

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

PABAL

100 mikrogramov/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Karbetocín 100 mikrogramov/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikácie

PABAL je indikovaný na prevenciu popôrodného krvácania z atonickej maternice.

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Cisársky rez vykonaný v epidurálnej alebo spinálnej anestézii*

Vezmite 1 ml PABALu obsahujúceho 100 mikrogramov karbetocínu a podajte výlučne intravenóznou injekciou za primeraného lekárskeho dohľadu v nemocnici.

##### *Vaginálny pôrod :*

Vezmite 1 ml PABALu obsahujúceho 100 mikrogramov karbetocínu a podajte ho intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou pod zodpovedajúcim lekárske dohľadom v nemocnici.

##### Spôsob podávania

Na intravenózne alebo intramuskulárne podanie.

Karbetocín sa môže podať iba po pôrode dieťaťa a čo najskôr po pôrode, najlepšie pred pôrodom placenty.

Pri intravenóznom podaní musí byť karbetocín podávaný pomaly, počas 1 minúty.

PABAL je určený len na jednorazové použitie. Nesmú sa podať žiadne ďalšie dávky karbetocínu.

*Pediatrická populácia*

Použitie karbetocínu u detí mladších ako 12 rokov nie je relevantné.

Bezpečnosť a účinnosť karbetocínu u dospievajúcich pacientov nebola stanovená. V časti 5.1 sú popísané v súčasnosti dostupné údaje, ale nedajú sa urobiť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

#### 4.3. Kontraindikácie

- \* Počas tehotenstva a v priebehu pôrodu, a pred pôrodom novorodenca.
- \* Karbetocín sa nesmie použiť na vyvolanie pôrodu.
- \* Precitlivenosť na karbetocín, oxytocín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- \* Choroby pečene alebo obličiek.
- \* Závažné kardiovaskulárne poruchy.
- \* Epilepsia.

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Karbetocín je určený na použitie len v dobre vybavených špecializovaných pôrodnických oddeleniach so skúseným a kvalifikovaným personálom, ktorý je 24 hodín plne k dispozícii.

Použitie karbetocínu v ktoromkoľvek štádiu pred pôrodom novorodenca nie je vhodné, pretože jeho uterotonická aktivita pretrváva niekoľko hodín. Tým sa výrazne líši od oxytocínu, u ktorého po ukončení infúzie dochádza k rýchlemu zníženiu účinku.

V prípade, že po podaní karbetocínu pretrváva vaginálne alebo maternicové krvácanie, musí sa určiť jeho príčina. Do úvahy je treba vziať také dôvody, ako sú zadržanie časti placenty, perineálne, vaginálne a maternicové lacerácie, nedostatočné zotavenie maternice alebo poruchy zrážania krvi.

Karbetocín je určený len na jednorazové intravenózne alebo intramuskulárne podanie. V prípade intravenózneho podania sa musí podávať pomaly, počas 1 minúty. V prípade pretrvávajúcej hypotónie alebo atónie maternice a následného nadmerného krvácania treba zvážiť prídavnú liečbu iným uterotonikom. Nie sú k dispozícii údaje o ďalších dávkach karbetocínu alebo o použití karbetocínu pri pretrvávajúcej atónii maternice po podaní oxytocínu.

Štúdie na zvieratách ukázali, že karbetocín má určitý antidiuretický účinok (aktivita vazopresínu < 0,025 IU/injekčná liekovka), a preto nemožno vylúčiť možnosť hyponatriémie, najmä u pacientok, ktoré zároveň dostávajú veľké objemy intravenózných tekutín. Je nevyhnutné včas rozoznať príznaky, ako ospalosť, apatia a bolesť hlavy, aby sa predišlo kŕčom a kóme.

Vo všeobecnosti karbetocín sa musí používať opatrne pri migréne, astme a kardiovaskulárnom ochorení alebo pri akomkoľvek inom stave, kedy rýchle hromadenie extracelulárnej vody môže vyvolať riziko pre už aj tak nadmerne zaťažovaný systém. V týchto konkrétnych prípadoch má lekár rozhodnúť o podaní karbetocínu až po starostlivom zvážení možného prospechu.

Nie sú dostupné údaje o použití karbetocínu u pacientov s eklampiou. Pacientov s eklampiou a preeklampiou je potrebné starostlivo sledovať.

Zatiaľ neboli vykonané žiadne špecifické štúdie ohľadom tehotenského *diabetes mellitus*.

#### 4.5. Liekové a iné interakcie

Počas klinických skúšok sa karbetocín podával s množstvom analgetík, spazmolytík a prípravkov používaných na epidurálnu alebo spinálnu anestéziu, pričom sa nepozorovali žiadne liekové interakcie.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie.

Keďže karbetocín je štrukturálne veľmi blízky oxytocínu, nemožno vylúčiť výskyt interakcií, ktoré sú známe v spojitosti s oxytocínom:

Bola hlásená ťažká hypertenzia po podaní oxytocínu 3 až 4 hodiny po profylaktickom podaní vazokonstriktora spolu s kaudálnou blokovou anestéziou.

