

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pabal 100 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Karbetesiini 100 mikrog/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pabalin käyttöaihe on kohdun atoniasta johtuvan synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäiseminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Keisarileikkaus, jossa on käytetty epiduraalipuudutusta tai spinaalianestesiaa:

1 ml Pabalia, joka sisältää 100 mikrog karbetesiiniä, annetaan vain injektiona laskimoon asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa sairaalassa.

Alatiesynnytys:

1 ml Pabalia, joka sisältää 100 mikrog karbetesiiniä, annetaan injektiona laskimoon tai lihakseen asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa sairaalassa.

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Pabalia saa antaa vain lapsen syntymän jälkeen. Se pitää antaa mahdollisimman pian syntymän jälkeen ja suositeltavinta on, että se annetaan ennen istukan irtoamista.

Laskimoon annosteltuna karbetesiini pitää antaa hitaana, 1 minuutin kestäväenä injektiona. Pabal on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Useampia karbetesiini-annoksia ei tule antaa.

Pediatriset potilaat

Karbetesiinin käyttö alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole asianmukaista.

Karbetesiinin turvallisuutta ja tehoa nuorille ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskauden ja synnytyksen aikana ennen lapsen syntymää.
- Karbetesiiniä ei tule käyttää synnytyksen käynnistämiseen.
- Yliherkkyys karbetesiinille, oksitosiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksa- tai munuaissairaus.
- Vakavat sydän- ja verenkiertohäiriöt

- Epilepsia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karbetesiini on tarkoitettu käytettäväksi vain asianmukaisilla sairaaloiden synnytysosastoilla, joissa kokenutta henkilökuntaa on läpi vuorokauden.

Karbetesiinin käyttö ei missään vaiheessa ennen lapsen syntymää ole tarkoituksenmukaista, koska kohdun supistumisvaikutus säilyy useita tunteja. Tämä on selvä vastakohta vaikutuksen nopealle vähenemiselle, joka todetaan oksitosiini-infuusion lopettamisen jälkeen.

Jos karbetesiinin antamisen jälkeen emättimen tai kohdun verenvuoto jatkuu, syy täytyy tutkia. Sellaiset syyt, kuten irtautumatta jääneet istukan osat, välilihan, emättimen ja kohdunkaulan repeytymät, riittämätön kohdun palautuminen tai veren hyytymisjärjestelmän häiriöt, tulee ottaa huomioon.

Karbetesiini on tarkoitettu ainoastaan kerta-annoskäyttöön, lihakseen tai laskimoon. Annettaessa laskimoon se täytyy antaa hitaana, 1 minuutin kestävässä injektiona. Jos kohdun hypotonia tai atonia ja siitä johtuva runsas verenvuoto jatkuu, on harkittava lisähoitoa toisella kohtaa supistavalla lääkeaineella. Tietoja karbetesiinin lisäannosten tai karbetesiinin käyttämisestä oksitosiinin annon jälkeen jatkuvassa kohdun atoniassa ei ole.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet karbetesiinilla olevan vähäistä antidiureettista vaikutusta (vasopressori-aktiivisuus: < 0,025 IU/injektiopullo) ja sen vuoksi hyponatremian mahdollisuutta ei voida sulkea pois, erityisesti potilailla, jotka saavat myös suuria määriä suonensisäisiä nesteitä. Uneliaisuuden, välinpitämättömyyden ja päänsäryn varhaiset merkit tulisi huomata kouristusten ja kooman ehkäisemiseksi.

Yleensä karbetesiinia tulee käyttää varoen migreenin, astman ja kardiovaskulaarisen sairauden yhteydessä tai tilassa, missä nopea solunulkoisen nesteen kertyminen voi aiheuttaa vaaraa jo ylikuormittuneelle elimistölle. Hoitavan lääkärin on mietittävä karbetesiinin mahdolliset hyödyt ja haitat tarkkaan ennen karbetesiinin antamista.

Tietoja karbetesiinin käytöstä eklampsiapotilaille ei ole. Eklampsia- ja pre-eklampsiapotilaita on seurattava huolella.

