بشأن وجود آلية فِيزْيُولُوجِية مَرَضِيَّة محتملة.
يجب استخدام سينتوسينون بحذر خاص في المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من أمراض القلب والأوعية الدَّموية (مثل: اعتلال عضلة القلب التضخمي، أمراض صمامات القلب، أمراض القلب التاجية أو تشنُّج الشريان التاجي)؛ لتجنُّب حدوث تغيُّرات كبيرة في ضغط الدَّم ومُعدَّل ضربات القلب.
يجب استخدام سينتوسينون بحذر خاص في المرضى المعروف إصابتهم بمتلازمة إطالة فترة QT أو لديهم عوامل خطورة أخرى لإطالة فترة QT، بما في ذلك تناوُل علاج مُصاحب بمُنتَجات دوائية ذات خطورة معروفة لإطالة فترة QT (انظر: ''التداخلات الدَّوائية'').
عندما يُعطى سينتوسينون لتحريض أو زيادة المخاض، فيجب أخذ ما يلي في الاعتبار:
- يجب محاولة تحريض الولادة بأوكسيتوسين فقط عندما يُشار إلى ذلك بشدة لأسباب طبية، وليس لأسباب تتعلق بالرَّاحة.
- يجب إعطاء سينتوسينون فقط في هيئة تسريب وريدي مستمر، وليس تحت الجلد أو بالحقن داخل العضل أو الحَقْن الفوري في الوريد على الإطلاق.
- يُؤدي إعطاء أوكسيتوسين بجرعات زائدة إلى فرط تحفيز الرَّحِم، وهو الأمر الذي قد يُؤدي إلى ضائقة جنينية واختناق ووفاة الجنين داخل الرَّحِم، أو فرط توتر الرَّحِم، والتقلُّصات التَكَزُّزِيّة وتمزُّق الرَّحِم. تُعَد المراقبة الدقيقة لضربات قلب الجنين ومُعدَّل تكرار وقوة ومدة الانقباضات الرحمية أمرًا ضروريًّا حتى يُمكِن ضبط مُعدَّل التسريب لكل حالة على حدة.
- يجب توخي حذر خاص عند وجود اشتباه في عدم تناسب رأس الجنين مع حوض الأم، العَطالَة الرَّحِمِيَّة الثانوية، ارتفاع ضغط الدَّم البسيط إلى المتوسط، اضطرابات القلب أو الولادة القيصرية السابقة في الجزء السفلي من الرحم، وفي المرضى الذين تزيد أعمارهم على 35 عامًا.
- في حالات نادرة، يُزيد التحريض الدَّوائي للمخاض باستخدام الأدوية المحفزة لانقباضات الرَّحِم (بما في ذلك أوكسيتوسين) خطورة حدوث التجلُّط المُنْتَشِرُ داخِلَ الأَوعِيَة الدَّموية التالي للولادة. يرتبط التحريض الدَّوائي نفسه، وليس دواء مُعيَّنًا، بهذه الخطورة، والتي ترتفع بشكل خاص إذا كانت السيدة الحامل لديها عوامل خطورة إضافية لحدوث التجلُّط المنتشر داخِل الأَوعِيَة الدَّموية، على سبيل المثال: السن > 35 عامًا، المُضاعفات أثناء الحَمْل، أو عُمر الحَمْل > 40 أسبوعًا. في تلك السيدات، يجب استخدام أوكسيتوسين والمُنتَجات الدَّوائية الأخرى المماثلة بحذر، ويجب انتباه الطبيب لحدوث أي علامات تُشير إلى حدوث التجلّط المنتشر داخِل الأوعِيَة الدَّموية.
- في حالاتِ وفاة الجنين داخل الرَّحِم، و/أو في وجود سائل سلوي مُلوَّث بعقي الجنين، يجب تجنُّب المخاض المضطرب بسبب خطورة حدوث انصمام السائل السلوي.

يكون توخي الحذر مطلوبًا عند الإعطاء المتزامن لعقار سالبروستون و/أو ميثيل ارجومترين لعلاج نزيف ما بعد الولادة الناتج عن فشل الانقباض الرَّحمي (انظر: ''التَّداخلات الدَّوائية'').
اختلال توازن المياه-الإليكتروليتات
نظرًا إلى أن أوكسيتوسين له نشاط طفيف مُضاد لإدرار البول، فقد يُؤدي التسريب الوريدي لفترة طويلة بجرعات مرتفعة
بالاقتران مع كميات زائدة من السوائل (على سبيل المثال: في علاج الإجهاض الحتمي أو المنسي، أو في علاج نزيف ما بعد الولادة) إلى التسمم بالماء المصحوب بنَقْص صوديوم الدَّم (في كل من الأم وحديث الولادة).
قد يُؤدي الجمع بين تأثير أوكسيتوسين المُدر للبول وتسريب السوائل عن طريق الوريد إلى فرط حجم الدَّم وشكل ديناميكي دموي من الوذمة الرئوية الحادة دون حدوث نَقْص بصوديوم الدَّم.
لتجنُّب هذه المضاعفات النادرة، يجب أخذ الاحتياطات التَّالية وقتما يتم إعطاء جرعات مرتفعة من أوكسيتوسين على مدى فترات طويلة:
يجب استخدام محلول إليكتروليتات للتسريب (ليس محلول جلوكوز!)، ويجب الإبقاء على كمية السوائل المُسرَّبة منخفضة قدر الإمكان (عن طريق تسريب أوكسيتوسين بتركيز أكبر)، ويجب تقييد تناوُل السوائل عن طريق الفم، ويجب مراقبة توازن السوائل، ويجب قياس الإليكتروليتات في المصل إذا تم الاشتباه في حدوث تغيُّر في مستويات الإليكتروليتات.
في المرضى المُصابين بقصور شديد في وظائف الكبد أو الكُلى، هناك مخاطر متزايدة لاحتباس السوائل أو تراكُم أوكسيتوسين. لذا يجب توخي حذر خاص عند علاج هذه الشريحة من المرضى.
يجب عدم إعطاء سينتوسينون عن طريق الحَقْن وبخاخ الأنف بالتَّزامن.

التَّداخلات الدَّوائية

لم تتم دراسة التَّداخلات المتعلقة بالحركيات الدَّوائية مع أوكسيتوسين. تم الإبلاغ عن التَّداخلات المتعلقة بالديناميكيات الدَّوائية فيما يتصل بتسريب وحَقْن سينتوسينون.