V kombinácii s námel'ovými alkaloidmi ako metylergometrín, môžu oxytocín a karbetocín zosilniť hypertenzný účinok týchto liekov. Podanie oxytocínu alebo metylergometrínu po karbetocíne môže byť spojené s nebezpečenstvom kumulatívnej expozície.

Keďže sa zistilo, že prostaglandíny zosilňujú účinok oxytocínu, predpokladá sa tento účinok aj u karbetocínu. Preto sa neodporúča súbežné používanie prostaglandínov a karbetocínu. Ak sa podávajú súbežne, je potrebné pacienta starostlivo monitorovať.

Niektoré inhalačné anestetiká, ako halotán a cyklopropán, môžu zvýšiť hypotenzný účinok a oslabiť účinok karbetocínu na maternicu. Počas súbežného používania s oxytocínom boli hlásené arytmie.

#### **4.6. Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Počas tehotenstva je použitie karbetocínu kontraindikované a nesmie sa použiť na vyvolanie pôrodu (pozri časť 4.3).

##### Laktácia

Počas klinických skúšaní sa nezaznamenali významné účinky na uvoľňovanie mlieka. Zistilo sa, že do mlieka dojčiacich matiek prechádza z plazmy malé množstvo karbetocínu (pozri časť 5.2). Predpokladá sa, že malé množstvo karbetocínu, ktoré prechádza do mlieka alebo materského mlieka po jednej injekcii karbetocínu a je následne požitá dieťaťom, sa rozkladá črevnými enzýmami.

Dojčenie nie je potrebné obmedziť po použití karbetocínu.

#### **4.7. Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8. Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky zaznamenané u karbetocínu počas klinických skúšaní boli rovnakého typu a frekvencie ako nežiaduce účinky pozorované u oxytocínu.

*Intravenózne podanie\* - Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov*

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)</b>

Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť (vrátane anafylaktickej reakcie)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, tremor	závrat	
Poruchy srdca			tachykardia, bradykardia, ktorá môže viesť k zástave srdca, arytmia***, ischemia myokardu*** a prolongácia QT intervalu***
Poruchy ciev	hypotenzia, sčervenanie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bolesť na hrudníku, dyspnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha	kovová chuť v ústach, vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pocit tepla	zimnica, bolesť	

\* Na základe štúdií získaných pri sekcii

\*\*\* Hlásené s oxytocínom (veľmi podobná štruktúra karbetocínu)

V ojedinelých prípadoch sa počas klinických skúšaní bolo hlásené potenie.

*Intramuskulárne podanie\*\* - Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov*

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1000 až &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10000 až &lt; 1/1000</b>	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		
Poruchy imunitného systému			precitlivosť (vrátane anafylaktickej reakcie)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty	tremor	
Poruchy srdca	tachykardia		bradykardia***, arytmia***, ischemia myokardu*** a prolongácia QT intervalu***

Poruchy ciev	hypotenzia	návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bolesť na hrudníku	dyspnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest		zadržiavanie moču	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zimnica, horúčka, bolesť		

\*\* Na základe štúdií získaných pri vaginálnom pôrode

\*\*\* Hlásené s oxytocínom (veľmi podobná štruktúra karbetocínu)

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### **4.9. Predávkovanie**

Predávkovanie karbetocínom môže vyvolať hyperaktivitu maternice, či už z dôvodu precitlivenosti na tento liek alebo nie.

Hyperstimulácia prejavujúca sa silnými (hypertonickými) alebo predĺženými (tetanickými) sťahmi v dôsledku predávkovania oxytocínom môže viesť k ruptúre maternice alebo popôrodnému krvácaniu.

Predávkovanie oxytocínom môže u ťažkých prípadov viesť k hyponatriémii a intoxikácii vodou, najmä ak je spojené so súčasným nadmerným príjmom tekutín. Keďže karbetocín je analógom oxytocínu, nedá sa vylúčiť možnosť podobnej príhody.

Liečenie predávkovania karbetocínom pozostáva zo symptomatickej a podpornej terapie. Keď sa dostavia príznaky predávkovania, matke je potrebné podať kyslík. V prípade intoxikácie vodou je dôležité obmedziť príjem tekutín, podporiť diurézu, upraviť elektrolytickú rovnováhu a kontrolovať kľče, ktoré sa môžu prípadne vyskytnúť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** Oxytocín a analógy

**ATC kód:** H01BB03

Farmakologické a klinické vlastnosti karbetocínu majú charakter dlhodobo účinkujúceho agonistu oxytocínu.

Podobne ako oxytocín, karbetocín sa selektívne viaže na receptory oxytocínu v hladkom svalstve maternice, stimuluje rytmické kontrakcie maternice, zvyšuje frekvenciu existujúcich kontrakcií a zvyšuje tonus svalstva maternice.