Erityistutkimuksia raskausdiabeteksessä ei ole suoritettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa karbetesiinia on annettu yhdessä analgeettien, spasmolyyttien ja epiduraalipuudutuksessa ja spinaalianestesiassa käytettävien lääkkeiden kanssa, eikä yhteisvaikutuksia ole todettu. Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole suoritettu.

Koska karbetesiini on rakenteeltaan läheistä sukua oksitosiinille, yhteisvaikutusten esiintymistä, joiden tiedetään liittyvän oksitosiiniin, ei voida sulkea pois:

Voimakasta hypertensiota on ilmoitettu, kun oksitosiinia annettiin 3-4 tuntia profylaktisen vasokonstriktorin antamisen jälkeen kaudaalipuudutuksen yhteydessä.

Ergotalkaloidien, kuten metyyliergometriinin kanssa samanaikaisesti käytettäessä oksitosiini ja karbetesiini voivat lisätä näiden lääkeaineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta. Jos oksitosiinia tai metyyliergotamiinia annetaan karbetesiinin jälkeen, on olemassa kumuloitumisen vaara.

Koska on todettu, että prostaglandiinit vahvistavat oksitosiinin vaikutusta, voidaan olettaa, että sitä esiintyy myös karbetesiinilla. Sen vuoksi ei suositella, että prostaglandiineja ja karbetesiinia käytetään yhdessä. Jos niitä annetaan samanaikaisesti, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Jotkut inhalaatioanesteetit, kuten halotaani ja syklopropani voivat korostaa hypotensiivista vaikutusta ja heikentää karbetosiinin vaikutusta kohtuun. Rytmihäiriöitä on ilmoitettu oksitosiinin samanaikaisen käytön aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karbetosiini on vasta-aiheinen raskauden aikana eikä sitä saa käyttää synnytyksen käynnistämiseen (ks. Kohta 4.3).

Imetys

Kliinisten tutkimusten aikana ei ole raportoitu merkittävästä muutoksista maidon erittymisessä. Pieniä määriä karbetosiinia on todettu kulkeutuvan plasmasta imettävien naisten rintamaitoon (ks. Kohta 5.2). Pienet määrät, jotka siirtyvät kolostrumiin tai rintamaitoon karbetosiini-kertainjektion jälkeen ja jotka lapsi sitten saa, hajoavat todennäköisesti entsyymien vaikutuksesta suolistossa. Imetystä ei ole tarpeen rajoittaa karbetosiinin käytön jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita todettiin karbetosiinilla kliinisissä tutkimuksissa, olivat tyypiltään ja esiintymiseltään samoja kuin oksitosiinilla todetut haittavaikutukset.

Annostelu laskimoon* – haittavaikutustaulukko

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |
|---|----------------------------------|--|---|
| Veri ja imukudos | | Anemia | |
| Hermosto | Päänsärky, vapina | Huimaus | |
| Sydän | | | Takykardia, bradykardia†, arytmia†, sydänlihaskemiat†, QT-ajan pidentyminen† |
| Verisuonisto | Hypotensio, flush- ilmiö | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Rintakipu, dyspnea | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi, mahakipu | Metallin maku, oksentaminen | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Kutina | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Selkäkipu | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Lämmön tunne | Vilunväristykset, kipu | |

* Perustuu tutkimuksiin, joissa on tehty keisarileikkaus

† Raportoitu oksitosiinin käytön yhteydessä (rakenteellisesti lähellä karbetosiinia)

Kliinisissä tutkimuksissa hikoilua ilmoitettiin satunnaisina tapauksina.

Annostelu lihakseen** - haittavaikutustaulukko

| Elinjärjestelmä | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |
|---|--|--|--|
| Veri ja imukudos | Anemia | | |
| Hermosto | Päänsärky, huimaus | Vapina | |
| Sydän | Takykardia | | Bradykardia†, arytmia†, sydänlihaskemia†, QT-ajan pidentyminen† |
| Verisuonisto | Hypotensio | Flush-ilmio | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Rintakipu | Dyspnea | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi, mahakipu, oksentaminen | | |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | Kutina | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Selkäkipu, lihasheikkous | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Virtsauampi | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Vilunväristykset, lämmön tunne, kipu | | |

** Perustuu tutkimuksiin, joissa on synnytetty alateitse

† Raportoitu oksitosiinin käytön yhteydessä (rakenteellisesti lähellä karbetosiinia)

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Karbetosiinin yliannostus voi aiheuttaa kohdun yliaktiivisuutta joko yliherkkyydestä tälle lääkeaineelle tai muuten.