تأثير المنتجات الدَّوائية الأخرى على الحركيات الدوائية لأوكسيتوسين
التخدير عن طريق الاستنشاق: أدوية التَّخدير عن طريق الاستنشاق (على سبيل المثال: سِكْلُوبرُوبان، هالُوثان، سِيفُوفلُوران، ديسفلوران) لها تأثير مُرخٍ للرَّحِم وبالتَّالي قد تؤدي إلى الحد من تأثير أوكسيتوسين المحفز لانقباضات الرحم.
المُنتَجات الدَّوائية التي تطيل فترة QT: إعطاء أوكسيتوسين بالتَّزامن مع المُنتَجات الدَّوائية التي تُعرَف بإمكانيتها على إطالة فترة QT يُزيد من خطر حدوث إطالة بفترة QT (انظر: ''تحذيرات واحتياطات'').

التداخلات الدَّوائية المتبادلةالبروستاجلاندينات ونظائرها:
تقوم البروستاجلاندينات ونظائرها بتيسير انقباض عضلات الرَّحِم، ويُمكِنها بالتَّالي تعزيز فعَّالية أوكسيتوسين في الرَّحِم والعكس صحيح. لذا يُمكِن استخدام سينتوسينون فقط بعد فاصل زمني 6 ساعات على الأقل بعد تناوُل البروستاجلاندينات (انظر: ''موانع الاستعمال'').
مواد أخرى محفزة للتوتر الرَّحمي: أثناء علاج نزيف ما بعد الولادة الناتج عن فشل الانقباض الرَّحمي تم الإبلاغ عن تسارع/ رجفان بطيني أدى أحيانًا إلى الوفاة، واحتشاء عضلة القلب/ سكتة قلبية مرتبطًا بإعطاء سالبروستون و/أو أوكسيتوسين و/أو ميثيل ميثيل إرجومترين.
تأثير أوكسيتوسين على الحركيات الدَّوائية للمُنتَجات الدَّوائية الأخرى
التخدير الناحي/المحيطي:
عند إعطائه أثناء التخدير النصفي أو بعده، قد يُعَزز أوكسيتوسين من التأثير الرافع للضغط لقابضات الأوعية الدَّموية المحاكية للودي السمبثاوي. لا توجد بيانات كافية بشأن التداخلات الدَّوائية المُحتمَلة بين سينتوسينون ومحاكيات الودي السمبثاوي في التخدير فوق الجافية أو التخدير النصفي.
قابضات الأوعية الدَّموية/ محاكيات الودي السمبثاوي:
قد يُعَزز أوكسيتوسين من تأثير قابضات الأوعية الدَّموية ومحاكيات الودي السمبثاوي الرافع للضغط. ينطبق ذلك أيضًا على قابضات الأوعية الدَّموية الموجودة في العقاقير التي تُستَخدَم للتخدير الموضعي.

الأدوية الخافضة لضغط الدَّم: قد يُعزز أوكسيتوسين من تأثيرات العقاقير المُضادة لارتفاع ضغط الدّم. لذا يجب بشكل خاص مراقبة المرضى الذين يخضعون للعلاج المُتزامِن بهذه العقاقير بعناية.

الحمل والرضاعة الطبيعية

لا يوجد دواعي استعمال لأوكسيتوسين في الحَمْل، باستثناء تحريض أو زيادة المخاض الذي يُنصَح به من الناحية الطبية، والاستخدام في حالات الإجهاض التلقائي أو الإجهاض لدواعٍ طبية.
هناك أدلة واضحة على وجود مخاطر على الجنين في البشر، بما في ذلك بطء ضربات القلب، اضطرابات النظم القلبي، الجهاز العصبي المركزي و/ أو تلف المخ ووفاة الجنين داخل الرحم.
لم تُجر دراسات على الإنجاب في الحيوانات التي تم إعطاؤها أوكسيتوسين.
يُحظَر استخدام سينتوسينون بخاخ للأنف أثناء الحَمْل والمخاض.
تُفرَز كميات ضئيلة من أوكسيتوسين في لبن الأم، لا يُتوقَّع حدوث آثار عكسية في الرُّضَّع.

التَّأثير في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

لم يتم إجراء أية دراسات ذات صلة. قد يحفز سينتوسينون بدء المخاض. نظرًا إلى أنه يجب على السيدات اللاتي يُعانين من الانقباضات الرَّحِميَّة عدم ممارسة القيادة أو استخدام الآلات، يجب توخي الحذر بشكل مناسب بعد استخدام سينتوسينون. قد تكون أيضًا القدرة على القيادة واستخدام الآلات محدودة بسبب الآثار العكسية المُحتَمَلة لأوكسيتوسين، مثل: حدوث تغيُّرات في مُعدَّل ضربات القلب وضغط الدَّم.

الآثار الجانبية

مُوضَّح في قسم: ''تحذيرات واحتياطات'' الآثار الجانبية الخطيرة لأوكسيتوسين (يُرجى الرجوع إليه).
في حالات تحفيز وزيادة المخاض، يُؤدي التسريب الوريدي لجرعات زائدة إلى فرط تحفيز الرَّحِم، وهو الأمر الذي قد يُؤدي إلى ضائقة جنينية، وفي الحالات القصوى، إلى اختناقه ووفاته داخل الرَّحِم، أو فرط توتر الرحم، والتقلُّصات التَكَزُّزِيّة وتمزُّق الرَّحِم.
بصرف النظر عن طريقة التَّناوُل، تم الإبلاغ عن الآثار الجانبية التَّالية في الأمهات:

معدّلات التكرار:
شائعة جدًّا (≤1/10)، وشائعة (≤1/100 إلى <1/10)، وغير شائعة (≤1/1,000 إلى <1/100)، ونادرة (≤1/10,000 إلى <1/1,000)، ونادرة جدًّا (<1/10,000) وغير معروفة (تعتمد بشكل أساسي على التقارير التلقائية بمرحلة ما بعد التَّسويق، ولا يمكن تقدير معدّل التكرار بشكل دقيق).
اضطرابات الدَّم والجهاز الليمفاوي
غير معروفة: التجلّط المنتشر داخِل الأَوعِيَة الدَّموية.

