

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

Dosering

Kejsarsnitt under epidural- eller spinalanestesi:

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

Vaginal förlossning:

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

Administreringssätt

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 användning av karbetocin i samband med kvarstående uterin atoni efter oxytocinadministrering.

Djurstudier har visat att karbetocin har viss antidiuretisk aktivitet (vasopressinaktivitet: <0,025 IE/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 oxotocin och karbetocin förstärka den blodtryckshöjande effekten av dessa medel. Om oxotocin 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. Prostaglandiner och karbetocin bör därför inte användas samtidigt. 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 bröstmjolk hos ammande kvinnor (se avsnitt 5.2). Den lilla mängd som överförs till kolostrum eller bröstmjolk 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	
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, tremor	Yrsel	
Hjärtat			Takykardi, Bradykardi vilket kan leda till hjärtstopp Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning†
Blodkärl	Hypotension, vallningar		

Andningsvägar, bröstkorg 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 administreringsstället	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		
Immunsystemet			Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Tremor	
Hjärtat	Takykardi		Bradykardi† Arytmi† Myokardischemi† QT-förlängning†
Blodkärll	Hypotension	Vallningar	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Bröstsmärta	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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering 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.

Överdosing 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 symtomatisk 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 elektrolyttrubbnings 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 uterusmuskulaturen.

Karbetocin ökar frekvensen och styrkan hos spontana uteruskontraktioner post partum. Efter tillförsel av karbetocin intravenöst eller intramuskulärt erhålls snabb effekt med 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 IE. Sexhundrafemtio friska gravida kvinnor som genomgick planerat kejsarsnitt under epiduralanestesi fick antingen karbetocin 100 mikrogram/ml som en iv-bolusdos eller oxytocin 25 IE 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 IE-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 IE. 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 µg och 162 fick oxytocin 10 IE. 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.

Karcinogenicitetstudier 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

Injektionsflaska (2R, typ I-glas) med typ I brombutylpropp och aluminiumkapsyl.
Injektionsflaskan innehåller 1 ml lösning för injektion.

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor.

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 hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24549

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-12-07

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-11-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-06