Hyperstimulaatio, jossa on voimakkaita (hypertonisia) tai pitkittyneitä (tetanisia) kouristuksia ja jotka ovat aiheutuneet oksitosiinin yliannostuksesta, voivat aiheuttaa kohdun repeämisen tai synnytyksen jälkeiseen verenvuotoon.

Oksitosiinin yliannostus voi aiheuttaa hyponatremiaa ja vesimyrkytyksen vaikeissa tapauksissa, erityisesti kun ne liittyvät runsaaseen samanaikaiseen nesteiden nauttimiseen. Koska karbetosiini on oksitosiinin analogi, näiden tapahtumien mahdollisuutta karbetosiinia käytettäessä ei voida sulkea pois.

Karbetesiinin yliannostuksen hoitona on oireenmukainen tukihoido. Jos merkkejä tai oireita yliannostuksesta esiintyy, äidille tulee antaa happea. Vesimyrkytystapauksissa on tärkeää rajoittaa veden nauttimista, edistää diureesia, korjata elektrolyyttien tasapaino ja hallita kouristuksia, joita mahdollisesti saattaa esiintyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oksitosiinit, ATC-koodi: H01BB03

Karbetesiinin farmakologiset ja kliiniset ominaisuudet ovat samat kuin pitkävaikutteisen oksitosiiniagonistin ominaisuudet.

Oksitosiinin tavoin karbetesiini sitoutuu selektiivisesti kohdun sileän lihaksiston oksitosiini-reseptoreihin, stimuloi kohdun rytmisiä supistuksia, lisää supistusten tiheyttä ja nostaa kohdun lihaksiston tonusta.

Synnytyksen jälkeen karbetesiini pystyy lisäämään spontaanien supistusten määrää ja voimakkuutta kohdussa. Karbetesiinin laskimoon tai lihakseen annon jälkeen kohdun supistukset alkavat nopeasti ja voimakas supistus saadaan 2 minuutin kuluessa.

100 mikrogramman annos karbetesiinia laskimoon tai lihakseen lapsen syntymän jälkeen ylläpitää riittävää kohdun supistusta, joka ehkäisee kohdun atoniaa ja runsasta verenvuotoa ja on verrattavissa useita tunteja kestävään oksitosiini-infuusion.

Kliininen teho ja turvallisuus

Karbetesiinin teho kohdun atoniasta johtuvan synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyssä keisarileikkauksen jälkeen on osoitettu satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, kaksoislume-rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joka oli suunniteltu osoittamaan karbetesiinin teho ja turvallisuus verrattuna oksitosiiniin annoksella 25 IU. Tutkimuksessa 659 tervettä, raskaana olevaa naista, joille tehtiin elekttiivinen keisarileikkaus epiduraalianestesiassa, saivat joko karbetesiinia 100 µg/ml boluksena laskimoon tai oksitosiinia 25 IU kahdeksan tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli lisähoiton tarpeen kohtua supistavalla lääkeaineella, analyysi osoitti, että lisähoitoa kohtua supistavalla lääkeaineella tarvitsi 15 (5%) karbetesiinia 100 µg laskimoon saanutta potilasta, verrattuna 32 (10%) potilaaseen oksitosiinia 25 IU saaneessa ryhmässä (p=0,031).

Karbetesiinin teho synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyssä alatiesynnytyksen jälkeen on osoitettu yhdessä satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa kaksoissokkokokeessa. Yhteensä 29645 potilasta satunnaistettiin saamaan yksi annos joko karbetesiinia 100 µg tai oksitosiinia 10 IU lihakseen.