اضطرابات الجهاز المناعي
نادرة: تفاعلات تأقية/ تأقانية (مصحوبة بضيق التَّنفس، انخفاض ضغط الدَّم)، صدمة تأقية/ تأقانية.
يجب إيقاف الاستخدام فورًا إذا حدثت هذه التفاعلات.
غير معروفة: وذمة وعائية (لُوحظت حتى الآن فقط عند الاستخدام عن طريق الحَقْن)
بخاخ للأنف: التهاب الجلد التحسسي.
اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية
غير معروفة: التسمم بالماء، نَقْص الصوديوم بالدَّم لدى الأمهات.
اضطرابات الجهاز العصبي
شائعة: صداع.
اضطرابات القلب
شائعة: تسارع، بطء ضربات القَلْب
غير شائعة: اضطرابات النظم القلبي (انظر: ''تحذيرات واحتياطات'' و''التداخلات الدَّوائية'').
غير معروفة: إقْفار عضلة القلب، إطالة فترة Qtc.

اضطرابات الأوعية الدَّموية
نادرة جدًّا: ارتفاع ضغط الدَّم.
غير معروفة: انخفاض ضغط الدَّم.
اضطرابات الجهاز التَّنفسي والصدر والمنصفي
غير معروفة: شعور غير مريح بالأنف، وذمة رِئَوِيَّة حادة.
اضطرابات الجهاز الهضمي
شائعة: غثيان، قيء.
اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد
نادرة: طفح جلدي.
اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي
غير شائعة: بخاخ للأنف: انقباضات غير طبيعية في الرَّحِم.
غير معروفة: فرط توتر الرحم، تقلُّصات تَكَزُّزِيّة، تمزُّق الرَّحِم.

اضطرابات عامة والحالات المتعلقة بموضع التَّناول: غير معروفة هبات ساخنة.
الآثار الجانبية في الأجنة/ حديثي الولادة
اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية
غير معروفة: انخفاض مستوى الصوديوم بالدَّم في حديثي الولادة.
اضطرابات القلب
غير معروفة: ضائقة جنينية، اختناق (ربما مع نتائج مُميتة).

الجرعة الزَّائدة

تتوافق الأعراض والعواقب التي تترتب على الجرعة الزَّائدة مع الآثار الجانبية المُوضَّحة أعلاه. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن حالات انفصال المشيمة المبكر و/ أو انصمام السائل السلوي.
العلاج: عندما تحدث علامات أو أعراض الجرعة الزَّائدة أثناء التسريب الوريدي لسينتوسينون، فيجب إيقاف التسريب فورًا. يكون علاج الجرعة الزَّائدة مصحوبًا بأعراض، لا يوجد ترياق مُحَدد. يُوصى بإعطاء الأكسجين للأمهات. في حالة التسمم بالماء، من المُهم الحد من تناوُل السوائل، وتعزيز إدرار البول وتصحيح أي اختلالات بالإليكتروليتات. يجب أيضًا مراقبة المرضى تحسبًا لإمكانية حدوث تشنُّجات.

الخصائص/ المفعول

كود *التصنيف التشريحي العلاجي الكيميائي (ATC):* H01BB02

آلية العمل
يُعَد أوكسيتوسين الموجود في سينتوسينون مخلَّقًا تُساعِيّ البِبْتيد مماثلًا لهرمون الغدة النخامية الخلفية. يُفرَز أوكسيتوسين بشكل رئيسي قرب نهاية الحَمْل وبعد الولادة، ويُحفَّز إفرازه من خلال الرضاعة.

نظرًا إلى أن عدد مستقبلات أوكسيتوسين في الرَّحِم يزيد أثناء الحَمْل، يُحفِّز أوكسيتوسين العضلات الملساء للرحم لا سيِّما قرب نهاية الحَمْل، وأثناء المخاض وبعد الولادة مباشرةً.

عند إعطائه في هيئة تسريب وريدي أثناء المَخاض، يثير أوكسيتوسين التقلُّصات النَّظْمِيّة في الجزء العلوي من الرَّحِم، والتي تكون مماثلة في مُعدَّل التكرار والقوة والمُدة لتلك التي تمت ملاحظتها أثناء المخاض التلقائي.

لأوكسيتوسين بداية سريعة للمفعول، مع فترة كُمون أقل من دقيقة واحدة بعد الحَقْن الوريدي وبعد 2 إلى 4 دقائق من التَّناول في العَضَل.

مدة التأثير هي 30 إلى 60 دقيقة بعد الحَقْن في العَضَل، قد تكون المدة أقصر بعد التَّناول عن طريق الوريد.

عندما يُعطى سينتوسينون عن طريق التَّسريب الوريدي بجرعات ملائمة لتحريض أو زيادة المخاض، تبدأ استجابة الرَّحِم تدريجيًّا وتصل عادةً إلى حالة الاستقرار التي يُمكِن تحقيقها بمعدَّل التسريب المُعطى خلال 20 إلى 40 دقيقة. مستويات أوكسيتوسين الناتجة في البلازما مماثلة لتلك التي تُقاس في المرحلة الأولى من المخاض التلقائي.

عند إيقاف التسريب، أو بعد حدوث انخفاض كبير في مُعدَّل التسريب، على سبيل المثال: في حالة فرط التحفيز، ينخفض نشاط الرَّحِم سريعًا. قد يستمر بمستوى أدنى بشكل كافٍ. لُوحِظ إزالَة التَّحَسُّس الخاص بمستقبلات أوكسيتوسين مع التعرُّض المُطوَّل *داخل المُخْتَبَر*.

بالإضافة إلى تأثيره على الرَّحِم، يسهِّل أوكسيتوسين إفراز اللبن ويُساعِد في الرضاعة الطبيعيَّة عن طريق تقليص الخلايا العَضَلِية الظهارية المحيطة بالحويصلات الهوائية الثديية. ومع ذلك، فهو ليس له أي مفعول مُكوِّن للّبن.
لا يحتوي أوكسيتوسين المُخلَّق على فازوبريسين، ولكنه لا يزال يمتلك نشاطًا جوهريًّا مضادًّا لإدرار البول مماثلًا لفازوبريسين.
يُحرِّض أوكسيتوسين أيضًا الارتخاء العابر للعضلات الملساء بالأوعية الدموية. بشكل خاص عند حَقْن جرعات مرتفعة بسرعة عن طريق الوريد، يُمكِن أن يُسبب ذلك انخفاض ضغط الدَّم واحمرار الجلد وتسارع ضربات القَلْب الانعكاسي (انظر: ''تحذيرات واحتياطات'').

