

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pabal 100 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Karbetesiini 100 mikrog/ml

Oksitosiininen aktiivisuus: oksitosiinia noin 50 IU/ampulli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pabalin käyttöaihe on kohdun atonian ehkäiseminen lapsen synnyttyä keisarinleikkauksella, jossa on käytetty epiduraalipuudutusta tai spinaalianestesiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Pabal tulee antaa hitaana, 1 minuutin kestävässä injektiona vain keisarinleikkauksella syntyneen lapsen syntymän jälkeen.

Se tulee antaa mahdollisimman pian syntymän jälkeen ja suositeltavinta on, että se annetaan ennen istukan poistamista. Pabal on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Useampia karbetesiini-annoksia ei tule antaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskauden ja synnytyksen aikana ennen lapsen syntymää.
- Karbetesiinia ei tule käyttää synnytyksen käynnistämiseen.
- Yliherkkyys karbetesiinille, oksitosiinille tai joillekin apuaineista.
- Maksa- tai munuaissairaus.
- Pre-eklampsia tai eklamsia
- 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 bolus kerta-injektion jälkeen. Tämä on selvä vastakohta vaikutuksen nopealle vähenemiselle, joka todetaan oksitosiini-infuusion lopettamisen jälkeen.

Jos karbetosiinin antamisen jälkeen kohdun verenvuoto jatkuu, syy täytyy tutkia. Sellaiset syyt, kuten irtautumatta jääneet istukan osat, riittämätön kohdun tyhjentyminen tai palautuminen tai veren hyytymisjärjestelmän häiriöt, tulee ottaa huomioon.

Karbetosiini on tarkoitettu ainoastaan kerta-annoskäyttöön. Se täytyy antaa hitaana, 1 minuutin kestävästi injektiona. Jos kohdun hyponia tai atonia ja siitä johtuva runsas verenvuoto jatkuu, on harkittava lisähoitoa oksitosiiniilla ja/tai ergometriinillä. Tietoja karbetosiinin lisäannosten tai karbetosiinin käyttämisestä oksitosiinin annon jälkeen jatkuvassa kohdun atoniassa ei ole.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet karbetosiinilla olevan vähäistä antidiureettista vaikutusta (vasopressori-aktiivisuus: < 0,025 IU/ampulli) 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 karbetosiinia tulee käyttää varoen migreenin, astman ja kardiovaskulaarisen sairauden yhteydessä tai tilassa, missä nopea solun ulkoisen nesteen kertyminen voi aiheuttaa vaaraa jo ylikuormittuneelle elimistölle. Hoitavan lääkärin on mietittävä karbetosiinin mahdolliset hyödyt ja haitat tarkkaan ennen karbetosiinin antamista.

Erityistutkimuksia raskausdiabeteksessä ei ole suoritettu.

Karbetosiinin tehoa ei ole tutkittu vaginaaliseen synnytyksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Koska karbetosiini on rakenteeltaan läheistä sukua oksitosiiniin, 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 karbetosiini voivat lisätä näiden lääkeaineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta. Jos oksitosiinia tai metyyliergotamiinia annetaan karbetosiinin jälkeen, on olemassa kumuloitumisen vaara.

Koska on todettu, että prostaglandiinit vahvistavat oksitosiinin vaikutusta, voidaan olettaa, että sitä esiintyy myös karbetosiinilla. Sen vuoksi ei suositella, että prostaglandiineja ja karbetosiinia 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 Raskaus ja imetys

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

Kliinisten tutkimusten aikana ei ole raportoitu merkittävistä 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.

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 annettaessa valmistetta keisarin leikkauksen jälkeen spinaalianestesissa tai epiduraalipuudutuksessa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Veri ja imukudos		Anemia
Hermosto	Päänsärky, vapina	Huimaus
Verisuonisto	Hypotensio, flush-ilmiö	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Rintakipu, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, mahakipu	Metallin maku, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lämmön tunne	Vilunväristykset, kipu

Kliinisissä tutkimuksissa hikoilua ja takykardiaa ilmoitettiin satunnaisina tapauksina.

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 oksitoniinin 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.

Karbetosiinin 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 annon jälkeen kohdun supistukset alkavat nopeasti ja voimakas supistus saadaan 2 minuutin kuluessa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Karbetesiini eliminoituu kahdessa vaiheessa intravenoosin annon jälkeen annoksilla 400 – 800 mikrogrammaa. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 40 minuuttia. Muuttumattoman karbetesiinin munuaispuhdistuma on pieni, alle 1 % munuaisten kautta muuttumattomana erittyneestä injektiona annetusta annoksesta.

Viidellä terveellä imettävällä äidillä plasman karbetesiinin todettavat pitoisuudet saatiin 15 minuutissa ja huippupitoisuudet 1035 ± 218 pg/ml 60 minuutin kuluessa. Huippupitoisuudet maidossa olivat noin 56 kertaa pienemmät kuin plasmassa 120 minuutin kuluttua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisiin tutkimuksiin perustuva, ei-kliininen materiaali, koskien farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksikologiaa ja genotoksisuutta, 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

Natriumkloridi
Väkevä etikkahappo 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

2 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen:

Liuos on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä jääkaapissa (2 °C -8 °C). Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasiampulli, joka sisältää injektionestettä 1 ml. Ampullissa on valkoinen tunnistamisrenkas ja katkaisukohdassa sininen piste.
Pakkauskoko: 5 x 1 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pabal on tarkoitettu ainoastaan intravenoosiin käyttöön.
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

1.7.2010