Ensisijaisten päätetapahtumien (verenhukka \geq 500 ml tai lisähoito kohtua supistavalla lääkeaineella) määrä oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä (karbetesiini: 2135 koehenkilöä, 14,47%; oksitosiini: 2122 koehenkilöä, 14,38%; suhteellinen riski [RR] 1,01; 95% CI: 0,95 – 1,06), osoittaen karbetesiinin huonommuudettomuuden oksitosiiniin verrattuna suhteessa ensisijaiseen päätetapahtumaan.

Pediatriset potilaat

Karbetesiinin kliinisessä kehityksessä synnytyksen jälkeisen verenvuodon ehkäisyyn alatiesynnytyksen jälkeen oli mukana 12-18-vuotiaita naisia, joista 151 sai karbetesiinia suositellun annoksen 100 µg ja 162 sai oksitosiinia 10 IU. Teho ja turvallisuus olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä näillä potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Karbetesiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä naisilla. Karbetesiini eliminoituu kahdessa vaiheessa laskimoon annon jälkeen annoksilla 400 – 800 mikrogrammaa. Eliminaation terminaalisen puoliintumisajan mediaani on 33 minuuttia laskimoon annon jälkeen ja 55 minuuttia lihakseen annon jälkeen. Lihakseen annon jälkeen huippupitoisuudet saavutetaan 30 minuutissa ja keskimääräinen biologinen hyötöosuus on 77%. Näennäinen jakautumistilavuus (V_z) on keskimäärin 22 l. Muuttumattoman karbetesiinin munuaispuhdistuma on pieni, alle 1 % munuaisten kautta muuttumattomana erittyneestä injektiona annetusta annoksesta.

Lihakseen annetun karbetesiinin 70 µg annoksen jälkeen viidellä terveellä imettävällä äidillä karbetesiinia oli todettavissa maidonäytteistä. Keskimääräiset huippupitoisuudet maidossa olivat alle 20 pg/ml, mikä on noin 56 kertaa pienempi pitoisuus kuin plasmassa 120 minuutin kuluttua annostelusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisiin tutkimuksiin perustuva, ei-kliininen materiaali, koskien farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksikologiaa, genotoksisuutta ja paikallista siedettävyyttä, ei osoittanut erityistä haittaa ihmiselle. Toksisissa lisääntymistutkimuksissa rotilla, joille annettiin joka päivä lääkettä synnyttämisestä 21. imettämispäivään saakka, todettiin poikasten painon laskua. Muita toksisia vaikutuksia ei todettu. Tämä havainto ei antanut aihetta hedelmällisyys- tai sikiötoksisuustutkimuksiin.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei karbetesiinilla suoritettu käyttöaiheen kerta-annosluonteen takia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-metioniini
Meripihkahappo
Mannitoli
Natriumhydroksidi pH:n säätöä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen:

Liuos on käytettävä välittömästi injektio pullon avaamisen jälkeen.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, elleivät avaamisen/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamisen menetelmät estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä injektio pullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Tyyppin I lasinen injektiopullo (2R), jossa 1 tyyppin bromobutyyli kumitulppa ja alumiininen korkki.
Injektiopullo sisältää 1 ml injektionestettä.
Pakkauskoko: 5 x 1 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pabal on tarkoitettu ainoastaan annettavaksi laskimoon tai lihakseen.
Vain kirkkaita ja partikkelittomia liuoksia tulee käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22767

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2007/19.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.1.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pabal 100 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Karbetocin 100 mikrogram/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pabal är indicerat för förebyggande av postpartumblödning på grund av uterusatoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kejsarsnitt under epidural- eller spinalanestesi:

1 ml Pabal, som innehåller 100 mikrogram karbetocin, ges som intravenös injektion under övervakning av medicinsk personal på sjukhus.

Vaginal förlossning:

1 ml Pabal, som innehåller 100 mikrogram karbetocin, ges som intravenös eller intramuskulär injektion under övervakning av medicinsk personal på sjukhus.

Administreringsätt

För intravenös eller intramuskulär injektion.

