

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PABAL, 100 mikrogrammi/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini.

INN. *Carbetocinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Emaka atooniast põhjustatud sünnitusjärgse verejooksu vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Epiduraal- või spinaalanesteesias teostatud keisrilõige

1 ml PABALit, mis sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini, manustatakse ainult intravenoosse süstena haiglas, meditsiinilise järeelvalve all.

Vaginaalne sünnitus

1 ml PABALit, mis sisaldab 100 mikrogrammi karbetotsiini, manustatakse intravenoosse või intramuskulaarse süstena haiglas, meditsiinilise järeelvalve all.

Manustamisviis

Intravenoosseks või intramuskulaarseks manustamiseks.

Karbetotsiini tohib manustada ainult pärast vastsündinu sünni ja vahetult pärast sünnitust, eelistatult enne platsenta sündimist.

Intravenoosselt tuleb karbetotsiini manustada aeglaselt, üle 1 minuti.

PABAL on mõeldud ainult ühekordseks manustamiseks. Rohkem ei tohi karbetotsiini manustada.

Lapsed

Karbetotsiini kasutamine alla 12-aastastel lastel ei ole asjakohane.

Karbetotsiini ohutus ja efektiivsus noorukitel ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

4.3 Vastunäidustused

- Raseduse ajal ning sünnituse ajal enne vastsündinu sündi.
- Sünnituse esilekutsumiseks.
- Ülitundlikkus karbetotsiini, oksütotsiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Maksa- või neeruhaigused.
- Tõsised kardiovaskulaarsed häired.
- Epilepsia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Karbetotsiin on kasutamiseks ainult hästi varustatud sünnitusabi osakondades, kus on kogu aeg olemas kogenud ja kvalifitseeritud personal.

Karbetotsiini ei tohi kasutada mis tahes perioodis enne sünnitust, sest selle uterotooniline toime kestab mitmeid tunde. See on märkimisväärselt erinev oksütotsiini infusiooni katkestamise järel nähtavast kiirest toime kadumise efektist.

Püsiva vaginaalse või emaka verejooksu kestmisel pärast karbetotsiini manustamist tuleb otsida selle põhjust. Selliste põhjuste hulka võivad kuuluda peetunud platsenta osad, perineaalsed, vaginaalsed või emakakaela rebendid, mittetäielik emaka tühjenemine või verehüübimishäired.

Karbetotsiin on mõeldud ainult ühekordseks intramuskulaarseks või intravenoosseks manustamiseks. Intravenoosse manustamise korral tuleb seda manustada aeglaselt, üle ühe minuti. Emaka püsiva hüpotoonia või atoonia korral, millega kaasneb ulatuslik verejooks, tuleb kaaluda mõne teise uterotoonilise ravimi kasutamist. Puuduvad kliinilised andmed karbetotsiini korduva manustamise kohta või selle kasutamisest emaka püsiva atoonia korral pärast oksütotsiini manustamist.

Loomkatsed on näidanud, et karbetotsiinil on mõningane antidiureetiline toime (vasopressiini aktiivsus: < 0,025 RÜ viaalis), mistõttu ei saa välistada ka hüponatreemia teket, eriti kui patsient saab ka intravenoosselt suures mahus vedelikke. Krampide ja kooma vältimiseks tuleb jälgida varajasi sümptomeid – uimasust, loidust ja peavalu.

Üldiselt tuleb karbetotsiini kasutada ettevaatusega migreeni, astma ja südameveresoonekonna haiguste või mis tahes seisundite korral, kus kiire ekstratsellulaarse vedeliku lisamine võib põhjustada eluohtlikku seisundit juba niigi mineraalidega ülekoormatud organismis. Karbetotsiini manustamise peab otsustama arst pärast hoolikat kasu ja riski suhte hindamist, olles veendunud karbetotsiini manustamise kasulikkuses.

Karbetotsiini kasutamise kohta eklampsiaga patsientidel andmed puuduvad. Eklampsia ja preeklampsiaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Raseduseaegse diabeediga patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes on karbetotsiini manustatud koos paljude analgeetikumidega, spasmolüütikumidega ja epiduraal- või spinaalanesteesiaks kasutatavate ainetega ilma, et koostoimeid oleks täheldatud.

Spetsiaalseid koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Kuna karbetotsiini keemiline struktuur on väga sarnane oksütotsiinile, ei saa välistada oksütotsiiniga seotud koostoimete esinemist.

Kui oksütotsiini manustati 3...4 tundi pärast vasokonstriktorite profülaktilist manustamist seoses kaudaal-blokeeriva anesteesiaga, täheldati raske hüpertensiooni esinemist.