الحركيات الدَّوائية

الامتصاص
بعد الحَقْن في العَضَل، يتم امتصاص أوكسيتوسين بسرعة من النسيج العضلي. بلغت مستويات أوكسيتوسين في البلازما لدى السيدات الحوامل عند اكتمال الحمل 2 إلى 5 ميللي وحدة دولية/ مللي لتر بعد التسريب الوريدي لأوكسيتوسين بمعدل 4 ميللي وحدة دولية/ دقيقة .
يتم امتصاص أوكسيتوسين (بخاخ للأنف) جيدًا بسرعة وبشكل كافٍ من الغشاء المخاطي للأنف.

التوزيع
بلغ حجم التوزيع داخل الجسم في حالة الاستقرار وفقًا لما تم تحديده في 6 رجال أصحاء بعد الحَقْن الوريدي 12.2 لتر (5.8 إلى 20.7 لتر) أو 0.17 لتر/ كجم.

ارتباط أوكسيتوسين ببروتين البلازما لا يكاد يُذكَر. يعبر أوكسيتوسين الحاجز المشيمي في كلا الاتجاهين. يُمكِن العثور عليه بكميات ضئيلة في لبن الأم.

الاستقلاب
أوكسيتوسيناز هو أمينوببتداز جليكُوبرُوتين يُنتَج أثناء الحَمْل ويظهر في البلازما. يُفرَز أوكسيتوسيناز من قِبَل كل من الأم والجنين. أوكسيتوسيناز هو الإنزيم الأساسي المسؤول عن استقلاب أوكسيتوسين، والذي يحدث بشكل أساسي في الكبد والكُلى. يبلغ مُعدَّل التصفية الاستقلابية نحو 20 مللي لتر/ كجم/ دقيقة في السيدات الحوامل.

الإزالة
يتراوح العمر النصفي لأوكسيتوسين في البلازما بين 3 و20 دقيقة. يتم التخلُّص من أوكسيتوسين بشكل رئيسي في شكل مُستقلبات في البول، ويتم التَّخلص من أقل من 1٪ دون تغيير.

الحركيات الدَّوائية في مجموعات خاصة من المرضى
قصور وظائف الكُلى
لم تتم دراسة الحركيات الدَّوائية لأوكسيتوسين في المرضى الذين يُعانون من قصور وظائف الكُلى. مع ذلك، من المعروف أن أوكسيتوسين يتم التَّخلص منه عن طريق الكُلى. نظرًا لخصائص أوكسيتوسين المُضادة لإدرار البول، قد يحدث تراكُم لأوكسيتوسين، وقد يتم تعزيز مفعوله أو إطالته وفقًا لذلك.

قصور وظائف الكبد
لم تتم دراسة الحركيات الدَّوائية لأوكسيتوسين في المرضى الذين يُعانون من قصور في وظائف الكبد. مع ذلك، نظرًا إلى أن الإنزيم المسؤول عن الاستقلاب موجود في كل مكان (بما في ذلك النشاط ذو الصلة في المشيمة)، لا يُتوقَّع حدوث تأثير ملحوظ على الحركيات الدَّوائية لأوكسيتوسين في حالات القصور الكبدي الخفيف والمتوسط. لحالات القصور الكبدي الشديد (انظر: ''تحذيرات واحتياطات'').

بيانات المرحلة قبل السريرية

لم تكشف بيانات المرحلة قبل السريرية لأوكسيتوسين عن أي مخاطر خاصَّة على البشر استنادًا إلى الدراسات التقليدية على السمية الحادة من جرعة واحدة والسمية الوراثية والطفرات الجينية.

الطفرات الجينية والإصابة بالسرطان
تم إجراء دراسة *داخل المُخْتَبَر*؛ لتحديد السمية الجينية والطفرات لأوكسيتوسين. وكانت نتائج الاختبارات سلبية للتشوهات الكروموسومية وتبادل شِقَّي الصِّبْغِيِّ المُتَآخِيين في مزارع الخلايا الليمفاوية الطرفية لدى البشر. لم يُلاحَظ حدوث تغييرات ملحوظة في مؤشر التَّفَتُّل. لم يكن لأوكسيتوسين خصائص سمية جينية. لم يتم تحديد احتمالية حدوث سمية جينية لأوكسيتوسين *في الجسم الحي*.
لا توجد دراسات سرطنة متاحة.

السمية التَّناسلية
أدَّى علاج الجرذان بأوكسيتوسين في الحَمْل المبكر بجرعات تتجاوز الجرعة القصوى المُوصى بها للبشر إلى فقدان الأجنة في إحدى الدراسات.

لا توجد دراسات مُتاحة خاصة بالإمساخ أو الخصوبة مع أوكسيتوسين.

معلومات أخرى

عمر التَّخزين
لا يُستخدم بعد انتهاء تاريخ الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.
بخاخ للأنف: بعد الفتح، يجب عدم استخدام الزجاجة لمدة أطول من شهر واحد. لذا يُوصى بكتابة تاريخ الفتح على مُلصَق الزجاجة.

احتياطات خاصة للتَّخزين
يُحفظ بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال.
مادة مُركَّزة لإعداد محلول للتَّسريب/ محلول للحَقْن: يحفظ في الثلاجة (عند 2—8 درجة مئوية).
بخاخ للأنف: يحفظ في الثلاجة (عند 2—8 درجة مئوية).
بعد الفتح، يجب حفظ الزجاجة في درجة حرارة الغرفة (15 إلى 25 درجة مئوية).

إرشادات الاستخدام والمناولة
بخاخ للأنف: يُفضَّل أن يستخدم المريض بخاخ الأنف عندما يكون جالسًا.
يجب إزالة الغطاء القابل للنزع. قبل استخدام البخاخ لأول مرة، يجب إعداد المضخة عن طريق الضغط على المُشَغِّل نحو ثلاث مرات حتى يتم إطلاق محلول البخاخ. يجب إدخال الفوهة في إحدى فتحتي الأنف مع حمل الزجاجة بشكل مستقيم، والضغط على المُشَغِّل أثناء الاستنشاق برفق من خلال الأنف.