Karbetocin får endast administreras efter att barnet är fött, så snart som möjligt efter förlossning, helst innan placentan kommit ut.

Intravenös injektion av karbetocin måste ges långsamt under 1 minut.

Pabal är endast avsedd för engångsbruk. Inga ytterligare doser av karbetocin ska ges.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av karbetocin hos barn under 12 år.

Säkerhet och effekt för karbetocin hos ungdomar har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och förlossning, innan barnet är fött.
- Karbetocin får inte användas för att framkalla förlossning.
- Överkänslighet mot karbetocin, oxytocin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Sjukdomar i lever eller njurar.
- Allvarliga kardiovaskulära sjukdomar.

- Epilepsi.

4.4 Varningar och försiktighet

Karbetocin är endast avsett för användning på välutrustade kliniker specialiserade på obstetrik, där erfaren och kvalificerad personal ständigt är tillgänglig.

Karbetocin ska inte ges vid något tillfälle innan barnet är förlöst, eftersom den uterotoniska aktiviteten kvarstår i flera timmar. I detta avseende skiljer sig karbetocin påtagligt från oxytocin, där effekten snabbt minskar efter avbruten infusion.

Vid ihållande vaginal eller uterin blödning efter administrering av karbetocin, måste orsaken fastställas. Orsaker såsom kvarvarande placentafragment, perineala eller vaginala rupturer, livmoderhalsrupturer, otillräcklig reparation av uterus eller störningar av blodkoagulationen ska tas i beaktande.

Karbetocin är endast avsett för engångsadministrering, intravenöst eller intramuskulärt. Intravenös injektion måste administreras långsamt under en minut. Vid kvarstående uterin hypotoni eller atoni med åtföljande kraftig blödning, ska tilläggsbehandling med annat uterotonikum övervägas. Det finns inga data avseende ytterligare doser av karbetocin eller på användning av karbetocin i samband med kvarstående uterin atoni efter oxytocinadministrering.

Djurstudier har visat att karbetocin har viss antidiuretisk aktivitet (vasopressinaktivitet: $<0,025$ IU/injektionsflaska) och därför kan inte risken för hyponatremi uteslutas, speciellt inte hos de patienter som erhåller stora volymer vätska intravenöst. Tidiga tecken på dåsighet, apati och huvudvärk ska uppmärksammas för att förhindra konvulsioner och koma.

Generellt ska karbetocin användas med försiktighet vid migrän, astma och kardiovaskulära sjukdomar eller vid andra tillstånd där snabb tillförsel av extracellulär vätska kan vara riskfyllt för ett redan överbelastat system. I dessa fall ska karbetocin endast administreras efter noggrant övervägande av fördelar och risker med behandlingen.

Inga data finns tillgängliga beträffande användning av karbetocin hos patienter med eklampsi. Patienter med eklampsi eller preeklampsi bör övervakas noggrant.

Inga särskilda studier har gjorts på patienter med graviditetsdiabetes.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under kliniska prövningar har karbetocin administrerats tillsammans med ett antal olika analgetika, spasmolytika och medel som används för epidural- eller spinalanestesi. Inga läkemedelsinteraktioner har identifierats. Specifika interaktionsstudier har inte utförts.

Eftersom karbetocin liknar oxytocin till strukturen, kan det inte uteslutas att interaktioner som förknippas med oxytocin också gäller för karbetocin.

Allvarlig hypertension har rapporterats då oxytocin gavs 3–4 timmar efter profylaktisk administrering av kärlsammandragande medel i kombination med sakralanestesi.

I kombination med ergotalkaloider, såsom metylergometrin, kan oxytocin och karbetocin förstärka den blodtryckshöjande effekten av dessa medel. Om oxytocin eller metylergometrin administreras efter karbetocin, kan det finnas en risk för kumulativ exponering.

Eftersom prostaglandiner ökar effekten av oxytocin, kan detta också förväntas ske med karbetocin. Därför rekommenderas det inte att prostaglandiner och karbetocin samtidigt används. Om de administreras samtidigt ska patienten noggrant övervakas.