Kombineerimisel ergot-alkaloididega, nt metüülergometriiniga, võivad oksütotsiin ja karbetotsiin võimendada nende ainete vererõhku tõstvat toimet. Kui oksütotsiini või metüülergometriini manustatakse pärast karbetotsiini, esineb risk kumulatiivse toime tekkeks.

Kuna on leitud, et prostaglandiinid potentsierivad oksütotsiini toimet, võib eeldada, et see on nii ka karbetotsiini korral. Seetõttu ei soovitata prostaglandiine ja karbetotsiini koos manustada. Kui neid on koos manustatud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Mõned inhalatsiooni anesteetikumid, nagu halotaan ja tsüklopropan, võivad suurendada karbetotsiini hüpotensiivset toimet ja nõrgendada selle toimet emakale. Samaaegsel manustamisel oksütotsiiniga on teatatud arütmiate tekkest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Karbetotsiin on vastunäidustatud raseduse ajal ja seda ei tohi kasutada sünnituse esilekutsumiseks (vt lõik 4.3).

Imetamine

Kliinilistes uuringutes ei ole leitud olulist toimet piima väljutusele. On näidatud, et vähene hulk karbetotsiini eritub imetava naise plasmast rinnapiima (vt lõik 5.2). Väike kogus karbetotsiini kandub pärast ühekordset manustamist üle ka ternespiima või rinnapiima ning selle saab imik piimaga, kuid arvatakse, et selle lagundavad sooleensüümid.

Pärast karbetotsiini kasutamist ei ole vaja imetamist piirata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Karbetotsiini manustamise järgselt kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid sama tüüpi ja esinemissagedusega, mida täheldati oksütotsiini manustamise järgselt.

Intravenoosne manustamine – kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis*

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 ja < 1/10	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon)
Närvisüsteemi häired	Peavalu, treemor	Pearinglus	
Südame häired			Tahhükardia, bradükardia, mis võib viia südameseiskuseni, arütmia***, müokardi isheemia*** ja QT- pikenemine***
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, nahaõhetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Valu rindkeres, düspnoe	
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu	Metallimaitse suus, oksendamine	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Pruuritus		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Külmavärinad, valu	

* põhineb keisrilõike käigus läbiviidud uuringutel.

*** on teatatud oksütotsiini kasutamisel (väga sarnane karbetotsiini struktuurile).

Üksikjuhtudel on kliinilistes uuringutes teatatud higistamisest.

*Intramuskulaarne manustamine** – kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis*

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon)
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Treemor	
Südame häired	Tahhükardia		Bradükardia***, arütmia***, müokardi isheemia*** ja QT-pikenemine***
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Nahaõhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Valu rindkeres	Düspnoe	
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu, lihaskõrval		
Neerude ja kuseteede häired		Kusepeetus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad, püreeksia, valu		

** põhineb vaginaalse sünnituse käigus läbiviidud uuringutel.

*** on teatatud oksütotsiini kasutamisel (väga sarnane karbetotsiini struktuurile).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Karbetotsiini üleannustamine võib tekitada emaka hüperaktiivsuse, mis kas on või ei ole seotud ülitundlikkusega selle aine suhtes.

Oksütotsiini üleannustamisest tuleneva emaka tugeva (hüpertoonilise) või pikaajase (tetaanilise) hüperstimulatsiooni tulemusel võib tekkida emaka ruptuur või sünnitusjärgne verejooks.

Oksütotsiini üleannustamine võib rasketel juhtudel tekitada hüponatreemiat ja vee intoksikatsiooni, eriti kui sellega kaasneb ulatuslik vedelike tarbimine. Kuna karbetotsiin on oksütotsiini analoog, ei saa välistada sarnaseid toimeid.

Karbetotsiini üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kui üleannustamise nähud ja sümptomid ilmnevad, tuleb emale manustada hapnikku. Vee intoksikatsiooni korral on esmatähtis piirata vedelike tarbimist, forsseerida diureesi, korrigeerida elektrolüütide tasakaalu ja saada üksikjuhtudel tekkida võivad krampid kontrolli alla.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: oksütotsiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01BB03

Karbetotsiini farmakoloogilised ja kliinilised omadused on sellised, nagu pika toimeajaga oksütotsiini agonistidel.

Sarnaselt oksütotsiiniga seondub ka karbetotsiin selektiivselt emaka silelihaste oksütotsiini retseptoritega, tekitades emaka rütmilisi kokkutõmbeid, suurendades olemaolevate kontraktsioonide sagedust ja tõstes emaka lihaskonna toonust.

Sünnitusjärgses emakas on karbetotsiin võimeline suurendama emaka spontaansete kokkutõmmete sagedust ja jõudu. Emaka kokkutõmmete tekke algus pärast karbetotsiini intravenooset või intramuskulaarset manustamist on kiire, kindlaid kokkutõmbeid on täheldatud juba 2 minuti jooksul.