إعداد التسريب المستمر
للتسريب المستمر، خفف 5 وحدات دولية من سينتوسينون بمقدار 500 مللي لتر من محلول الإليكتروليتات الفسيولوجي (مثل 0.9٪ محلول ملحي). يحتوي المحلول على 10 ميللي وحدة دولية/ مللي لتر. بالنسبة للمرضى الذين لا يُمكِن استخدام المحلول الملحي في حالاتهم، يُمكِن استخدام 5٪ من محلول الجلوكوز بدلًا منه (تحذيرات واحتياطات''). لضمان اختلاط محلول التَّسريب، يجب قلب الزجاجة أو الكيس عدة مرات قبل الاستخدام.

إعداد التسريب قصير الأمد
للتسريب قصير الأمد، خفف 5 وحدات دولية من سينتوسينون بمقدار 50 مللي لتر (حتى 100 مللي لتر بحد أقصى) من محلول الإليكتروليتات الفسيولوجي (مثل: 9.0٪ محلول ملحي). يحتوي المحلول على 100 (أو 50) ميللي وحدة دولية/ مللي لتر. بالنسبة للمرضى الذين لا يُمكِن استخدام المحلول الملحي في حالاتهم، يُمكِن استخدام 5٪ من محلول الجلوكوز بدلًا منه (انظر ''تحذيرات واحتياطات''). لضمان اختلاط محلول التَّسريب، يجب قلب الزجاجة أو الكيس عدة مرات قبل الاستخدام.

أحجام العبوة

تكون أحجام العبوات محددة بحسب الدولة.

جهة التَّصنيع

انظر العبوة المطوية.

تمت آخر مراجعة للمعلومات في

مايو 2018

® = علامة تجارية مسجلة
بي جي بيمنتجات ذات المسؤولية المحدودة
نيهوفستراس 23
بار،سويسرا 6341

هذا منتج دوائي

- الدَّواء منتج يُؤثر على صحتك وتناوله على نحو مخالف للتعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع الوصفة الطبية بدقة وطريقة الاستخدام وتعليمات الصيدلي الذي باعك الدَّواء.
- الطبيب والصيدلي هما خبيران في الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
- لا توقف من تلقاء نفسك فترة العلاج التي تم وصفها لك.
- لا تكرر نفس الوصفة الطبية دون استشارة طبيبك.

تُحفَظ جميع الأدوية بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

Mylan

2215916

2215916

NOVARTIS

SGS The Maltings
Brewery House,
The Maltings,
Silvester Street
Kingston-Upon-Hull
HU1 3HA
Tel: +44 (0) 1482 973000

Live Text:	[X] Yes / [ ] No / [ ] Both	Production Site:	Stein
WO:	1751001	ACC:	Monk, Danielle
Comp. Description:	Leaflet SYNTOCINON LIAM R02 (MYLAN)	Printing Colours:	Black
Comp. Number New:	2215916 R02		
Comp. Number Old:	N/A		
Format/Dimension:	884 x 148 mm		
Tech. Drawing No.:	802.4.9135/06	Technical Colours:	Cutting Dimensions
Minimum Font Size:	6.8pt		
Font Type:	News Gothic, Times New Roman		
Proof Number:	1 10/10/2018 Ryan Wardell		
Braille:			

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

5514646_1

Syntocinon® concentrate for solution for infusion / solution for injection
Syntocinon® nasal spray

Composition

Active substance: Oxytocin

Excipients:

Concentrate for solution for infusion / solution for injection: Sodium acetate trihydrate, acetic acid glacial, chlorobutanol, ethanol 94% w/w, water for injections.

Nasal spray: E 216, E 218 and chlorobutanol hemihydrate as preservatives, excipients to 1 ml.

Information might differ in some countries.

Pharmaceutical form and quantity of active substance per unit

Concentrate for solution for infusion / solution for injection: 1 ml contains 5 IU oxytocin.

Concentrate for solution for infusion / solution for injection: 1 ml contains 10 IU oxytocin.

Nasal spray: 1 ml contains 40 IU oxytocin.

Indications / Potential uses

Concentrate for solution for infusion / solution for injection (parenteral administration)

Antepartum:

Induction of labour for medical reasons (e.g. postmaturity, premature rupture of the membranes, pre-eclampsia).

Augmentation of labour in selected cases of uterine inertia.

Syntocinon may also be indicated in the early stages of pregnancy as an adjunctive therapy for the management of incomplete, inevitable or missed abortion.

Postpartum:

Caesarean section but not until after delivery of the child.

Prevention and treatment of postpartum uterine atony and haemorrhage.

Nasal spray

Stimulation of milk ejection and prevention of mastitis.

Dosage / Administration

Concentrate for solution for infusion / solution for injection (parenteral administration)

Depending on the indication, Syntocinon may be administered by the intravenous (i.v. – as an infusion or short infusion) or intramuscular (i.m.) route.

1. Continuous infusion for induction or augmentation of labour

Syntocinon is administered as an intravenous (i.v.) drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump. For preparation of the continuous infusion, see *Instructions for use and handling*.

Close monitoring of the infusion rate is essential. The initial rate should be 1 to 2 mIU/minute (= 0.1 to 0.2 ml/minute, or 2 to 4 drops/minute). It may be increased gradually – under close monitoring of fetal heart rate and the frequency and duration of contractions – at intervals of no less than 20 minutes and increments of no more than 1 to 2 mIU/minute until a contraction pattern similar to that of spontaneous labour is achieved. In women at or near term, this can often be achieved with an infusion of less than 10 mIU/minute (= 1 ml/minute, or 20 drops/minute). The maximum recommended infusion rate is 20 mIU/minute (= 2 ml/minute, or 40 drops/minute). In exceptional cases where higher infused doses are required, such as intrauterine fetal death or induction of labour at an earlier stage of pregnancy when the uterus is less sensitive to oxytocin, it is advisable to use a more concentrated Syntocinon solution, e.g. 2×5 IU in 500 ml (= 20 mIU/ml).

When using a variable-speed infusion pump instead of drip infusion, the appropriate concentration of the solution for the recommended dosage range must be calculated according to the specifications of the pump.

