

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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/injektiopullo

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

Annostus

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

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Pabal tulee antaa hitaana, 1 minuutin kestäväinä 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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksa- tai munuaissairaus.
- Pre-eklampsia tai eklampsia
- 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 karbetesiinin 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.

Karbetesiini on tarkoitettu ainoastaan kerta-annoskäyttöön. Se täytyy antaa hitaana, 1 minuutin kestäväenä injektiona. Jos kohdun hyponia tai atonia ja siitä johtuva runsas verenvuoto jatkuu, on harkittava lisähoitoa oksitosiinilla ja/tai ergometriinilla. Tietoja karbetesiinin lisäännosten tai karbetesiinin käyttämisestä oksitosiinin annon jälkeen jatkuvassa kohdun atoniassa ei ole.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet karbetesiinilla olevan vähäistä antidiureettista vaikutusta (vasopressori-aktiivisuus: < 0,025 IU/injektio-pullo) 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 solun ulkoisen nesteen kertyminen voi aiheuttaa vaaraa jo ylikuormittuneelle elimistölle. Hoitavan lääkärin on mietittävä karbetesiinin mahdolliset hyödyt ja haitat tarkkaan ennen karbetesiinin antamista.

Erityistutkimuksia raskausdiabeteksessä ei ole suoritettu.

Karbetesiinin tehoa ei ole tutkittu vaginaaliseen synnytyksen jälkeen.

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 inhalaatioanestetit, 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 käynnistämisessä (ks. Kohta 4.3).

Imetys

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 kudos	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lämmön tunne	Vilunväristykset, kipu

Kliinisissä tutkimuksissa hikoilua ja takykardiaa ilmoitettiin satunnaisina tapauksina.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Karbetesiinin 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 nesteen nauttimiseen. Koska karbetesiini on oksitosiinin analogi, näiden tapahtumien mahdollisuutta karbetesiinia 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 annon jälkeen kohdun supistukset alkavat nopeasti ja voimakas supistus saadaan 2 minuutin kuluessa.

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

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-kliniinen 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 karbetosiinilla 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 injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varoitukset 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

12.7.2017