

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PABAL 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carbetocin 100 Mikrogramm/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vorbeugung postpartaler Blutungen aufgrund von Uterusatonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Carbetocin darf nur nach der Geburt verabreicht werden. Es sollte so schnell wie möglich nach der Geburt des Kindes und vorzugsweise vor der Ausstoßung der Plazenta angewendet werden.

Bei der intravenösen Injektion wird PABAL langsam über eine Minute verabreicht.

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 noch nicht erwiesen.

Derzeit vorhandene Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, allerdings können keine Empfehlungen bezüglich der Dosierung gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbetocin darf nur in geburtshilflichen Kliniken mit erfahrener qualifiziertem Personal verabreicht werden.

Carbetocin darf nicht vor der Geburt des Kindes angewendet werden, da die uterotone Wirkung von Carbetocin über mehrere Stunden anhält; im 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, perineale, vaginale und zervikale Lacerationen, unzureichende operative Versorgung des Uterus oder Blutgerinnungsstörungen sein.

Carbetocin ist nur zur einmaligen intramuskulären oder intravenösen Anwendung bestimmt. Bei der intravenösen Injektion muss es langsam über eine Minute verabreicht werden. Bei fortgesetzter Uterushypotonie oder -atonie und darauf folgenden exzessiven Blutungen sollte die zusätzliche Behandlung mit einem anderen Uterotonikum 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 sollten beachtet werden, um evtl. Krämpfe und Koma zu verhindern.

Grundsätzlich sollte 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, eingesetzt werden. Die Entscheidung, Carbetocin anzuwenden, sollte in diesen Fällen vom Arzt unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse getroffen werden.

Zur Verwendung von Carbetocin bei Patientinnen mit Eklampsie liegen keine Daten vor. Patientinnen mit Eklampsie und Präeklampsie müssen sorgfältig überwacht werden.

Es wurden keine Studien hinsichtlich Schwangerschaftsdiabetes durchgeführt.

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 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 Gabe von Oxytocin oder Methylergometrin nach Carbetocin-Gabe besteht das Risiko einer kumulierten Wirkung.

Da Prostaglandine die Wirkung von Oxytocin potenzieren, wird dies auch für Carbetocin erwartet. Es wird daher nicht empfohlen, Prostaglandine und Carbetocin gemeinsam anzuwenden. Sollten sie gleichzeitig verabreicht werden, muss die Patientin sorgfältig überwacht werden.

Eine Inhalations-Anästhetika, wie z. B. Halothan oder Cyclopropan, können die hypotonische Wirkung verstärken und die Wirkung von Carbetocin auf den Uterus abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Oxytocin wurde Arrhythmie beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carbetocin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und darf nicht zur Wehenauslösung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Während klinischer Studien wurde kein signifikanter Einfluss auf das Einschießen 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 die Muttermilch übergehen und anschließend vom Kind aufgenommen werden, werden vermutlich durch Enzyme im Darm abgebaut.

Das Stillen muss nach Anwendung von Carbetocin nicht eingeschränkt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Carbetocin beobachtet wurden, ähnelten denen von Oxytocin.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

In klinischen Studien wurde in Einzelfällen über Schwitzen berichtet.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Tabelle 1: Intravenöse Anwendung* – Tabellarische Zusammenfassung 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, Arrhythmie***, Myokardischämie***, QT-Verlängerung***
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Metallischer Geschmack, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Wärmegefühl	Frösteln, Schmerzen	

* basierend auf Studien zum Kaiserschnitt

*** in Zusammenhang mit Oxytocin berichtet (strukturell eng verwandt mit Carbetocin)

Tabelle 2: Intramuskuläre Anwendung** – Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 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***, Arrhythmie***, Myokardischämie***, 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 Unterhautzellgewebes		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Frösteln, Fieber, Schmerzen		

** basierend auf Studien zur vaginalen Geburt

*** in Zusammenhang mit Oxytocin berichtet (strukturell eng verwandt mit Carbetocin)

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

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 Blutungen post partum hervorrufen.

Überdosierung mit Oxytocin kann in schweren Fällen zu Hyponatriämie und Wasserin-

toxikation führen, insbesondere bei gleichzeitiger exzessiver Flüssigkeitsaufnahme. Da Carbetocin ein Analogon von Oxytocin ist, kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Bei Überdosierung mit Carbetocin sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Bei Symptomen einer Überdosierung sollte der Mutter Sauerstoff gegeben werden. Bei Wassereinlagerungen muss die Flüssigkeitszufuhr beschränkt, die Diurese gefördert, der Elektrolythaushalt

korrigiert und auftretende Krämpfe überwacht werden.