The frequency, strength and duration of contractions and also the fetal heart rate must be carefully monitored throughout the infusion. Once an adequate level of uterine activity is attained, the infusion rate can be reduced. In the event of uterine hyperactivity and/or at the first sign of fetal distress, the infusion must be discontinued immediately.

If, in women who are at or near term, regular contractions are not established after the infusion of a total amount of 5 IU, it is advisable to discontinue the attempt to induce labour; the attempt may be repeated on the following day, again with an initial infusion rate of 1 to 2 mIU/minute.

Incomplete, inevitable or missed abortion

5 IU as a 5-minute i.v. infusion, or 5 to 10 IU by the intramuscular route, followed if necessary by i.v. infusion at a rate of 20 to 40 mIU/minute.

2. Short infusion for postpartum use (for preparation of the short infusion, see *Instructions for use and handling*).

Caesarean section

5 IU as a 5-minute i.v. infusion immediately after delivery of the child.

Prevention of postpartum uterine haemorrhage

The usual dose is 5 IU as a 5-minute i.v. infusion after expulsion of the placenta. As an alternative, 5 to 10 IU may be administered by the intramuscular route. In women who have been given Syntocinon to induce or augment labour, the infusion should be continued during the third stage of labour and for a few hours thereafter at an increased rate (20 to 40 mIU/minute).

Treatment of postpartum uterine haemorrhage

5 IU as a 5-minute i.v. infusion, or 5 to 10 IU i.m., followed in severe cases by i.v. infusion of 5 to 20 IU

oxytocin in 500 ml of an electrolyte solution, at the rate necessary to control uterine atony.

Note: Inadvertent paravenous infusion of oxytocin is not harmful.

Nasal spray

One actuation of the spray (0.1 ml nasal spray solution containing 4 IU oxytocin) in one nostril 5 minutes before the infant is put to the breast or milk is expressed.

Special dosage recommendations

Paediatric female patients: Syntocinon has only been studied in women aged 18 and over. There is no indication in pre-pubertal children. No dosage recommendations can be given for use in pregnancies in adolescents aged <18 years owing to a lack of specific data.

Elderly female patients: There is no indication in post-menopausal women.

Renal impairment: No studies have been performed in renally impaired patients. Owing to the renal excretion of oxytocin and its antidiuretic properties, accumulation is to be anticipated in patients with renal impairment. Syntocinon should thus be used with particular caution in patients with renal impairment.

Hepatic impairment: No studies have been performed in hepatically impaired patients. No dosage recommendations can therefore be made.

Instructions for use: See *Instructions for use and handling* under "Other information".

Contraindications

Hypertonic uterine contractions; fetal distress (unless delivery is imminent).

Severe toxaemia; predisposing factors for amniotic fluid embolism (intrauterine fetal death, placental abruption).

All situations in which, for fetal or maternal reasons, spontaneous labour must be avoided and/or vaginal delivery is contraindicated, e.g. significant cephalopelvic disproportion, fetal malpresentation; placenta praevia, vasa praevia, placental abruption, umbilical cord entanglement or prolapse; overdistension or reduced resistance of the uterus (risk of rupture) as in multiple pregnancy, hydramnios, multiparity involving more than four births, multiparity in older women, or in the presence of a uterine scar resulting from major surgery, including classic caesarean section.

Syntocinon must not be administered within 6 hours after vaginal prostaglandins have been given (see "Interactions").

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients indicated under "Composition".

Syntocinon should not be infused over prolonged periods in patients with oxytocin-resistant uterine inertia, severe pre-eclampsia or severe cardiovascular disorders.

Syntocinon nasal spray is contraindicated during pregnancy and labour.

Warnings and precautions

Oxytocin should only be administered under hospital conditions and with qualified medical supervision.

Intravenous (i.v.) bolus injection should be avoided, as it may result in acute short-lasting hypotension

accompanied by flushing and reflex tachycardia, as well as QT prolongation.

Rapid i.v. injection of Syntocinon at doses of several IU may increase the risk of arrhythmia and cardiac arrest. One study showed that rapid i.v. bolus injection of oxytocin at doses of several IU may lead to transient asymptomatic QT prolongation. It is not known whether the observed cases of QT prolongation are caused by oxytocin treatment or by concomitantly administered medicinal products. No data are available regarding a possible pathophysiological mechanism.

Syntocinon should be used with particular caution in patients with a history of cardiovascular disease (such as hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, coronary heart disease or coronary artery spasm) to avoid substantial changes in blood pressure and heart rate.

Syntocinon should be used with particular caution in patients with known long QT syndrome or other risk factors for QT prolongation, including comedication with medicinal products for which there is a known risk of QT prolongation (see "Interactions").

When Syntocinon is given to induce or augment labour, the following must be borne in mind:

- Induction of labour with oxytocin should be attempted only when strictly indicated for medical reasons, and not for reasons of convenience.
- Syntocinon must only be administered as a continuous i.v. infusion, and never by s.c., i.m. or i.v. bolus injection.
- Administration of oxytocin at excessive doses results in uterine overstimulation, which may cause fetal distress, asphyxia and intrauterine fetal death, or uterine hypertonicity, tetanic contractions and rupture of the uterus. Careful monitoring of fetal heart sounds and the frequency, strength and duration of contractions is essential so that the rate of infusion can be adjusted to the individual situation.
- Particular caution is required in the presence of borderline cephalopelvic disproportion, secondary uterine inertia, mild to moderate hypertension, cardiac disorders or previous lower uterine segment caesarean section, and in patients over 35 years of age.
- In rare circumstances, the pharmacological induction of labour using uterotonic agents (including oxytocin) increases the risk of postpartum disseminated intravascular coagulation (DIC). Pharmacological induction itself, and not a particular agent, is linked to this risk, which is particularly elevated if the pregnant woman has additional risk factors for DIC, e.g. age > 35 years, complications during the pregnancy, or gestational age > 40 weeks. In such women, oxytocin and other similar medicinal products must be used with caution, and the physician should be alert for any signs of DIC.
- In cases of intrauterine fetal death, and/or in the presence of meconium-stained amniotic fluid, tumultuous labour must be avoided due to the risk of amniotic fluid embolism.

Caution is required when co-administering sulprostone and/or methylergometrine in the treatment of postpartum atonic uterine haemorrhage (see "Interactions").