En del inhalationsanestetika, såsom halotan och cyklopropan, kan förstärka den hypotensiva effekten och försvaga effekten av karbetocin på uterus. Vid samtidig behandling med oxytocin har arytmirapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Karbetocin är kontraindicerat under graviditet och får inte användas för induktion av förlossning (se avsnitt 4.3).

Amning

Ingen signifikant påverkan på mjölkutsöndring har rapporterats under kliniska försök. Små mängder karbetocin har visat sig passera från plasma till bröstmjölk hos ammande kvinnor (se avsnitt 5.2). Den lilla mängd som överförs till kolostrum eller bröstmjölk efter en enda injektion av karbetocin, och som därefter tillförs det nyfödda barnet, bryts sannolikt ned av enzymer i spädbarnets tarm.

Inga amningsrestriktioner är nödvändiga efter karbetocinanvändning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som observerats för karbetocin under kliniska prövningar är av samma typ och frekvens som de biverkningar som observerats för oxytocin.

Intravenös administrering – sammanfattning av biverkningar*

| Organklass | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|
| Blodet och lymfsystemet | | Anemi | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, tremor | Yrsel | |
| Hjärtat | | | Takykardi Bradykardi† Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning† |
| Blodkärl | Hypotension, vallningar | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Bröstsmärta, dyspné | |
| Magtarmkanalen | Illamående, smärtor i buken | Metallsmak, kräkningar | |
| Hud och subkutan vävnad | Pruritus | | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Ryggsmärta | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | Värmekänsla | Frossa, smärta | |

* Baserat på studier på kejsarsnitt

† Rapporterat för oxytocin (vars struktur är nära besläktad med karbetocin)

I kliniska försök har enstaka fall av svettning rapporterats.

*Intramuskulär administrering** – sammanfattning av biverkningar*

| Organklass | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|--|---|--|
| Blodet och lymfsystemet | Anemi | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk, yrsel | Tremor | |
| Hjärtat | Takykardi | | Bradykardi† Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning† |
| Blodkärl | Hypotension | Vallningar | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Bröstmärta | Dyspné | |
| Magtarmkanalen | Illamående, smärtor i buken, kräkningar | | |
| Hud och subkutan vävnad | | Pruritus | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Ryggsmärta, muskelsvaghet | | |
| Njurar och urinvägar | | Urinretention | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Frossa, feber, smärta | | |

** Baserat på studier på vaginal förlossning

† Rapporterat för oxytocin (vars struktur är nära besläktad med karbetocin)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av karbetocin kan leda till uterin hyperaktivitet, oavsett om överkänslighet mot detta läkemedel föreligger eller ej.

Överstimulering med starka eller långa, krampliknande sammandragningar utlösta av oxytocinöverdos, kan leda till ruptur av uterus eller blödning post partum.

Överdoser av oxytocin kan i allvarliga fall leda till hyponatremi och vattenintoxikation, speciellt vid samtidigt intag av en stor mängd vätska. Eftersom karbetocin är en analog till oxytocin, kan liknande händelser inte uteslutas.

Vid överdosering av karbetocin ska symptomatisk och stödjande behandling ges. När tecken eller symtom på överdosering uppstår ska syrgas ges till modern. I händelse av vattenintoxikation är det

nödvändigt att begränsa vätskeintaget, stimulera diures, justera elektrolyttrubbningar och behandla konvulsioner som kan uppkomma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oxytocin och analoger, ATC-kod: H01BB03

De farmakologiska och kliniska egenskaperna hos karbetocin är samma som hos en långverkande oxytocinagonist.

Liksom oxytocin binder karbetocin selektivt till oxytocinreceptorer i uterus glatta muskulatur och stimulerar rytmiska sammandragningar av uterus, genom att öka frekvensen av de existerande sammandragningarna och öka tonus hos uterusrmuskulaturen.

Karbetocin ökar frekvensen och styrkan hos spontana uteruskontraktioner post partum. Efter tillförsel av karbetocin intravenöst eller intramuskulärt erhålls snabb effekt med kraftig uteruskontraktion inom två minuter.