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 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 µg Carbetocin nach der Geburt ist ausreichend, um adäquate uterine Kontraktionen zu erreichen, die Uterusatonie und übermäßige Blutungen verhindern. Dies ist vergleichbar mit einer Oxytocin-Infusion über mehrere Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit von Carbetocin zur Vorbeugung postpartaler Blutungen aufgrund von Uterusatonie nach Kaiserschnitt wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden, „double dummy“ Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carbetocin im Vergleich zu Oxytocin 25 I.E. nachgewiesen. 659 gesunde Schwangere, die per elektivem Kaiserschnitt unter epiduraler Anästhesie entbunden wurden, erhielten entweder 100 µg/ml Carbetocin intravenös als Bolus oder 25 I.E. Oxytocin als 8-stündige intravenöse Infusion.

Die Analyseergebnisse des primären Endpunktes, des Bedarfs für zusätzliche oxytozische Maßnahmen, zeigten, dass bei 15 (5%) der intravenös mit 100 µg Carbetocin behandelten Probandinnen zusätzliche oxytozische Maßnahmen erforderlich waren, verglichen mit 32 (10%) Probandinnen in der Oxytocin 25 I.E.-Gruppe ($p = 0,031$).

Die Wirksamkeit von Carbetocin zur Vorbeugung postpartaler Blutungen nach vaginaler Geburt wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie nachgewiesen. Insgesamt wurden 29.645 Probandinnen randomisiert, denen einmalig entweder 100 µg Carbetocin oder 10 I.E. Oxytocin intramuskulär gegeben wurde. Für den primären Endpunkt Blutverlust ≥ 500 ml oder Gabe zusätzlicher Uterotonika wurden in beiden Behandlungsgruppen (Carbetocin: 2.135 Probandinnen, 14,47%; Oxytocin: 2.122 Probandinnen, 14,38%; relatives Risiko [RR] 1,01; 95% CI: 0,95 bis 1,06) ähnliche Werte erzielt. Das zeigt, dass Carbetocin hinsichtlich des primären Endpunktes im Vergleich zu Oxytocin nicht unterlegen war.

Kinder und Jugendliche

Während der klinischen Entwicklung von Carbetocin zur Prävention postpartaler Blutungen nach vaginaler Geburt erhielten 151 Frauen zwischen 12 und 18 Jahren Carbetocin in der empfohlenen Dosis von 100 µg, 162 erhielten 10 I.E. Oxytocin. Wirksamkeit und Sicherheit waren für diese Patientinnen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Carbetocin wurde bei gesunden Probandinnen untersucht. Nach intravenöser Verabreichung weist Carbetocin eine biphasische Elimination mit linearer Pharmakokinetik im Dosisbereich von 400 bis 800 µg auf. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 33 Minuten nach intravenöser Injektion und 55 Minuten nach intramuskulärer Injektion. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Konzentrationen nach 30 Minuten erreicht, wobei die durchschnittliche Bioverfügbarkeit 77 % beträgt. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Pseudo-Gleichgewicht (V_d) ist 22 Liter. Die renale Clearance der unveränderten Form ist niedrig; $< 1\%$ der injizierten Dosis werden unverändert von den Nieren ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Injektion von 70 µg Carbetocin waren bei 5 gesunden stillenden Müttern Carbetocin-Konzentrationen in Proben der Muttermilch nachweisbar. Durchschnittliche maximale Konzentrationen in der Milch lagen nach 120 Minuten unter 20 pg/ml, d. h. ca. 56-mal niedriger als im Blut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxikologie bei Wiederholungsdosierung, Genotoxizität und lokaler Verträglichkeit ergaben kein Risiko für den Menschen. Eine Studie zur Reproduktionstoxizität in Ratten mit täglicher Verabreichung 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 Sonstige Bestandteile

Methionin
Bernsteinsäure
Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

Aus mikrobiologischen Gesichtspunkten ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, beim Öffnen, beim Rekonstituieren und beim Verdünnen ist das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen.

Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsfristen und -bedingungen nach dem Öffnen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Durchstechflaschen sind in der Originalverpackung aufzubewahren, 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 (2 R) mit Typ I-Brombutylstopfen und einer Bördelkappe aus Aluminium enthält 1 ml Injektionslösung.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

PABAL ist ausschließlich intravenös und intramuskulär anzuwenden.

Es dürfen nur klare Lösungen, praktisch frei von Partikeln, verabreicht werden.

Die Arzneimittelreste und das Abfallmaterial müssen entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel

Mitvertreiber

Ferring Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Telefon 0431/5852 0
Telefax 0431/5852 74

8. ZULASSUNGSNUMMER

64579.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.07.2006/28.11.2007

10. STAND DER INFORMATIONEN

Juni 2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse: info-service@ferring.de

PABAL® 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

FERRING
ARZNEIMITTEL

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt