CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PABAL, 100 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 100 mikrogramów karbetocyny (*Carbetocinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

PABAL wskazany jest do zapobiegania krwotokowi poporodowemu spowodowanemu atonią macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Cięcie cesarskie w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym :
1 ml produktu leczniczego PABAL zawierający 100 mikrogramów karbetocyny podaje się tylko we wstrzyknięciu dożylnym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Poród naturalny:
1 ml produktu leczniczego PABAL zawierający 100 mikrogramów karbetocyny podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, w warunkach szpitalnych zapewniających właściwy nadzór medyczny.

Sposób podawania
Podanie dożylne lub domięśniowe.

Karbetocynę można podać dopiero po urodzeniu dziecka. Produkt należy podać jak najszybciej po porodzie, najlepiej przed usunięciem łożyska.

W przypadku podawania dożylnego karbetocyna musi być podawana powoli, przez ponad 1 minutę.

PABAL przeznaczony jest tylko do jednokrotnego podania. Nie należy podawać kolejnych dawek karbetocyny.

Dzieci i młodzież
Stosowanie karbetocyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe.
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karbetocyny u młodzieży.
Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża i czas porodu przed urodzeniem dziecka

- Karbetocyny nie wolno stosować do indukcji porodu
- Nadwrażliwość na substancję czynną, oksytocynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Choroby wątroby lub nerek
- Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe
- Padaczka

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbetocyna przeznaczona jest do stosowania tylko w dobrze wyposażonych, specjalistycznych oddziałach położniczych przez doświadczony, wykwalifikowany i stale obecny personel medyczny.

Stosowanie karbetocyny w którymkolwiek okresie przed urodzeniem dziecka nie jest właściwe, ponieważ jej działanie obkurczające macicę utrzymuje się przez kilka godzin, w odróżnieniu od szybkiego przemijania działania obkurczającego macicę obserwowanego po przerwaniu wlewu z oksytocyny.

W przypadku utrzymywania się krwawienia z pochwy lub z macicy po podaniu karbetocyny, należy ustalić przyczynę. Należy uwzględnić takie przyczyny krwawienia jak: zatrzymane fragmenty łożyska, uszkodzenie krocza, pochwy i szyjki macicy, nieodpowiednie zszycie macicy, zaburzenia krzepliwości krwi.

Karbetocyna przeznaczona jest tylko do jednokrotnego podania, domięśniowo lub dożylnie. W przypadku podawania dożylnego, należy ją podawać powoli, przez ponad 1 minutę. W przypadku utrzymującej się hipotonii lub atonii macicy i wynikającego stąd nadmiernego krwawienia, należy rozważyć dodatkowe leczenie innymi produktami uterotonicznymi. Nie ma danych na temat dodatkowych dawek karbetocyny, ani na temat stosowania karbetocyny w przypadku atonii macicy utrzymującej się po uprzednim podaniu oksytocyny.

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że karbetocyna nieznacznie działa przeciwdiuretycznie (aktywność wazopresynowa: < 0,025 IU na 1 ml roztworu (1 fiolka)) i dlatego nie można wykluczyć ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u pacjentek otrzymujących równocześnie dużą objętość płynów dożylnie. Należy rozpoznać wczesne oznaki senności, apatii i bólów głowy, aby zapobiec wystąpieniu drgawek i śpiączki.

Karbetocynę należy stosować ostrożnie u pacjentek z migreną, astmą i chorobami układu sercowo-naczyniowego, a także we wszelkich stanach, w których szybki wzrost objętości płynu pozakomórkowego może zagrozić już przeciążonemu układowi. Lekarz może podjąć decyzję o podaniu karbetocyny po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści, jakie może przynieść podanie karbetocyny w tych przypadkach.

Brak danych dotyczących stosowania karbetocyny u pacjentek z rzucawką. Pacjentki z rzucawką i stanem przedrzucawkowym należy uważnie obserwować.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania w cukrzycy ciężarnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas badań klinicznych karbetocynę podawano z różnymi lekami przeciwbólowymi, przeciwskurczowymi oraz środkami stosowanymi do znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego i nie stwierdzono żadnych interakcji.
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ karbetocyna ma budowę podobną do budowy oksytocyny, nie można wykluczyć interakcji, o których wiadomo, że są związane z oksytocyną:

Istnieje doniesienie o wystąpieniu ciężkiego nadciśnienia po podaniu oksytocyny w 3 do 4 godzin po profilaktycznym zastosowaniu leku naczynioskurczowego równocześnie z anestezjologiczną blokadą ogona końskiego.

