

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PABAL 100 microgram/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carbetocine 100 microgram/ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere kleurloze vloeistof

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

PABAL is geïndiceerd voor de preventie van een postpartum bloeding door uterusatonie

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Keizersnede bij epidurale of spinale anesthesie:*

Trek 1 ml PABAL (bevat 100 microgram carbetocine) op uit de injectieflacon. Uitsluitend toedienen door intraveneuze injectie onder strikt medisch toezicht in een ziekenhuis.

*Vaginale bevalling:*

Trek 1 ml PABAL (bevat 100 microgram carbetocine) op uit de injectieflacon. Toedienen door intraveneuze of intramusculaire injectie onder strikt medisch toezicht in een ziekenhuis.

##### Wijze van toediening

Voor intraveneuze of intramusculaire toediening.

Carbetocine moet alleen worden toegediend na de bevalling van het kind. Carbetocine moet zo snel mogelijk na de bevalling worden toegediend, bij voorkeur voor de verwijdering van de placenta.

Bij intraveneuze toediening moet carbetocine langzaam, gedurende 1 minuut, toegediend worden.

Pabal is uitsluitend bestemd voor éénmalige toediening. Er dienen géén verdere doses carbetocine te worden toegediend.

##### *Pediatische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van carbetocine bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van carbetocine bij adolescenten zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### 4.3 Contra-indicaties

- Tijdens de zwangerschap en de baring voor de geboorte van het kind.
- Carbetocine niet gebruiken bij de inleiding van de weeën.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, oxytocine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Lever- of nierlijden.
- Ernstige cardiovasculaire aandoeningen.
- Epilepsie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carbetocine is uitsluitend bestemd voor gebruik in goed uitgeruste gespecialiseerde verloskundige centra waar er steeds ervaren en gekwalificeerd personeel ter beschikking staat.

Het gebruik van carbetocine is niet geschikt in welk stadium voor de bevalling van het kind dan ook omdat zijn uterotone activiteit gedurende enkele uren blijft aanhouden. Dit staat in sterke tegenstelling tot de snelle vermindering van het effect die wordt waargenomen na stopzetting van een infusie oxytocine.

In geval van persisterende vaginale of uterusbloeding na toediening van carbetocine moet de oorzaak bepaald worden. Men moet denken aan oorzaken zoals retentie van placentafragmenten, perineale, vaginale en cervicale laceraties, onvoldoende herstel van de uterus, of stoornissen in de bloedstolling.

Carbetocine is uitsluitend bestemd voor eenmalige toediening, intramusculair of intraveneus. In geval van intraveneuze toediening, moet het langzaam gedurende 1 minuut toegediend worden. In geval van persisterende hypotonie of atonie van de uterus en de hevige bloedingen als gevolg daarvan, moet er een additionele behandeling met een ander uterotonicum overwogen worden. Er zijn geen gegevens bekend over additionele doses van carbetocine of over het gebruik van carbetocine na een persisterende uterusatonie na oxytocine.

Uit dierstudies blijkt dat carbetocine enige antidiuretische activiteit bezit (vasopressine activiteit: <0,025 IE/injectieflacon) en daardoor kan de mogelijkheid van hyponatriëmie niet uitgesloten worden, in het bijzonder bij patiënten die ook grote volumes intraveneuze vloeistoffen toegediend krijgen. De vroegtijdige symptomen van slaperigheid, lusteloosheid en hoofdpijn moeten herkend worden om convulsies en coma te voorkomen.

Over het algemeen moet carbetocine met voorzorg gebruikt worden in geval van migraine, astma en cardiovasculair lijden of elke toestand waarbij een snelle vermeerdering van het extracellulaire vocht risico's kan inhouden voor een reeds overbelast systeem. De arts kan de beslissing nemen om carbetocine toe te dienen, nadat hij zorgvuldig heeft afgewogen welk potentieel voordeel carbetocine kan bieden in deze bijzondere gevallen.

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van carbetocine bij patienten met eclampsie. Daarom moeten patienten met eclampsie en pre-eclampsie zorgvuldig worden gemonitord.

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij diabetes mellitus tijdens de zwangerschap.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens de klinische studies werd carbetocine toegediend in combinatie met een aantal analgetica, spasmolytica en middelen die gebruikt worden voor epidurale of spinale anesthesie, en er werden geen geneesmiddeleninteracties waargenomen. Er werden geen specifieke interactiestudies uitgevoerd.

Aangezien carbetocine qua chemische structuur sterk verwant is aan oxytocine, kan het optreden van de bekende interacties die gepaard gaan met oxytocine, niet uitgesloten worden:

Ernstige hypertensie werd gerapporteerd als oxytocine werd toegediend 3 tot 4 uur na de profylactische toediening van een vasoconstrictor in combinatie met caudale anesthesie.