Water-electrolyte imbalances

Because oxytocin possesses slight antidiuretic activity, prolonged i.v. infusion at high doses in conjunction with excessive volumes of fluid (e.g. in the treatment of inevitable or missed abortion, or in the management of postpartum haemorrhage) may cause water intoxication associated with hyponatraemia (in both the mother and the neonate).

The combination of the antidiuretic effect of oxytocin and i.v. fluid administration may cause hypervolaemia and a haemodynamic form of acute pulmonary oedema without hyponatraemia.

To avoid these rare complications, the following precautions must be taken whenever high doses of oxytocin are given over prolonged periods:

An electrolyte infusion solution (not a glucose solution!) should be used; the volume of infused fluid should be kept as low as possible (by infusing oxytocin at a higher concentration); oral fluid intake should be restricted; the fluid balance should be monitored; and serum electrolytes should be measured if changes in electrolyte levels are suspected.

In patients with severe hepatic or renal impairment, there is an increased risk of water retention or accumulation of oxytocin. Particular caution is therefore required when treating such patients.

Syntocinon parenteral and nasal spray solutions must not be given concomitantly.

Interactions

Possible pharmacokinetic interactions with oxytocin have not been studied. The following pharmacodynamic interactions have been reported in connection with the infusion and injection of Syntocinon.

Influence of other medicinal products on oxytocin pharmacokinetics

Inhalation anaesthesia: Inhalation anaesthetics (e.g. cyclopropane, halothane, sevoflurane, desflurane) have a relaxing effect on the uterus and may therefore diminish the uterotonic effect of oxytocin.

Medicinal products that prolong the QT interval: Co-administration of oxytocin with medicinal products known to potentially prolong the QT interval increases the risk of QT prolongation (see "Warnings and precautions").

Two-way interactionsProstaglandins and their analogues:

Prostaglandins and their analogues also facilitate contraction of the myometrium, and can therefore potentiate the uterine action of oxytocin and vice versa. Syntocinon may therefore only be used following an interval of at least 6 hours after prostaglandin administration (see "Contraindications").

Other uterotonic agents. In the treatment of postpartum atonic uterine haemorrhage, there have been reports of sometimes fatal ventricular tachycardia/fibrillation and myocardial infarction/cardiac arrest in connection with co-administration of sulprostone and/or oxytocin and/or methylergometrine.

Influence of oxytocin on the pharmacokinetics of other medicinal products

Regional anaesthesia:

When given during or after caudal anaesthesia, oxytocin may potentiate the pressor effect of sympathomimetic vasoconstrictors.

There are insufficient data regarding possible interactions between Syntocinon and sympathomimetics in epidural or spinal anaesthesia.

Vasoconstrictors / sympathomimetics:

Oxytocin may enhance the pressor effect of vasoconstrictors and sympathomimetics. This also applies to vasoconstrictors contained in drugs used for local anaesthesia.

Antihypertensives: Oxytocin may potentiate the effects of antihypertensive drugs. Patients undergoing concomitant treatment with such drugs must therefore be monitored particularly carefully.

Pregnancy / Breast-feeding

There is no indication for oxytocin in pregnancy, except for medically indicated induction or augmentation of labour, and use in spontaneous or indicated abortion.

There is clear evidence of risks to the human fetus, including bradycardia, arrhythmia, CNS and/or brain damage and intrauterine fetal death.

There have been no reproductive studies of oxytocin in animals.

Syntocinon nasal spray is contraindicated during pregnancy.

Small amounts of oxytocin are excreted in the breast milk; no adverse effects are expected in the infant.

Effects on ability to drive and use machines

No relevant studies have been carried out. Syntocinon can induce labour. As women with uterine contractions should not drive or use machines, appropriate caution should be exercised following use of Syntocinon. The ability to drive and to use machines may also be limited by possible adverse effects of oxytocin, such as changes in heart rate and blood pressure.

Adverse effects

The serious adverse effects of oxytocin are described in the "Warnings and precautions" section (please refer to there).

In induction and augmentation of labour, i.v. infusion of excessive doses results in uterine overstimulation, which may cause fetal distress and, in extreme cases, fetal asphyxia and intrauterine fetal death, or uterine hypertonicity, tetanic contractions and rupture of the uterus.

Irrespective of the route of administration, the following adverse effects have been reported in the mother:

Frequencies:

Very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (primarily based on spontaneous post-marketing reports; precise frequency cannot be estimated).

Blood and lymphatic system disorders

Not known: Disseminated intravascular coagulation.

Immune system disorders

Rare: anaphylactic / anaphylactoid reactions (associated with dyspnoea, hypotension) anaphylactic / anaphylactoid shock.

Administration must be discontinued immediately if such reactions occur.

Not known: Angiooedema (only observed on parenteral application to date)

Nasal spray: Allergic dermatitis.

Metabolism and nutrition disorders

Not known: Water intoxication, maternal hyponatraemia.

Nervous system disorders

Common: Headache.

Cardiac disorders

Common: Tachycardia, bradycardia.

Uncommon: Arrhythmia (see "Warnings and precautions" and "Interactions").

Not known: Myocardial ischaemia, QTc prolongation.

Vascular disorders

Very rare: Hypertension.

Not known: Hypotension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Not known: Nasal discomfort, acute pulmonary oedema.

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea, vomiting.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Rare: Rash.

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: Nasal spray: abnormal uterine contractions.

Not known: Uterine hypertonicity, tetanic contractions, rupture of the uterus.

General disorders and administration-site conditions Not known: Hot flushes.

Adverse effects in the fetus / neonate

Metabolism and nutrition disorders

Not known: Neonatal hyponatraemia.

Cardiac disorders

Not known: Fetal distress, asphyxia (possibly with a fatal outcome).

Overdose

The symptoms and consequences of overdose correspond to the adverse effects described above. In addition, cases of placental abruption and/or amniotic fluid embolism have been reported.

Management: When signs or symptoms of overdose occur during i.v. infusion of Syntocinon, the infusion must be discontinued immediately. Treatment of overdose is symptomatic, a specific antidote does not exist. It is recommended to give oxygen to the mother. In the event of water intoxication, it is important to restrict fluid intake, promote diuresis and correct any electrolyte imbalances. Patients should also be monitored for possible convulsions.

Properties / Actions

ATC code: H01BB02

Mechanism of action

The oxytocin contained in Syntocinon is a synthetic nonapeptide identical to the posterior pituitary hormone. Oxytocin is released primarily towards the end of pregnancy and postpartum, and its secretion is stimulated by suckling.

