

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PABAL 100 mcg/ml I.V./ I.M. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Karbetesin100 mikrogram/ml

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit.....2M (pH 5,5 ayarlaması için)

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PABAL uterus atonisi nedeniyle postpartum hemorajinin önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Vajinal doğum ve epidural veya spinal anestezi altında sezaryen ile doğum:

100 mikrogram karbetesin içeren 1 ml PABAL hastanede, yeterli tıbbi gözetim altında damar içine intravenöz enjeksiyonla veya kas içine intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Karbetesin bebeğin doğumundan sonra mümkün olduğunca çabuk ve tercihen plasentanın atılmasından önce uygulanmalıdır.

İntravenöz uygulama için, karbetesin 1 dakikadan uzun sürede yavaşça uygulanmalıdır. Pabal sadece tek dozda uygulanır. Sonradan ek doz uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

PABAL damar içine intravenöz enjeksiyonla veya kas içine intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Karbetesin 12 yaş altındaki çocuklarla ilgili kullanımı yoktur.

Karbetesinin güvenlik ve etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut veriler bölüm 5.1'de tanımlanmıştır ancak pozolojide önerisi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bildirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bebek doğmadan önce (gebelikte ve doğum eyleminde) kullanılmaz.
- Doğum indüksiyonu için kullanılmamalıdır.
- Karaciğer veya böbrek hastalıkları
- Epilepsi
- Ciddi kardiyovasküler bozukluklar
- Karbetesin, oksitosin veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karbetesin, sadece tecrübeli ve nitelikli personelin her zaman hazır bulunduğu iyi donanımlı uzman obstetri birimlerinde kullanılmalıdır.

Karbetesinin doğumdan önceki herhangi bir aşamada kullanılması uygun değildir. Çünkü karbetesinin uterotonik aktivitesi, tek bir bolus enjeksiyonundan sonra saatlerce devam eder. Bu durum, oksitosin infüzyonunun kesilmesinden sonra gerçekleşen hızlı etki azalmasına belirgin bir tezatlık göstermektedir.

Uterusta hipotoni ya da atoni durumunda ve izleyen aşım kanamalarında, karbetesin uygulandıktan sonra süren kanamalarda kanama nedeni belirlenmelidir. İçeride kalan plasenta parçaları, perineal, vajinal ve servikal yırtıklar, uterusun yetersiz onarılması veya kan pıhtılaşma bozuklukları gibi sebepler dikkate alınmalıdır.

Karbetesin, intramüsküler veya intravenöz enjeksiyonla yalnızca bir kez uygulanır. İntravenöz enjeksiyon durumunda PABAL, 1 dakikadan uzun sürede yavaşça uygulanmalıdır. Uterus hipotonisi veya atonisinin devam etmesi ve takip eden aşırı kanama durumunda, diğer uterotonik ile ek tedavi düşünülmelidir. İlave karbetesin dozları veya oksitosinden sonra uterus atonisinin devam etmesiyle ilgili karbetesin kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, karbetesinin bir miktar antidiüretik aktiviteye (vasopressin aktivitesi: < 0,025 IU/flakon) sahip olduğunu ve bu nedenle özellikle büyük miktarlarda intravenöz sıvı alan hastalarda, hiponatremi olasılığının ihtimal dışı bırakılamayacağını göstermiştir. Konvülsiyonları ve koma durumunu önlemek için uyusukluk, halsizlik ve baş ağrısı gibi erken belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Karbetesin genel olarak migren, astım ve kardiyovasküler hastalık veya hızlı bir ekstraselüler su ilavesinin zaten aşırı yüklenmiş bir sistem için tehlike teşkil edebilecek herhangi bir durumun mevcudiyetinde dikkatle kullanılmalıdır. Karbetesin uygulama kararı, bu gibi özel durumlarda karbetesinin sağlayabileceği olası faydalar dikkatli bir şekilde hesap edildikten sonra doktor tarafından verilebilir.

Eklampsi hastalarında karbetesinin kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir. Eklampsi ve preeklampsi hastaları, kan basıncındaki değişiklikler açısından izlenmelidir.

Gebeliğe bağlı diabetes mellitus ile ilgili spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

PABAL her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalar sırasında karbetesin, bir dizi analjezik, spazmolitik ve epidural veya spinal anestezi için kullanılan ajanlar ile birlikte uygulanmış ve hiçbir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Karbetesinin oksitosine yapısal olarak benzer olması nedeniyle, oksitosinle ilişkili olduğu bilinen etkileşimlerin oluşumu ihtimal dahilindedir: Kaudal blok anestezisi ile birlikte profilaktik vazokonstriktör uygulamasından 3-4 saat sonra oksitosin verildiğinde şiddetli hipertansiyon bildirilmiştir.