In combinatie met ergot-alkaloïden, zoals methylergometrine, kunnen oxytocine en carbetocine het bloeddrukverhogende effect van deze middelen verhogen. Indien oxytocine of methylergometrine worden toegediend na carbetocine kan er een risico ontstaan voor cumulatieve blootstelling.

Aangezien men heeft ontdekt dat prostaglandines het effect van oxytocine kunnen versterken, wordt verwacht dat dit ook kan gebeuren met carbetocine. Daarom wordt niet aanbevolen prostaglandines en carbetocine samen te gebruiken. Als ze toch gelijktijdig worden toegediend, dient de patiënt nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Sommige inhalatie-anesthetica, zoals halothaan en cyclopropan, kunnen het hypotensieve effect van carbetocine versterken en diens effect op de uterus verzwakken. Er zijn arrhythmieën gerapporteerd voor oxytocine bij gelijktijdig gebruik.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Carbetocine is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en mag niet gebruikt worden voor de inleiding van de weeën (zie rubriek 4.3).

##### Borstvoeding

In de klinische studies werden er geen significante effecten op de melksecretie gerapporteerd.

Er werd aangetoond dat er kleine hoeveelheden carbetocine vanuit het plasma overgaan in de moedermelk bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 5.2). De kleine hoeveelheden die overgaan in het colostrum of de moedermelk na een enkelvoudige injectie van carbetocine en die vervolgens door de zuigeling worden ingeslikt, worden verondersteld afgebroken te worden door de enzymen in de darm.

Borstvoeding hoeft niet te worden beperkt na het gebruik van carbetocine.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die waargenomen werden met carbetocine tijdens de klinische studies, waren van dezelfde aard en frequentie als de bijwerkingen die waargenomen werden met oxytocine.

*Intraveneuze toediening\* - Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*

Orgaan systeem	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 en < 1/10	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, tremor	Duizeligheid	
Hartaandoeningen			Tachycardie, bradycardie†, aritmie†, myocardiale ischemie† en QT verlenging†
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en		Borstpijn, dyspneu	

mediastinumaandoeningen			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, buikpijn	Metaalsmaak, braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus		
Skeletspierstelsel- en bindweefselstelselaandoeningen		Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gevoel van warmte	Rillingen, pijn	

\*Gebaseerd op studies bij keizersnede

†Gerapporteerd bij oxytocine (qua structuur nauw verwant aan carbetocine)

Tijdens klinische studies is zweten in incidentele gevallen gerapporteerd.

*Intramusculaire toediening\*\* - Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*

Orgaan systeem	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 en < 1/10	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Tremor	
Hartaandoeningen	Tachycardie		Bradycardie†, aritmie†, myocardiale ischemie† en verlengd QT- interval†
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Opvliegers	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Borstpijn	Dyspneu	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, buikpijn, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstelselaandoeningen	Rugpijn, spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gevoel van warmte	Rillingen, pijn	

\*\*Gebaseerd op studies bij vaginale bevalling

†Gerapporteerd bij oxytocine (nauw verwant aan de structuur van carbetocine)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering van carbetocine kan aanleiding geven tot uterus hyperactiviteit ongeacht of ze al dan niet te wijten is aan overgevoeligheid voor dit product.

Hyperstimulatie met sterke (hypertonische) of langdurige (tetanische) contracties als gevolg van overdosering met oxytocine kan leiden tot uterusruptuur of postpartum bloeding.

Overdosering met oxytocine kan leiden tot hyponatriëmie en waterintoxicatie in ernstige gevallen, in het bijzonder geassocieerd met gelijktijdige overmatige vochtinname. Aangezien carbetocine een oxytocine-analoog is, kan de mogelijkheid van een vergelijkbare situatie niet uitgesloten worden.

De behandeling van de overdosering van carbetocine bestaat uit een symptomatische en ondersteunende behandeling. Wanneer tekenen of symptomen van overdosering optreden dient zuurstof te worden toegediend aan de moeder. In geval van waterintoxicatie is het essentieel om de vochtinname te beperken, diurese te bevorderen, een gestoorde elektrolytenbalans te herstellen en convulsies die eventueel kunnen optreden onder controle te brengen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oxytocine en analogen  
ATC code: H01BB03

De farmacologische en klinische eigenschappen van carbetocine zijn gelijk aan die van een lang werkende oxytocine agonist.

Zoals oxytocine, bindt carbetocine zich selectief aan de oxytocine receptoren in de gladde spieren van de uterus; het stimuleert de ritmische contracties van de uterus, het verhoogt de frequentie van de bestaande contracties en het verhoogt de tonus van de uterusmusculatuur.

In de postpartum uterus kan carbetocine de snelheid en de kracht van de spontane uteruscontracties verhogen. De uteruscontracties komen snel op gang na intraveneuze of intramusculaire toediening van carbetocine en binnen de 2 minuten wordt er een sterke contractie verkregen.