En enstaka intravenös eller intramuskulär dos om 100 mikrogram karbetocin, administrerad efter barnets födelse, är tillräcklig för att bibehålla en adekvat uteruskontraktion som förebygger uterusatoni och svår blödning. Denna effekt är jämförbar med en oxytocininfusion som pågår i flera timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av karbetocin vid förebyggande av postpartumblödning på grund av uterusatoni efter kejsarsnitt fastställdes i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind, dubbeldummy, parallellgruppstudie, som var utformad för att fastställa effekt och säkerhet av karbetocin jämfört med oxytocin 25 IU. Sexhundrafemtionio friska gravida kvinnor som genomgick planerat kejsarsnitt under epiduralanestesi fick antingen karbetocin 100 mikrogram/ml som en iv-bolusdos eller oxytocin 25 IU som en 8-timmars iv-infusion.

Analysresultaten av den primära ändpunkten behov av ytterligare oxytocin, visade att ytterligare oxytocin krävdes hos 15 (5%) av försökspersonerna som fick karbetocin 100 mikrogram iv jämfört med 32 (10%) av försökspersonerna i oxytocin 25 IU-gruppen (p=0,031).

Effekten av karbetocin vid förebyggande av postpartumblödning efter vaginal förlossning fastställdes i en randomiserad, aktivt kontrollerad, dubbelblind studie. Totalt randomiserades 29645 försökspersoner till att få en intramuskulär engångsdos av antingen karbetocin 100 mikrogram eller oxytocin 10 IU. För den primära ändpunkten blodförlust om ≥ 500 ml eller användning av ytterligare uterotonika erhöles liknande värden i båda behandlingsgrupperna (karbetocin: 2135 försökspersoner, 14,47%; oxytocin: 2122 försökspersoner, 14,38%; relativ risk [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 till 1,06), vilket visade icke-inferioritet av karbetocin jämfört med oxytocin med avseende på den primära ändpunkten.

Pediatrik population

Under klinisk utveckling av karbetocin för förebyggande av postpartumblödning efter vaginal förlossning fick 151 flickor mellan 12 och 18 år karbetocin i rekommenderad dos om 100 μ g och 162 fick oxytocin 10 IU. Effekt och säkerhet var jämförbara för de två behandlingsarmarna hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiken för karbetocin har undersökts hos friska kvinnliga försökspersoner. Karbetocin uppvisar bifasisk eliminering efter intravenös administrering, med linjär farmakokinetik i dosintervallet 400 till 800 mikrogram. Median terminal halveringstid för elimination är 33 minuter efter intravenös administrering och 55 minuter efter intramuskulär administrering. Efter intramuskulär administrering nås maximala koncentrationer efter 30 minuter och den genomsnittliga

biotillgängligheten är 77%. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid pseudo-jämvikt (V_z) är 22 liter. Renalt clearance av den oförändrade formen är låg; <1% av den injicerade dosen utsöndras via njurarna i oförändrad form.

Efter intramuskulär administrering av 70 µg karbetocin hos 5 friska ammande mödrar var karbetocinkoncentrationen detekterbar i bröstmjölken. Genomsnittlig koncentration i mjölk var lägre än 20 pg/ml, vilket var ungefär 56 gånger lägre än i plasma efter 120 minuter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

En toxicitetsstudie på råttor avseende reproduktionseffekter, med daglig administrering av läkemedel från nedkomst till 21:a amningsdagen, visade på minskad viktökning hos avkomman. Inga andra toxiska effekter observerades. Säkerhetsstudier avseende fertilitet eller embryotoxicitet är inte motiverade, med tanke på indikationen.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med karbetocin, på grund av att indikationen gäller för enstaka doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-metionin
Bärnstenssyra
Mannitol
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år
Hållbarhet efter det att injektionsflaskan har öppnats: lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glasinjektionsflaska (2R) med typ I brombutylpropp och aluminiumkapsyl.
Injektionsflaskan innehåller 1 ml lösning för injektion.
Förpackningsstorlek: 5 x 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pabal ska endast användas för intravenös eller intramuskulär administrering.
Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.11.2007/19.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.1.2020