

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пабал, 100 мкг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карбетоцин.

1 мл раствора содержит 100 мкг карбетоцина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пабал показан взрослым женщинам и девочкам-подросткам в возрасте от 12 лет и старше для профилактики послеродового кровотечения из-за атонии матки.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

После оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения под эпидуральной или спинальной анестезией препарат Пабал вводится однократно внутривенно медленно в дозе 100 мкг/мл под медицинским наблюдением в специализированных стационарах.

После родоразрешения через естественные родовые пути препарат Пабал вводится однократно в дозе 100 мкг/мл внутримышечно или внутривенно под медицинским наблюдением в специализированных стационарах.

Дети

Показания к применению препарата Пабал у детей до 12 лет отсутствуют.

Данные по эффективности и безопасности карбетоцина у девочек-подростков от 12 до 18 лет ограничены. Имеющиеся на данный момент данные приведены в разделе 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Пабал вводится внутривенно или внутримышечно.

Препарат следует вводить сразу же после рождения ребенка, предпочтительно до отделения

плаценты.

При внутривенном введении препарат вводится медленно в течение 1 минуты.

Препарат Пабал предназначен только для однократного введения. Повторное введение карбетоцина не допускается.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карбетоцину, окситоцину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период беременности и родов до момента рождения ребенка.
- Применение с целью индукции родов.
- Заболевания печени или почек.
- Серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Эпилепсия.
- Возраст до 12 лет (в связи с отсутствием показаний к применению и отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Пабал вводят только в специализированных акушерских отделениях, соответственно оборудованных и имеющих в штате квалифицированный и опытный медперсонал.

Применение препарата Пабал на любой стадии родов до рождения ребенка запрещено, поскольку стимулирующее действие карбетоцина на матку длится несколько часов, в отличие от быстрого снижения эффекта после прекращения введения окситоцина.

В случае продолжающегося кровотечения из половых путей после применения препарата Пабал, следует установить его причину и исключить такие потенциальные причины, как неотделившиеся фрагменты плаценты, разрыв промежности, включая разрыв мышц влагалища или шейки матки, нарушение целостности матки и нарушения свертываемости крови.

Препарат Пабал вводится только 1 раз внутримышечно или внутривенно. При внутривенном введении препарат вводится медленно в течение 1 минуты. В случае сохраняющейся гипотонии или атонии матки, сопровождающейся обильным кровотечением, следует рассмотреть дополнительное применение других утеротоников. Клинических данных о повторном введении карбетоцина или применении карбетоцина при стойкой атонии матки после применения окситоцина нет.

В доклинических исследованиях показано, что карбетонин обладает определенным антидиуретическим действием (активность АДГ $< 0,025$ МЕ/флакон). Поэтому следует учитывать возможность развития гипонатриемии при применении карбетоцина, особенно у

пациенток, получающих большие объемы внутривенных инфузий. Необходимо обращать внимание на первые признаки гипонатриемии (сонливость, апатия, головная боль) для предотвращения судорог и комы.

Карбетоцин следует применять с осторожностью при мигрени, бронхиальной астме, сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при любых состояниях, при которых быстрое увеличение объема внеклеточной жидкости может спровоцировать осложнения, связанные с гипергидратацией. Решение о введении препарата пациенткам с вышеперечисленными заболеваниями принимает врач после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения карбетоцина.

Данные о применении карбетоцина при эклампсии отсутствуют. Пациентки с эклампсией и преэклампсией должны находиться под тщательным наблюдением.

Исследования по применению препарата Пабал у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом не проводились.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При проведении клинических исследований не наблюдалось случаев лекарственного взаимодействия карбетоцина с анальгетиками, спазмолитиками и лекарственными средствами, которые применяются для проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии.

Исследования взаимодействия не проводились.

Поскольку карбетоцин является аналогом окситоцина, могут наблюдаться случаи взаимодействия, характерные для окситоцина.

Возможен резкий подъем артериального давления при введении карбетоцина через 3–4 часа после профилактического применения сосудосуживающих средств в сочетании с каудально-проводниковой анестезией.

При совместном применении с алкалоидами спорыньи (например, метилэргометрин), окситоцин и карбетоцин могут вызвать повышение артериального давления. Риск кумулятивного влияния возрастает, если окситоцин или метилэргометрин назначают после карбетоцина.

Не рекомендуется применять карбетоцин одновременно с простагландинами в связи с возможным усилением действия карбетоцина, поскольку простагландины потенцируют действие окситоцина и подобное действие следует ожидать от карбетоцина. Если все же их одновременное применение необходимо, то пациентка должна находиться под постоянным наблюдением.

Средства для ингаляционной анестезии (галотан, циклопропан) могут усиливать гипотензивный эффект и снизить воздействие карбетоцина на матку.