Oksitosin, karbetesin ve metilergometrin gibi ergo alkaloidleri birlikte kullanıldığında, bu ajanların kan basıncını artırma etkilerini güçlendirebilir. Oksitosin ve metilergometrin, karbetesinden sonra uygulanırsa, kümülatif maruziyet riski oluşabilir.

Prostaglandinlerin oksitosinin etkisini güçlendirdiği bulunmuştur. Bunun karbetesin ile olması da beklenir. Bu yüzden, prostaglandinlerin karbetesin ile birlikte kullanılmaması önerilir. Eğer birlikte uygulanırlarsa, hasta gözlem altında tutulmalıdır.

Halotan ve siklopropan gibi bazı inhalasyon anestezikleri, hipotansif etkiyi artırıp karbetesinin uterus üzerindeki etkisini zayıflatabilir. Oksitosinde, eşzamanlı kullanım sırasında aritmiler bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Karbetesin, gebelik sırasında kontrendikedir ve doğum indüksiyonu için kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Klinik çalışmalar sırasında, süt verme üzerine hiçbir belirgin etki bildirilmemiştir. Emziren

kadınlarda az miktarda karbetosinin, plazmadan anne sütüne geçtiği gösterilmiştir (bkz bölüm 5.2). Tek bir karbetosin enjeksiyonundan sonra kolostruma veya anne sütüne geçen ve sonrasında bebek tarafından yutulan küçük miktarların bağırsakta enzimler tarafından parçalandığı düşünülmektedir. Karbetosin kullanımından sonra emzirmenin kısıtlanmasına gerek yoktur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlgili değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında karbetosin ile gözlenen advers olaylar, oksitosin ile gözlenen advers olaylarla aynı tipte ve aynı sıklıktadır.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıflaması kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İntravenöz enjeksiyonla uygulama*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Taşikardi, bradikardi***, aritmi***, miyokard iskemisi*** ve QT uzaması***

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Hipotansiyon, kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Göğüs ağrısı, dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın: Ağızda metalik tat hissi, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Pruritus

Kas - iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Sıcaklık hissi

Yaygın: Üşüme, ağrı

* Sezaryen doğumdaki çalışmalara dayanarak

***Karbetsin yapısı ile yakından ilgili olan oksitosin ile bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda terleme münferit vakalar olarak bildirilmiştir.

İntramüsküler enjeksiyonla uygulama**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Titreme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi

Bilinmiyor: Bradikardi***, aritmi***, miyokard iskemisi*** ve QT uzaması***

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: Kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Pruritus

Kas - iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Üşüme, ateş, ağrı

**Vajinal doğumdaki çalışmalara dayanarak

***Karbetsin yapısı ile yakından ilgili olan oksitosin ile bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı karbetosin dozu, bu ajana karşı aşırı duyarlılığa bakılmaksızın uterus hiperaktivitesine yol açabilir.

Aşırı oksitosin dozundan kaynaklanan güçlü (hipertonik) veya uzamış (tetanik) kontraksiyon hiperstimülasyonu uterus rüptürüne veya postpartum kanamaya yol açabilir.

Aşırı oksitosin dozu, özellikle aşırı sıvı alımı ile ilişkilendirilen şiddetli vakalarda hiponatremiye ve su zehirlenmesine yol açabilir. Karbetosin, oksitosinin bir analogu olduğu için benzer vakaların görülme olasılığı ihtimal dışı bırakılamaz.

Tedavi:

Karbetosin aşırı dozunun tedavisi semptomatik ve destekleyici tedavilerden oluşmaktadır. Aşırı dozun belirtileri görüldüğünde anneye oksijen verilmelidir. Su zehirlenmesi durumlarında sıvı alımı sınırlanmalı, diürez desteklenmeli, elektrolit dengesizliği düzeltilmeli ve oluşan konvülsiyonlar kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hormonlar ve İnsülinler, hipofiz bezi ve hipotalamus hormonları ve analogları, arka hipofiz lobu hormonları, oksitosin ve analogları

ATC kodu: H01BB03

Karbetosinin farmakolojik ve klinik özellikleri, uzun süre etki gösteren bir oksitosin agonistinin özellikleridir.

Tıpkı oksitosin gibi karbetosin de seçici olarak uterus düz kaslarındaki oksitosin reseptörlerine bağlanır, ritmik uterus kontraksiyonlarını uyarır, mevcut kontraksiyon şiddetini ve uterus kas sisteminin tonüsünü artırır.

Karbetosin, doğum sonrasında uterusunda spontan uterus kontraksiyonlarının hızını ve kuvvetini artırma kapasitesine sahiptir. Karbetosin sonrasında uterus kontraksiyonu hızlı bir şekilde başlar ve 2 dakika içerisinde tam bir kontraksiyon elde edilir.

