

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PABAL 100 Mikrogramm/ml - Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carbetocin 100 Mikrogramm/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PABAL ist indiziert zur Prävention von postpartalen Blutungen aufgrund einer Uterusatonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nach Kaiserschnittgeburt unter epiduraler oder spinaler Anästhesie:

1 ml PABAL mit 100 Mikrogramm Carbetocin wird ausschließlich intravenös in der Klinik unter ärztlicher Aufsicht injiziert.

Vaginale Geburt:

1 ml PABAL mit 100 Mikrogramm Carbetocin wird intravenös oder intramuskulär in der Klinik unter ärztlicher Aufsicht injiziert.

Art der Anwendung

Für die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.

Carbetocin darf nur nach der Geburt des Kindes verabreicht werden und soll dann sobald als möglich nach der Geburt, vorzugsweise vor der Entfernung der Plazenta, verabreicht werden.

Für die intravenöse Verabreichung muss Carbetocin langsam über einen Zeitraum von 1 Minute verabreicht werden.

PABAL ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es dürfen keine weiteren Dosen von Carbetocin verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Carbetocin bei Kindern unter 12 Jahren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carbetocin bei Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Derzeit vorhandene Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben. Es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gemacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Während der Schwangerschaft und der Wehen vor der Geburt des Kindes
- Carbetocin darf nicht zur Einleitung der Wehentätigkeit angewendet werden
- Überempfindlichkeit gegen Carbetocin, Oxytocin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nieren- oder Lebererkrankungen
- schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen
- Epilepsie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbetocin darf nur in geburtshilflichen Kliniken mit erfahrenem, qualifiziertem und durchgehend erreichbarbarem Personal verabreicht werden.

Carbetocin darf nicht vor der Geburt des Kindes angewendet werden, da die uterotone Wirkung von Carbetocin über mehrere Stunden anhält. Dies steht in markantem Gegensatz zur schnellen Abnahme der Wirkung von Oxytocin nach Beendigung der Infusion.

Sollten die vaginalen oder uterinen Blutungen nach Verabreichung von Carbetocin anhalten, muss die Ursache festgestellt werden. Eventuelle Ursachen könnten Reste der Plazenta, ein Dammriss, vaginale und zervikale Risswunden, eine unzureichende operative Versorgung des Uterus oder Blutgerinnungsstörungen sein.

Carbetocin ist nur zur einmaligen intramuskulären oder intravenösen Anwendung bestimmt. Im Falle der intravenösen Verabreichung muss es langsam über einen Zeitraum von 1 Minute verabreicht werden. Bei fortgesetzter Uterushypotonie oder -atonie und folglich exzessiven Blutungen soll die zusätzliche Behandlung mit anderen Uterotonika in Betracht gezogen werden. Es gibt keine Daten zur Gabe zusätzlicher Dosen von Carbetocin oder Anwendung von Carbetocin bei anhaltender Uterusatonie nach Oxytocin-Gabe.

Tierstudien haben ergeben, dass Carbetocin einen antidiuretischen Effekt besitzt (Vasopressin-Aktivität: $<0,025$ I.E./Durchstechflasche). Daher kann die Möglichkeit einer Hyponatriämie nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patientinnen, die große Volumina von Infusionslösungen erhalten. Frühe Anzeichen von Benommenheit, Apathie und Kopfschmerzen sind zu beachten, um Krämpfe und Koma zu verhindern.

Grundsätzlich ist Carbetocin mit Vorsicht bei Migräne, Asthma und kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen Situationen, in denen eine schnelle Erhöhung des extrazellulären Wassers den ohnehin überlasteten Organismus gefährden kann, einzusetzen. Die Entscheidung, Carbetocin anzuwenden, ist in diesen speziellen Fällen vom Arzt mittels sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse zu treffen.

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Carbetocin bei Patientinnen mit Eklampsie vor. Die Patientinnen mit Eklampsie und Präeklampsie haben unter genauer ärztlicher Aufsicht zu stehen.

Es wurden keine Studien hinsichtlich Schwangerschaftsdiabetes durchgeführt.

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels PABAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Carbetocin zusammen mit Analgetika, Spasmolytika und Mitteln zur epiduralen oder spinalen Anästhesie verabreicht. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt. Spezielle Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

Da Carbetocin strukturell dem Oxytocin verwandt ist, können Wechselwirkungen, die mit Oxytocin assoziiert werden, auch bei Carbetocin nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Oxytocin 3 - 4 Stunden nach der prophylaktischen Verabreichung eines Vasokonstriktors zusammen mit einer Kaudalanästhesie verabreicht wurde, wurde schwere Hypertonie beobachtet.

In Kombination mit Mutterkorn-Alkaloiden, wie z.B. Methylergometrin, können Oxytocin und Carbetocin die blutdrucksteigernde Wirkung dieser Mittel verstärken. Bei der Anwendung von Oxytocin oder Methylergometrin nach der Gabe von Carbetocin besteht das Risiko einer kumulierten Wirkung.