При одновременном применении карбетоцина с окситоцином возможно развитие аритмии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Пабал противопоказано в течение беременности и во время родов до момента рождения ребенка (см. раздел 4.3).

Лактация

Во время клинических исследований карбетонин не оказывал значительного влияния на выделение грудного молока. Небольшое количество карбетоцина может проникать из плазмы крови в молозиво или в грудное молоко матери (см. раздел 5.2). После однократного введения карбетонин в небольшом количестве проникает в молозиво или грудное молоко и затем разрушается ферментами кишечника новорожденного.

После введения карбетоцина не требуется прекращение грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо, учитывая показания к применению.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Характер и частота развития нежелательных реакций (НР) при применении карбетоцина сопоставимы с НР окситоцина.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, возможные на фоне применения препарата Пабал, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

НР, выявленные при внутривенном введении препарата Пабал по результатам исследований при родоразрешении путем операции кесарева сечения

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Частота неизвестна

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, тремор	Головокружение	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, брадикардия, которая может привести к остановке сердца, аритмия*, ишемия миокарда*, удлинение интервала QT*
Нарушения со стороны сосудов	Понижение артериального давления, приливы крови к лицу		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Боль в груди, одышка	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, боль в животе	Металлический привкус во рту, рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд		

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Ощущение жара	Озноб, боль в месте введения	

* О развитии НР сообщалось при применении окситоцина (схожего по структуре с карбетоцином).

В клинических исследованиях были отмечены отдельные случаи повышенного потоотделения.

НР, выявленные при внутримышечном введении препарата Пабал по результатам исследований при родоразрешении через естественные родовые пути

Системно-органый класс	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия		
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Тремор	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия		Брадикардия*, аритмия*, ишемия миокарда*, удлинение интервала QT*
Нарушения со стороны сосудов	Понижение артериального давления	Приливы крови к лицу	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в груди	Одышка	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, боль в животе, рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине, мышечная слабость		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Задержка мочи	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Озноб, лихорадка, боль в месте введения		

* О развитии НР сообщалось при применении окситоцина (схожего по структуре с карбетоцином).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

<i>Российская Федерация</i> <i>Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации</i> <i>Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1</i> <i>Телефон: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–20</i> <i>Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru</i> <i>Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:</i> <i>https://roszdravnadzor.gov.ru/</i>
<i>Республика Казахстан</i> <i>РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i> <i>Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д. 13</i> <i>Телефон: +7 (7172) 78–98–28</i> <i>Электронная почта: pdle@dari.kz</i> <i>Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:</i> <i>http://www.ndda.kz/</i>
<i>Республика Беларусь</i> <i>Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»</i> <i>Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а</i> <i>Телефон: +375–17–242–00–29</i> <i>Электронная почта: rcpl@rceth.by</i> <i>Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:</i> <i>http://www.rceth.by/</i>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка карбетоцина может спровоцировать гипертонус матки вне зависимости от наличия или отсутствия чувствительности к карбетоцину.

Гиперстимуляция с выраженными (гипертоническими) или длительными (тетаническими) сокращениями матки, вызванная передозировкой окситоцина, может привести к разрыву матки или послеродовому кровотечению.

В тяжелых случаях передозировка окситоцина может привести к гипонатриемии и гипергидратации, особенно в сочетании с одновременным большим объемом вводимой жидкости. Так как карбетонин является аналогом окситоцина, не исключена возможность развития подобных симптомов при его передозировке.

Лечение

Симптоматическая и поддерживающая терапия являются методами лечения передозировки карбетоцина. При возникновении признаков или симптомов передозировки роженице необходимо обеспечить адекватную оксигенацию. При гипергидратации необходимо ограничить поступление жидкости, стимулировать диурез, провести коррекцию электролитных нарушений для предотвращения судорог.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги, гормоны задней доли гипофиза, окситоцин и его аналоги.

Код АТХ: N01BB03.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Карбетоцин является агонистом окситоцина длительного действия, что определяет его фармакологические свойства.

Подобно окситоцину, карбетоцин селективно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки, увеличивает частоту имеющихся сокращений и повышает тонус маточной мускулатуры.

После родов карбетоцин способен увеличивать частоту и силу спонтанных маточных сокращений. В течение 2 минут после внутримышечного или внутривенного введения карбетоцина происходит быстрое устойчивое сокращение мышц матки.

Однократного внутривенного или внутримышечного введения карбетоцина в дозе 100 мкг достаточно для того, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие маточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с внутривенной инфузией окситоцина в течение нескольких часов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность карбетоцина в профилактике послеродового кровотечения вследствие атонии матки после операции кесарева сечения была установлена в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах с активным контролем, окситоцином в дозе 25 МЕ. 695 участницам после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения под эпидуральной анестезией вводили карбетоцин в дозе 100 мкг/мл внутривенно болюсно или окситоцин в дозе 25 МЕ в виде 8-часовой инфузии.