Doğum sonrasında uygulanan 100 mikrogramlık tek bir karbetosin intravenöz veya intramüsküler dozu, birkaç saat süren oksitosin infüzyonu ile karşılaştırıldığında, uterus atonisini ve aşırı kanamayı önleyen uygun uterus kontraksiyonunu sağlamak için yeterlidir.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Sezaryen doğumu takiben uterus atonisi nedeniyle postpartum hemorajiyi önlemede karbetosin etkinliği, karbetosinin etkinlik ve güvenliğini kanıtlamak için tasarlanmış randomize, aktif kontrollü,

çift kör, çift plasebo, paralel bir grup çalışması 25 IU oksitosinle kıyaslanarak belirlenmiştir. Kendi seçimleri doğrultusunda epidural anestezi altında sezaryen ameliyatı olan altı yüz elli dokuz sağlıklı gebe kadına bir IV bolus dozu olarak 100 mikrogram/ml karbetosin ya da 8 saatlik I.V. infüzyon olarak 25 IU oksitosin verilmiştir.

Primer sonlanım noktasında elde edilen analiz sonuçları ilave oksitosik müdahale gerektiğini göstermiş ve buna göre 25 IU grubundaki deneklerden 32'sine kıyasla (%10) ($p=0,031$), 100 mikrogram IV karbetosin alan deneklerin 15'i (%5) için ilave oksitosik müdahale gerekmiştir.

Vajinal doğumu takiben postpartum hemorajiyi önlemede karbetosin etkinliği randomize, aktif kontrollü, çift kör bir çalışmada gösterilmiştir. Toplam 29645 denek, tek bir intramüsküler doz halinde 100 mikrogram karbetosin veya 10 IU oksitosin uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. ≥ 500 mL kan kaybının veya ilave uterotonik kullanımının primer sonlanım noktası için, her iki tedavi grubunda da benzer oranlar elde edilmiş (karbetosin: 2135 denek, %14,47; oksitosin: 2122 denek, %14,38; nispi risk [RR] 1,01; %95 CI: 0,95 ilâ 1,06) ve bu da, primer sonlanım noktası konusunda karbetosinin en azından oksitosin kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Vajinal doğumu takiben postpartum hemorajiyi önlemede karbetosinin klinik geliştirmesinde, 12 ve 18 yaşları arasında 151 kadına önerilen 100 mikrogram dozajında karbetosin ve 162 kadına 10 IU oksitosin uygulanmıştır. Bu iki tedavi kolundaki hastalarda etkinlik ve güvenlik benzerdi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Karbetosinin farmakokinetiği sağlıklı kadın deneklerde araştırılmıştır.

Emilim:

I.M. uygulamayı takiben 30 dakika sonra doruk konsantrasyonlara ulaşılır ve ortalama biyoyararlanım %77'dir.

Dağılım:

5 sağlıklı emziren annede, 70 mikrogram karbetosinin I.M. uygulamasının ardından süt örneğinde plazma karbetosin konsantrasyonu saptanmıştır. Sütteki ortalama doruk konsantrasyonu 20 pg/ml'in altında olup 120 dakikada plazmadakinden yaklaşık 56 kat daha düşük çıkmıştır.

Psödo-dengede (V_z) ortalama dağılım hacmi 22 litredir.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

Karbetosin 400 ile 800 mikrogram doz aralığında, intravenöz uygulamadan sonra doğrusal farmakokinetik özelliklere sahip bifazik eliminasyon gösterir. Ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü; I.V. uygulamadan sonra 33 dakika, I.M. uygulamadan sonra 55 dakikadır.

Değişmemiş formun renal klirensi düşüktür, enjekte edilen dozun % 1'inden azı böbrek tarafından değişime uğramadan atılır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Bilgi mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel güvenlik farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve lokal tolerans çalışmaları esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için hiçbir risk bulunmadığını ortaya koymuştur. Sıçanlar üzerindeki bir üreme toksisitesi çalışması, doğumdan emzirmenin 21. gününe kadarki günlük ilaç uygulaması ile yavru vücut ağırlığında azalma gerçekleştiğini göstermiştir. Başka hiçbir toksik etki gözlenmemiştir. Bu belirti, fertilitate ve embriyotoksisite çalışmalarını desteklemez.

Endikasyonun tek doz niteliğinden dolayı, karbetosinle karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-metiyonin
Süksinik asit
Mannitol
pH ayarlaması için 2M sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Flakon açılır açılmaz, ürün hemen kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan açma/sulandırma/seyreltme yöntemleri mikrobiyal bulaşma riskini imkansız kılmadığı sürece, ürün hemen kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum sıkıştırılabilir kapaklı tip I bromobutil tıpalı tip I cam içinde 1 ml enjeksiyonluk çözelti içermektedir.

5x1 flakon, plastik tabla üzerinde karton kutuda sunulmaktadır.

1x1 flakon, karton kutuda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sadece, partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nurool Plaza No: 255 Kat 13
Maslak 34398 Sarıyer, İstanbul
Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

2015/307

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.04.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