Da festgestellt wurde, dass Prostaglandine die Wirkung von Oxytocin verstärken, muss erwartet werden, dass dies auch bei Carbetocin der Fall ist. Es wird daher nicht empfohlen, Prostaglandine und Carbetocin gemeinsam anzuwenden. Sollten sie gleichzeitig verabreicht werden, muss die Patientin sorgfältig überwacht werden.

Einige Inhalations-Anästhetika, wie z.B. Halothan oder Cyclopropan können die blutdrucksenkende Wirkung verstärken und die Wirkung von Carbetocin auf den Uterus abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxytocin wurden Arrhythmien beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carbetocin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und darf nicht zur Einleitung der Wehentätigkeit verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Während klinischer Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschleusen der Muttermilch beobachtet. Bei stillenden Frauen wurden geringe Mengen von Carbetocin in der Muttermilch festgestellt (siehe Abschnitt 5.2). Die geringen Mengen, die nach einer einmaligen Carbetocin-Injektion in das Kolostrum oder in die Muttermilch übergehen und anschließend vom Säugling aufgenommen werden, werden vermutlich im Magen-Darm-Trakt durch Enzyme abgebaut.

Das Stillen muss nach der Anwendung von Carbetocin nicht eingeschränkt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Carbetocin beobachtet wurden, waren in Häufigkeit und Art dieselben, die mit Oxytocin beobachtet wurden.

Intravenöse Verabreichung – tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen*

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Tremor	Schwindel	
Herzerkrankungen			Tachykardie, Bradykardie, die zum Herzstillstand führen kann ^{***} , Arrhythmien ^{***} , Myokardischämie ^{***} , und QT Verlängerung ^{***}
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Metallischer Geschmack im Mund, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Frösteln, Schmerzen	

* Basierend auf Studien bei Kaiserschnittgeburten

^{***} Wurde für den Wirkstoff Oxytocin berichtet (dieser ist strukturell eng verwandt mit Carbetocin)

In klinischen Studien wurde in Einzelfällen über Schweißausbrüche berichtet.

*Intramuskuläre Verabreichung** – tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen*

Systemorganklasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$),	Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Tremor	
Herzerkrankungen	Tachykardie		Bradykardie***, Arrhythmien***, Myokardischämie***, und QT Verlängerung***
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Brustkorb	Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Frösteln, Schmerzen		

** Basierend auf Studien bei Vaginalgeburten

*** Wurde für den Wirkstoff Oxytocin berichtet (dieser ist strukturell eng verwandt mit Carbetocin)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Überdosierung mit Carbetocin kann uterine Hyperaktivität hervorrufen. Ursache hierfür kann Überempfindlichkeit auf Carbetocin sein.

Überstimulierung mit starken (hypertonen) oder verlängerten (tetanischen) Kontraktionen aufgrund von Oxytocin-Überdosierung kann eine Uterusruptur oder postpartale Blutungen hervorrufen.

Überdosierung mit Oxytocin kann in schweren Fällen zu Hyponatriämie und Wasserintoxikation führen, insbesondere bei gleichzeitiger exzessiver Flüssigkeitsaufnahme. Da Carbetocin ein Analogon von Oxytocin ist, kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Bei Überdosierung mit Carbetocin soll eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überdosierung ist der Mutter Sauerstoff zu geben. Im Falle einer Wasserintoxikation ist es wichtig, die Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken, die Diurese anzuregen, die Elektrolyt-Störung zu korrigieren und eventuell auftretende Konvulsionen zu kontrollieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Oxytocin und Analoga
ATC-Code: H01BB03

Die pharmakologischen und klinischen Eigenschaften von Carbetocin entsprechen denen eines langwirkenden Oxytocin-Agonisten.

Wie Oxytocin bindet Carbetocin selektiv an Oxytocin-Rezeptoren im glatten Uterusmuskel, stimuliert rhythmische Kontraktionen des Uterus, steigert die Frequenz bereits vorhandener Kontraktionen und erhöht den Tonus der Uterusmuskulatur.

Post partum kann Carbetocin die Rate und Stärke der spontanen uterinen Kontraktionen steigern. Nach intravenöser oder intramuskulärer Carbetocin-Gabe beginnen die uterinen Kontraktionen rasch mit einer starken Kontraktion innerhalb von 2 Minuten.