Результаты анализа первичной конечной точки, т.е. необходимости дополнительного введения окситоцина, показали, что дополнительное введение окситоцина потребовалось 15 участницам (5 %), получавшим карбетоцин в дозе 100 мкг внутривенно, по сравнению с 32 участницами (10

%), получавшими окситоцин в дозе 25 МЕ ($p=0,031$).

Эффективность карбетоцина в профилактике послеродовых кровотечений после родоразрешения через естественные родовые пути была установлена в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с активным контролем. 29645 рандомизированным участницам вводили карбетоцин однократно внутримышечно в дозе 100 мкг или окситоцин в дозе 10 МЕ. В отношении первичной конечной точки (кровопотеря ≥ 500 мл или применение дополнительных утеротонических препаратов) были получены схожие показатели в обеих группах лечения (2135 участниц, 14,47 %, в группе карбетоцина; в группе окситоцина – 2122 участниц, 14,38 %; относительный риск (ОР) 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,06), что свидетельствует о не меньшей эффективности карбетоцина в сравнении с окситоцином в отношении первичной конечной точки.

Дети

В ходе клинического исследования карбетоцина по профилактике послеродовых кровотечений после родоразрешения через естественные родовые пути 151 девочке-подростку от 12 до 18 лет вводили карбетоцин в рекомендованной дозе 100 мкг, 162 получали окситоцин в дозе 10 МЕ. Эффективность и безопасность двух видов терапии у этой группы пациенток были схожими.

5.2. Фармакокинетические свойства

Изучение фармакокинетики карбетоцина проводилось у здоровых женщин.

Абсорбция, распределение

Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 30 мин после внутримышечного введения, средняя биодоступность составляет 77 %. Кажущийся объем распределения составляет 22 л.

После внутримышечного введения в дозе 70 мкг 5 здоровым женщинам в период грудного вскармливания карбетоцин обнаружен в грудном молоке. Через 120 мин после введения максимальная концентрация карбетоцина в грудном молоке не превышает 20 пг/мл, что приблизительно в 56 раз ниже, чем в плазме крови.

Элиминация

Выведение карбетоцина носит двухфазный характер с линейной фармакокинетикой в интервале доз 400–800 мкг. Период полувыведения составляет 33 мин после внутривенного введения и 55 минут после внутримышечного введения. Почечный клиренс неизмененного карбетоцина низкий, менее 1% от введенной дозы выводится почками в неизмененном виде.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований

фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и местной переносимости, особый вред для человека не выявлен. В исследовании репродуктивной токсичности с ежедневным введением препарата крысам с момента родов до 21 дня лактации было показано замедление прироста массы тела детенышей. Других токсических эффектов не было выявлено. Исходя из показаний к применению, проведение исследований эмбриотоксичности и влияния карбетоцина на фертильность не целесообразно. Исследования канцерогенного потенциала карбетоцина не проводились, поскольку препарат вводится однократно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-метионин.

Янтарная кислота.

Маннитол.

2 М раствор натрия гидроксида.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не следует смешивать препарат Пабал в одном шприце с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После вскрытия флакона раствор должен быть использован немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Не замораживать. Флаконы с препаратом хранить в картонной пачке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл раствора во флаконы бесцветного стекла типа I, укупоренные бромбутиловой пробкой, обкатанные алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой (контролем первого вскрытия).

По 5 флаконов в ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

На пачку картонную возможно нанесение стикеров для контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат Пабал предназначен только для внутривенного или внутримышечного введения.

К применению пригоден только прозрачный раствор, не содержащий нерастворимых частиц.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Ферринг ГмбХ

Витланд 11, 24109 Киль.

Тел.: +49 431 5852 0.

Факс: +49 431 5852 35.

Электронная почта: production@ferring.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, в Республике Беларусь:

Российская Федерация

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.

Тел.: +7 (495) 287–0343.

Факс: +7 (495) 287–0342.

Электронная почта: Safety.MailboxRussia@ferring.com

В Республике Казахстан:

Республика Казахстан

Представительство ЧКОО “Ferring Pharmaceuticals B.V.” в Республике Казахстан

050000, г. Алматы, ул. Казыбек би, д. 20А.

Тел.: +7 (727) 311–54–47.

Факс: +7 (727) 311–54–47.

Электронная почта: Safety.MailboxKazakhstan@ferring.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001559)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: ЛП-№(001559)-(РГ-RU) – 16.12.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пабал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.