As the number of oxytocin receptors in the uterus increases during pregnancy, oxytocin stimulates the smooth muscle of the uterus particularly towards the end of pregnancy, during labour and immediately postpartum.

When given as a continuous i.v. infusion during parturition, oxytocin elicits rhythmic contractions in the upper segment of the uterus, similar in frequency, strength and duration to those observed during spontaneous labour.

Oxytocin has a rapid onset of action, with a latency period of less than 1 minute following i.v. injection and 2 to 4 minutes following i.m. administration.

The duration of effect is 30 to 60 minutes following i.m. injection; it may be shorter after i.v. administration.

When Syntocinon is given by i.v. infusion at doses appropriate for induction or augmentation of labour, the uterine response sets in gradually and normally reaches the steady state achievable at the given infusion rate within 20 to 40 minutes. The resulting plasma levels of oxytocin are comparable to those measured in the first stage of spontaneous labour.

Upon discontinuation of the infusion, or following a substantial reduction in the infusion rate, e.g. in the event of overstimulation, uterine activity declines rapidly. It may continue at an adequate lower level.

Desensitisation of oxytocin receptors has been observed with prolonged exposure *in vitro*.

In addition to its effect on the uterus, oxytocin facilitates the release of milk and aids breast-feeding by contracting the myoepithelial cells surrounding the mammary alveoli. It does not, however, possess any galactopoietic action.

Synthetic oxytocin does not contain vasopressin, but still possesses weak intrinsic vasopressin-like antidiuretic activity.

Oxytocin also induces transient relaxation of vascular smooth muscle. Particularly when high doses are injected rapidly by the intravenous route, this can cause hypotension, flushing and reflex tachycardia (see "Warnings and precautions").

Pharmacokinetics

Absorption

Following intramuscular injection, oxytocin is rapidly absorbed from the muscle tissue. Plasma levels of oxytocin following intravenous infusion of 4 mIU/min in pregnant women at term were 2 to 5 mIU/ml. Oxytocin (nasal spray) is rapidly and sufficiently well absorbed from nasal mucosa.

Distribution

The steady-state volume of distribution determined in 6 healthy men after i.v. injection was 12.2 litres (5.8 to 20.7 litres) or 0.17 litres/kg. Plasma protein binding is negligible for oxytocin. Oxytocin crosses the placental barrier in both directions. It may be found in small quantities in the breast milk.

Metabolism

Oxytocinase is a glycoprotein aminopeptidase that is produced during pregnancy and appears in the plasma. It is produced by both the mother and the fetus. Oxytocinase is the main enzyme responsible for metabolising oxytocin, which mainly occurs in the liver and kidneys. The metabolic clearance rate is approx. 20 ml/kg/minute in pregnant women.

Elimination

The plasma half-life of oxytocin ranges from 3 to 20 minutes. Oxytocin is excreted primarily in the form of metabolites in urine; less than 1% is excreted unchanged.

Pharmacokinetics in special patient populations

Renal impairment

The pharmacokinetics of oxytocin have not been studied in patients with renal impairment. However, it is known that oxytocin is excreted renally. Owing to the antidiuretic properties of oxytocin, accumulation of oxytocin may thus occur and its action may be potentiated or prolonged accordingly.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of oxytocin have not been studied in patients with hepatic impairment. However, as the enzyme responsible for metabolism is ubiquitous (including relevant activity in the placenta), no significant effect on oxytocin pharmacokinetics is expected in mild and moderate hepatic impairment. For severe hepatic impairment, see "Warnings and precautions".

Preclinical data

Preclinical data for oxytocin reveal no special risk for humans based on conventional studies of single-dose acute toxicity, genotoxicity and mutagenicity.

Mutagenicity / carcinogenicity

An in vitro study was carried out to determine the genotoxicity and mutagenicity of oxytocin. Tests were negative for chromosomal aberration and sister chromatid exchange in human peripheral lymphocyte cultures. No significant changes in the mitotic index were noted. Oxytocin had no genotoxic properties. The genotoxic potential of oxytocin has not been determined *in vivo*.

No carcinogenicity studies are available.

Reproductive toxicity

Treatment of rats with oxytocin in early pregnancy at doses in excess of the maximum recommended human dose caused embryonic loss in one study.

No standard teratogenicity or fertility studies with oxytocin are available.

Other information

Shelf life

Do not use after the expiry date (= EXP) printed on the pack.

Nasal spray: After opening, the bottle must not be used for longer than 1 month. It is therefore recommended to write the date of opening on the label of the bottle.

Special precautions for storage

Keep out of the reach of children.

Concentrate for solution for infusion / solution for injection: Store in a refrigerator (2 to 8°C).

Nasal spray: Store in a refrigerator (2 to 8°C).

After opening, the bottle should be stored at room temperature (15 to 25°C).

Instructions for use and handling

Nasal spray: The patient should preferably use the nasal spray when seated.

The flip-off cap must be removed. Before the spray is used for the first time, the pump must be primed by depressing the actuator around three times until the spray solution is released. Holding the bottle upright, the nozzle must be inserted into one nostril, and the actuator depressed while inhaling gently through the nose.

Preparation of the continuous infusion

For continuous infusion, dilute 5 IU Syntocinon with 500 ml of a physiological electrolyte solution (such as 0.9% saline solution). This solution contains 10 mIU/ml. For patients in whom saline may not be used, 5% glucose solution may be used instead (see "Warnings and precautions"). To ensure even mixing of the solution for infusion, the bottle or bag must be inverted several times before use.

Preparation of the short infusion

For short infusion, dilute 5 IU Syntocinon with 50 ml (up to a maximum of 100 ml) of a physiological electrolyte solution (such as 0.9% saline). This solution contains 100 (or 50) mIU/ml. For patients in whom saline may not be used, 5% glucose solution may be used instead (see "Warnings and precautions"). To ensure even mixing of the solution for infusion, the bottle or bag must be inverted several times before use.

Pack sizes

Country specific pack sizes.

Manufacturer

See folding box.

Information last revised

May 2018

® = registered trademark

BGP Products GmbH, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar, Switzerland

This is a medicament

- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Keep medicaments out of reach of children

Council of Arab Health Ministers
Union of Arab Pharmacists

Mylan

2215916 **R02**