Eine einmalige intravenöse oder intramuskuläre Dosis von 100 Mikrogramm Carbetocin nach der Geburt ist ausreichend, um adäquate uterine Kontraktionen aufrecht zu erhalten, die Uterusatonie und übermäßige Blutungen verhindern. Dies ist vergleichbar mit einer über mehrere Stunden dauernden Oxytocin-Infusion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Carbetocin bei der Prävention von postpartalen Blutungen aufgrund einer Uterusatonie nach einem Kaiserschnitt wurde in einer randomisierten aktiv kontrollierten, doppelblinden, Double-Dummy, Parallelgruppen-Studie ermittelt, die darauf ausgerichtet war die Wirksamkeit und Sicherheit von Carbetocin im Vergleich zu 25 I.E. Oxytocin zu ermitteln. Sechshundertneunundfünfzig gesunde Schwangere, die freiwillig eine Kaiserschnittgeburt unter epiduraler Anästhesie vollzogen, erhielten entweder 100 µg/ml Carbetocin als einen intravenösen Bolus oder 25 I.E. Oxytocin als eine 8 h intravenöse Infusion.

Die Ergebnisanalyse des primären Endpunkts und zwar der Notwendigkeit einer zusätzlichen oxytozischen Intervention, zeigte, dass eine zusätzliche oxytozische Intervention bei 15 (5%) Patientinnen, die 100 µg Carbetocin intravenös erhielten, notwendig war. Im Vergleich dazu brauchten 32 (10%) Patientinnen der Oxytocin-Gruppe, die 25 I.E. erhielten, eine zusätzliche oxytozische Intervention ($p=0,031$).

Die Wirksamkeit von Carbetocin bei der Prävention von postpartalen Blutungen nach einer vaginalen Geburt wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie ermittelt. Insgesamt wurden 29.645 Patientinnen randomisiert und erhielten entweder eine einzige intramuskuläre Dosis 100 µg Carbetocin oder 10 I.E. Oxytocin. Für den primären Endpunkt, einen Blutverlust von ≥ 500 mL oder dem Einsatz zusätzlicher uterotonischer Mittel, wurden ähnliche Raten in beiden Behandlungsgruppen erzielt (Carbetocin: 2135 Patientinnen (14,47%); Oxytocin: 2.122 Patientinnen (14,38%); relatives Risiko [RR] 1,01; KI: 0,95 bis 1,06). Dies zeigte, dass Carbetocin in Hinsicht auf den primären Endpunkt Oxytocin nicht unterliegt.

Kinder und Jugendliche

In der klinischen Entwicklung von Carbetocin für die Prävention von postpartalen Blutungen nach einer vaginalen Geburt erhielten 151 Frauen zwischen 12 und 18 Jahren die empfohlene Dosis von 100 µg Carbetocin und 162 erhielten 10 I.E. Oxytocin. Die Wirksamkeit und Sicherheit waren bei diesen Patienten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Carbetocin wurde in gesunden Frauen untersucht. Nach intravenöser Verabreichung weist Carbetocin eine biphasische Elimination mit linearer Pharmakokinetik im Dosisbereich von 400 bis 800 Mikrogramm auf. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 33 Minuten nach intravenöser Verabreichung und 55 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung. Nach intramuskulärer Verabreichung werden die Höchstkonzentrationen nach 30 Minuten erreicht und die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt 77%. Das mittlere Verteilungsvolumen bei einem Pseudo-Equilibrium (V_z) beträgt 22 Liter. Die renale Clearance der unveränderten Form ist niedrig; $<1\%$ der injizierten Dosis werden unverändert von den Nieren ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Verabreichung von 70 µg Carbetocin in 5 gesunden stillenden Müttern wurden Carbetocin-Konzentrationen in Milchproben festgestellt. Die durchschnittlichen, maximalen Konzentrationen in der Milch lagen unter 20 pg/mL und waren damit nach 120 Minuten ca. 56-mal niedriger als im Plasma.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxikologie bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und der lokalen Toleranz ergaben kein spezielles Risiko für den Menschen. Eine Studie zur Reproduktionstoxizität in Ratten mit täglicher Wirkstoffverabreichung nach der Geburt bis Tag 21 der Laktation zeigte eine reduzierte Gewichtszunahme der Jungtiere. Es wurden keine anderen toxischen Wirkungen

beobachtet. Aufgrund der Indikation von Carbetocin sind keine Studien zur Fertilität oder Embryotoxizität durchgeführt worden. Karzinogenitätsstudien wurden mit Carbetocin aufgrund der Einmaldosierung nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Methionin, Bernsteinsäure, Mannitol, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach dem Öffnen der Durchstechflasche: die Lösung ist sofort zu verwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verbrauchen, außer die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung verhindert das Risiko einer mikrobiellen Kontamination.

Falls das Produkt nicht sofort aufgebraucht wird, liegen die Lagerbedingungen und die Aufbewahrungszeiten in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche aus Typ I-Glas (2R) mit Typ I-Bromobutylstopfen und einer Bördelecke aus Aluminium enthält 1 ml Injektionslösung.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

PABAL dient nur zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung. Nur klare und partikelfreie Lösungen sind anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.
1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-26452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. November 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.