Een eenmalige dosis van 100 microgram carbetocine intraveneus of intramusculair toegediend na de bevalling van het kind volstaat om een adequate uteruscontractie te behouden die uterusatonie en overdreven bloeding voorkomt, vergelijkbaar met een infusie oxytocine van verscheidene uren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van carbetocine bij de preventie van postpartum bloedingen als gevolg van uterusatonie na een keizersnede werd vastgesteld in een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, dubbelblinde, dubbele dummy, parallel-groep studie ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van carbetocine vast te stellen in vergelijking met oxytocine 25 IE. Zeshonderd negenenvijftig gezonde zwangere vrouwen die electieve keizersnede onder epidurale anesthesie ondergaan, ontvingen ofwel carbetocine 100 µg/ml als een IV-bolusdosis of oxytocine 25 IE als een 8-uur IV-infusie.

De resultaten van de analyse van het primaire eindpunt, de behoefte aan additionele oxytocische interventie, toonden aan dat additionele oxytocische interventie vereist was bij 15 (5%) van de proefpersonen die 100 µg IV carbetocine kregen vergeleken met 32 (10%) van de proefpersonen in de oxytocine 25 IE groep ( $p = 0,031$ ).

De werkzaamheid van carbetocine bij de preventie van postpartum bloedingen na vaginale bevalling werd vastgesteld in een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind onderzoek. In totaal werden 29645 proefpersonen gerandomiseerd om een enkelvoudige intramusculaire dosis van 100 µg carbetocine of 10 IE oxytocine te ontvangen. Voor het primaire eindpunt van bloedverlies van  $\geq 500$  ml of het gebruik van extra uterotonica, werden vergelijkbare percentages verkregen in beide behandelingsgroepen (carbetocine: 2135 proefpersonen, 14,47%; oxytocine: 2122 proefpersonen, 14,38%; relatief risico [RR] 1,01; 95 % BI: 0,95 tot 1,06), wat de non-inferioriteit van carbetocine aantoont in vergelijking met oxytocine met betrekking tot het primaire eindpunt.

#### Pediatrische populatie

Bij de klinische ontwikkeling van carbetocine ter preventie van postpartum bloedingen na vaginale bevalling ontvingen 151 vrouwen tussen de 12 en 18 jaar carbetocine in de aanbevolen dosering van 100 µg en 162 ontvingen oxytocine 10 IE. De werkzaamheid en veiligheid waren vergelijkbaar voor de twee behandelingsarmen bij deze patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van carbetocine is onderzocht bij gezonde, vrouwelijke vrijwilligers. Carbetocine vertoont een bifasische eliminatie na intraveneuze toediening met een lineaire farmacokinetiek in het dosisinterval van 400 tot 800 microgram. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 33 minuten na intraveneuze en 55 minuten na intramusculaire toediening. Na intramusculaire toediening worden na 30 minuten piekconcentraties bereikt en is de gemiddelde biologische beschikbaarheid 77%. Het gemiddelde distributievolume bij pseudo-evenwicht ( $V_z$ ) is 22 L. De nierklaring van de ongewijzigde vorm is laag, waarbij <1% van de geïnjecteerde dosis ongewijzigd wordt uitgescheiden door de nieren.

Na intramusculaire toediening van 70 µg carbetocine bij 5 gezonde zogende vrouwen waren er carbetocineconcentraties meetbaar in melkmonsters. Piekconcentraties in de moedermelk waren na 120 minuten minder dan 20 pg/mL wat ongeveer 56 keer lager is dan in het plasma.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische data uit conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, herhaalde doserings toxicologie, genotoxiciteit en lokale tolerantie tonen aan dat er geen bijzonder gevaar bestaat voor de mens.

Een reproductie-toxiciteitsstudie bij ratten, met een dagelijkse geneesmiddeltoediening vanaf de bevalling tot dag 21 van de lactatieperiode, toonde een vermindering in toename van het lichaamsgewicht van de babyrat aan. Er werden geen andere toxische effecten waargenomen. De indicatie rechtvaardigde geen fertiliteits-, of embryotoxiciteitsstudies.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met carbetocine vanwege de enkelvoudige dosering die karakteristiek is voor de indicatie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

L-methionine

Barnsteenzuur

Mannitol

Natriumhydroxide voor pH instelling

Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening van de injectieflacon: de oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening/reconstitutie/verdunding het risico van microbiële besmetting uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van type I glas (2R) met een bromobutylrubberen dop met aluminium krimpsluiting, gevuld met 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen van 5 injectieflacons.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Pabal is uitsluitend bestemd voor intraveneus en intramusculair gebruik.  
Alleen heldere oplossingen die praktisch vrij zijn van deeltjes mogen worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ferring BV  
Polarisavenue 130  
2132 JX Hoofddorp

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 33356

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2006  
Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2, 4.1 - 4.4, 4.6, 4.8, 5.1 - 5.3, 6.3, 6.6: 9 oktober 2019