Przy jednoczesnym stosowaniu z alkaloidami sporyszu takimi jak metyloergometryna, oksytocyna i karbetocyna mogą nasilać działanie zwiększające ciśnienie krwi tych substancji.
Jeśli oksytocyna lub metyloergometryna podawana jest po karbetocynie, może wystąpić ryzyko skumulowanej ekspozycji.

Ponieważ stwierdzono, że prostaglandyny nasilają działanie oksytocyny, należy spodziewać się, że jest to również możliwe w odniesieniu do karbetocyny. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania prostaglandyn i karbetocyny. Jeśli środki te są podawane równocześnie, pacjentka powinna być pod obserwacją.

Niektóre wziewne środki znieczulające, takie jak halotan i cyklopropan, mogą nasilać działanie hipotensyjne i osłabiać wpływ karbetocyny na macicę. Podczas równoczesnego stosowania z oksytocyną stwierdzano przypadki arytmii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Karbetocyna jest przeciwwskazana w ciąży i nie wolno jej używać do wywoływania porodu (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią
W trakcie badań klinicznych nie było doniesień o znaczącym działaniu hamującym laktację. Wykazano, że niewielkie ilości karbetocyny przenikają z osocza do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2). Uważa się, że małe ilości karbetocyny, przechodzące po pojedynczym wstrzyknięciu do siary lub mleka matek, a następnie połykane przez dziecko, ulegają degradacji enzymatycznej w jelicie.

Nie jest konieczne zaprzestanie karmienia piersią po zastosowaniu karbetocyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem karbetocyny były takie same jak w przypadku oksytocyny.

Podanie dożylne - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	
Zaburzenia układu odpornościowego			nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, drżenie	zawroty głowy	
Zaburzenia serca			tachykardia, bradykardia mogąca prowadzić do zatrzymania akcji serca, arytmia***, niedokrwienie mięśnia

			sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***
Zaburzenia naczyniowe	obniżenie ciśnienia tętniczego, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ból w klatce piersiowej, duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	metaliczny smak w ustach, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie ciepła	dreszcze, ból	

* Na podstawie badań podczas cięcia cesarskiego
*** Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie strukturalnej podobnej do budowy karbetocyny)

W czasie badań klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki pocenia się.

*Podanie domięśniowe** - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość		
Zaburzenia układu odpornościowego			nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	drżenie	
Zaburzenia serca	tachykardia		bradykardia***, arytmia***, niedokrwienie mięśnia sercowego*** i wydłużenie odstępu QT***
Zaburzenia naczyniowe	obniżenie ciśnienia tętniczego	uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ból w klatce piersiowej	duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, ból		

** Na podstawie badań podczas porodu naturalnego
*** Zgłaszane w przypadku oksytocyny (o budowie chemicznej podobnej do karbetocyny)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie karbetocyny może wywołać nadaktywność skurczową macicy, co może, ale nie musi być spowodowane nadwrażliwością na tę substancję.

Nadmierne pobudzenie z silnymi (hipertonicznymi) lub przedłużonymi (tężcowymi) skurczami, wynikające z przedawkowania oksytocyny, może prowadzić do pęknięcia macicy lub krwotoku poporodowego.

W ciężkich przypadkach, przedawkowanie oksytocyny może prowadzić do hiponatremii i zatrucia wodnego, zwłaszcza w razie równoczesnego podawania dużej ilości płynów. Ponieważ karbetocyna jest analogiem oksytocyny, nie można wykluczyć ryzyka podobnego zdarzenia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania karbetocyny polega na leczeniu objawowym i podtrzymującym. Gdy występują objawy przedawkowania, pacjentce należy podać tlen. W przypadkach zatrucia wodnego konieczne jest ograniczenie podaży płynów, pobudzenie diurezy, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz opanowanie drgawek, jeśli wystąpią.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: oksytocyna i jej analogi.
Kod ATC: H01 BB03

Właściwości farmakologiczne i kliniczne karbetocyny są takie same jak długodziałających agonistów oksytocyny.
Podobnie jak oksytocyna, karbetocyna wiąże się wybiórczo z receptorami oksytocyny w mięśniach gładkich macicy, pobudza rytmiczne skurcze macicy, zwiększa częstość istniejących skurczów i zwiększa napięcie mięśniówki macicy.