Võrreldes mitu tundi kestva oksütotsiini infusiooniga on karbetotsiini ühekordne intravenoosne või intramuskulaarne annus 100 mikrogrammi manustatuna pärast vastsündinu sündi piisav emaka kontraktsioonide säilitamiseks, mis hoiab ära emaka atoonia ja ulatusliku verejooksu tekke.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Karbetotsiini efektiivsus emaka atooniast põhjustatud sünnitusjärgse verejooksu vältimisel pärast keisrilõiget tõestati randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas topeltimiteeritud paralleelrühmadega uuringus, mis oli disainitud tõestamiseks karbetotsiini efektiivsust ja ohutust võrreldes 25 RÜ oksütotsiiniga. 659 tervet rasedat naist, kellel teostati plaaniline keisrilõige epiduraalanesteesias, said kas karbetotsiini 100 mikrogrammi/ml intravenoosse boolusannusena või oksütotsiini 25 RÜ 8-tunnise intravenoosse infusioonina.

Esmase tulemusnäitaja (vajadus oksütotsiini lisaannuse manustamiseks) analüüsi tulemused näitasid, et oksütotsiini lisaannust vajasid intravenooselt 100 mikrogrammi karbetotsiini saanud uurimiselalustest 15 (5%), võrreldes 32 uurimiselalusega (10%) 25 RÜ oksütotsiini grupis ($p = 0,031$).

Karbetotsiini efektiivsus sünnitusjärgse verejooksu vältimisel pärast vaginaalset sünnitust tõestati randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpimedas uuringus. 29 645 uurimiselalust randomiseeriti saama kas ühekordse intramuskulaarse annusena 100 mikrogrammi karbetotsiini või 10 RÜ oksütotsiini. Esmast tulemusnäitajat (verekaotus ≥ 500 ml või lisaks uterotoonikumide kasutamine) arvestades olid tulemused mõlemas ravirühmas sarnased (karbetotsiin: 2135 uurimiselalust, 14,47%; oksütotsiin: 2122 uurimiselalust, 14,38%; suhteline risk [RR] 1,01; 95% CI: 0,95 kuni 1,06), mis näitab, et karbetotsiin ei ole esmast efektiivsuse tulemusnäitajat silmas pidades oksütotsiinist vähem tõhus.

Lapsed

Karbetotsiini kliinilise arendamise käigus sünnitusjärgse verejooksu vältimiseks pärast vaginaalset sünnitust, said 151 naist vanuses 12 kuni 18 aastat karbetotsiini soovitatud annuses 100 mikrogrammi ja 162 naist oksütotsiini 10 RÜ. Efektiivsus ja ohutus oli neil patsientidel kahes ravirühmas sarnane.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Karbetotsiini farmakokineetikat on uuritud tervetel naissoost uuritavatel. Karbetotsiinil on pärast intravenooset manustamist kahefaasiline eliminatsioon, farmakokineetika on annustevahemikus 400...800 mikrogrammi lineaarne. Mediaanne lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast

intravenooset manustamist 33 minutit ja pärast intramuskulaarset manustamist 55 minutit. Intramuskulaarsel manustamisel saavutatakse maksimaalsed kontsentratsioonid pärast 30 minutit ja keskmine biosaadavus on 77%. Keskmine jaotusruumala pseudo-tasakaalu tingimustes (V_z) on 22 liitrit. Muutumatu vormi renaalne kliirens on madal, < 1% süstitud annusest eritub neerude kaudu muutumatul kujul.

Pärast 70 mikrogrammi karbetotsiini intramuskulaarset manustamist viiele tervele imetavale naisele olid karbetotsiini kontsentratsioonid piimaproovides määratavad. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas oli alla 20 pikogrammi/ml, mis oli ligikaudu 56 korda madalam kui plasmas 120. minutil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidel, kus ravimit manustati poegimisest kuni 21. laktatsiooni päevani, näitasid järglaste kehakaalu iibe langust. Teisi toksilisi toimeid ei täheldatud. Näidustus ei kohusta läbi viima uuringuid toimest fertiilsusele või embrüotoksilisusele.

Kartsinogeensuse uuringuid karbetotsiiniga ei ole läbi viidud, sest näidustuse kohaselt manustatakse ravimit ainult üks kord.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-metioniin
Suktsiinhape
Mannitool
Naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.
Pärast viaali avamist: lahus tuleb kasutada kohe.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml süstelahust sisaldavad klaasviaalid (tüüp I klaas, 2R) bromobutüülkorgi ja alumiiniumist gofreeritud korgiga.

Pakendis 5 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PABAL on ainult intravenoosseks ja intramuskulaarseks manustamiseks.
Kasutada ainult selgeid ja ilma osakesteta lahuseid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

539807

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.12.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2023