Karbetocín je schopný zvyšovať rýchlosť a silu spontánnych kontrakcií maternice po pôrode. Nástup kontrakcií maternice po intravenóznom alebo intramuskulárnom podaní karbetocínu je rýchly, so stálymi kontrakciami v rozmedzí 2 minút.

Jedna 100-mikrogramová intravenózna alebo intramuskulárna dávka karbetocínu podaná po pôrode novorodenca postačuje na udržanie primeraných kontrakcií maternice, ktoré zabraňujú atónii maternice a nadmernému krvácaniu a je porovnateľná s infúziou oxytocínu trvajúcou niekoľko hodín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť karbetocínu v prevencii popôrodného krvácania v dôsledku atónie maternice po cisárskom reze bola stanovená v randomizovanej, aktívnej kontrolovanej, dvojito zaslepenej, paralelnej skupine, ktorá bola určená na stanovenie účinnosti a bezpečnosti karbetocínu v porovnaní s oxytocínom 25 IU. Šesťsto päťdesiatdeväť zdravých tehotných žien, ktoré sa podrobili elektívnomu cisárskemu rezu v epidurálnej anestézii, dostalo buď 100 mg / ml karbetocínu ako intravenóznou bolusovú dávku alebo 25 IU oxytocínu ako intravenóznou infúziou 8 hodín.

Výsledky analýzy primárneho cieľového ukazovateľa, potreba ďalšieho oxytocického zásahu, ukázali, že je potrebný ďalší oxytocický zásah u 15 (5%) subjektov dostávajúcich karbetocín 100 µg IV v porovnaní s 32 (10%) subjektov v oxytocíne. Skupina 25 IU ( $p = 0,013$ ).

Účinnosť karbetocínu v prevencii popôrodného krvácania po vaginálnom pôrode sa stanovila v jednej randomizovanej, aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií. Celkovo bolo randomizovaných 29645 jedincov, ktorí dostali jednu intramuskulárnu dávku buď 100 µg karbetocínu alebo 10 IU oxytocínu. Pre primárny cieľový úbytok krvi  $\geq 500$  ml alebo použitie ďalších uterotoník sa podobné miery získali v oboch liečebných skupinách (karbetocín: 2135 jedincov, 14,47%; oxytocín: 2122 jedincov, 14,38%; relatívne riziko [RR] 1,01; 95 % CI: 0,95 až 1,06), čo dokazuje, že karbetocín nie je horší v porovnaní s oxytocínom, pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ.

#### Pediatrická populácia

V klinickom vývoji karbetocínu na prevenciu popôrodného krvácania po vaginálnom pôrode dostalo 151 žien vo veku 12 až 18 rokov karbetocín v odporúčanej dávke 100 µg a 162 dostalo 10 IU oxytocínu. Účinnosť a bezpečnosť bola v oboch liečebných ramenách u týchto pacientov podobná.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika karbetocínu bola skúmaná u zdravých žien. Karbetocín vykazuje po vnútrožilovom podaní dvojfázovú elimináciu s lineárnou farmakokinetikou v rozsahu dávok od 400 do 800 mikrogramov. Medián polčasu terminálnej eliminácie je približne 33 minút po intravenóznom podaní a 55 minút po intramuskulárnom podaní. Po intramuskulárnom podaní sa maximálne koncentrácie dosiahnu po 30 minútach a priemerná biologická dostupnosť je 77%. Priemerný distribučný objem pri pseudo-rovnováhe ( $V_z$ ) je 22 l. Renálny klírens nezmenenej formy je nízky, < 1 % dávky podanej injekčne sa vylúči nezmenené obličkami.

Po intramuskulárnom podaní 70 µg karbetocínu 5 zdravým dojčiacim matkám, boli koncentrácie karbetocínu detegovateľné vo vzorkách mlieka. Priemerné najvyššie koncentrácie v mlieku boli pod 20 pg/ml, ktoré bolo približne 56-krát nižšie ako v plazme po 120 minútach.

## 5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a lokálnej znášateľnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, s každodenným podávaním lieku od narodenia až do 21. dňa laktácie, ukázali zníženie prírastku telesnej hmotnosti mláďat. Žiadne iné toxické účinky sa nepozorovali. Indikácia nebola dôvodom na uskutočnenie štúdií plodnosti alebo embryotoxicity.

Vzhľadom na to, že pri danej indikácii sa môže karbetocín podať len v jednej dávke, štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

L-metionín  
kyselina jantarová  
manitol  
hydroxid sodný na úpravu pH  
voda na injekcie

### **6.2. Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení injekčnej liekovky: roztok sa musí použiť ihneď.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávanie počas používania zodpovedá používateľ.

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Sklenené injekčné liekovky typu I (2R) uzatvorené bromobutylovými uzávermi s hliníkovou objímkou. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

Balenie po 5 injekčných liekoviek.

### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

PABAL je určený na intravenózne a intramuskulárne použitie.

Použiť sa môže len číry roztok bez nerozpustených častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ferring Léčiva, a.s.  
K Rybníku 475  
252 42 Jesenice u Prahy  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0223/06-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25.05.2006  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.01.2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023