Po porodzie karbetocyna jest w stanie zwiększyć częstość i siłę samoistnych skurczów macicy. Obkurczanie się macicy po podaniu karbetocyny dożylnie lub domięśniowo zaczyna się bardzo szybko; stabilne obkurczenie uzyskuje się w ciągu 2 minut.

Pojedyncza dożylna lub domięśniowa dawka 100 mikrogramów karbetocyny podana po urodzeniu dziecka wystarcza do utrzymania odpowiedniego obkurczenia macicy, zapobiegającego atonii macicy i nadmiernemu krwawieniu. Działanie pojedynczej dożylnej dawki karbetocyny porównywalne jest z działaniem trwającego wiele godzin wlewu oksytocyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu spowodowanemu atonią macicy po cięciu cesarskim została ustalona w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanej, w grupach równoległych, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbetocyny w porównaniu z oksytocyną 25 IU. Sześćset pięćdziesiąt dziewięć zdrowych kobiet w ciąży poddawanych planowemu cięciu cesarskiemu w znieczuleniu zewnątrzoponowym otrzymywało karbetocynę w dawce 100 µg/ml podanej dożylnie (bolus) lub 25 IU oksyktocyny w 8-godzinnym wlewie dożylnym.
Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego - potrzeby dodatkowej interwencji oksytocynowej wykazały, że dodatkowa interwencja oksytocynowa była wymagana u 15 (5%) pacjentek otrzymujących karbetocynę w dawce 100 µg i.v. w porównaniu z 32 (10%) pacjentkami w grupie przyjmującej oksytocynę 25 IU (p = 0,031).

Skuteczność karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym została ustalona w jednym randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą. Łącznie 29 645 pacjentek zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę domięśniową 100 µg karbetocyny lub 10 IU oksytocyny. Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego - utraty krwi ≥ 500 ml lub zastosowania dodatkowych środków uterotonicznych były podobne w obu grupach leczenia, [karbetocyna: 2 135 pacjentek, 14,47%; oksytocyna: 2 122 pacjentek, 14,38%; ryzyko względne (RR) 1,01; przedział ufności (CI) 95%: 0,95 do 1,06], nie wykazując niższości (*non-inferiority*) karbetocyny w porównaniu z oksytocyną w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego.

Dzieci i młodzież
W trakcie rozwoju klinicznego karbetocyny w zapobieganiu krwotokowi poporodowemu po porodzie naturalnym 151 kobiet w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało karbetocynę w zalecanej dawce 100 µg a 162 kobiety otrzymywały oksytocynę 10 IU. U tych pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były podobne w obu ramionach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę karbetocyny badano u zdrowych kobiet. Po podaniu dożylnym karbetocyna eliminowana jest dwufazowo. W zakresie dawek od 400 do 800 mikrogramów farmakokinetyka ma charakter liniowy. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosi 33 minuty po podaniu dożylnym i 55 minut po podaniu domięśniowym. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie osiągane jest po 30 minutach, a średnia biodostępność wynosi 77%. Średnia objętość dystrybucji w stanie pseudo-równowagi (Vz) wynosi 22 l. Klirens nerkowy postaci niezmienionej jest niski; <1% wstrzykniętej dawki wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej.

Po domięśniowym podaniu 70 µg karbetocyny u 5 zdrowych karmiących piersią matek stwierdzono obecność karbetocyny w próbkach mleka. Średnie maksymalne stężenia w mleku matek wynosiły poniżej 20 pg/ml, czyli były około 56 razy mniejsze niż w osoczu w 120 minucie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i tolerancji miejscowej, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badanie toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, z codziennym podawaniem leku od porodu do 21. dnia karmienia, wykazało zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa. Nie stwierdzono żadnych innych działań toksycznych. Wskazanie do stosowania nie uzasadniało badań nad płodnością i embriotoksycznością.

Ze względu na rodzaj wskazania i sposób dawkowania (jednokrotna dawka) nie przeprowadzano badań nad rakotwórczością karbetocyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-metionina
Kwas 1,4-butanodiowy
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu fiolki: roztwór powinien być użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I (2R) zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej (typ I) i zabezpieczona aluminiowym kapslem, zawierająca 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 5 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

PABAL przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego i domięśniowego.
Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, niezawierający stałych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12292

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16 września 2026 r.