

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PABAL 100 microgrammes/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carbétocine 100 microgrammes/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PABAL est indiqué dans la prévention de l'hémorragie du postpartum due à l'atonie utérine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Césarienne sous anesthésie épidurale ou rachianesthésie

Prélever 1 ml de PABAL dosé à 100 microgrammes de carbétocine et administrer la dose par injection par voie intraveineuse uniquement, sous surveillance médicale stricte, en milieu hospitalier.

Accouchement par voie basse

Prélever 1 ml de PABAL dosé à 100 microgrammes de carbétocine et administrer la dose par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire, sous surveillance médicale stricte, en milieu hospitalier.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La carbétocine doit uniquement être administrée après l'accouchement du nourrisson et le plus tôt possible après celui-ci, de préférence avant l'expulsion du placenta.

En cas d'administration par voie intraveineuse, la carbétocine doit être administrée lentement pendant 1 minute.

PABAL est seulement prévu pour usage unique. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne sera administrée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de carbétocine chez les enfants de moins de 12 ans.

La sécurité et l'efficacité de carbétocine chez les adolescents n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3 Contre-indications

- Pendant la grossesse et le travail précédant l'extraction du nourrisson.
- Carbétocine ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail.
- Hypersensibilité à la carbétocine, à l'ocytocine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladies hépatiques ou rénales.
- Affections cardiovasculaires graves.
- Épilepsie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La carbétocine est destinée à être utilisée uniquement dans les maternités spécialisées et bien équipées et disposant d'un personnel qualifié, expérimenté et disponible en permanence.

Quelle que soit la phase précédant l'accouchement du nourrisson, l'utilisation de la carbétocine n'est pas appropriée car son activité utérotonique persiste pendant plusieurs heures. Cet effet contraste fortement par rapport à l'ocytocine dont l'activité diminue rapidement après l'arrêt de la perfusion.

Si les saignements vaginaux ou utérins persistent après l'administration de la carbétocine, la cause doit être identifiée. Une rétention des résidus placentaires, des lacérations périnéales, vaginales ou cervicales, une régénération inappropriée de l'utérus ou des troubles de la coagulation sanguine devront être recherchés.

La carbétocine est seulement administrée en dose unique, par voie intramusculaire ou intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse, elle doit être administrée lentement pendant 1 minute. En cas d'hypotonie ou d'atonie utérine persistantes et d'un saignement excessif consécutif, un traitement additionnel au moyen d'un autre utérotonique doit être envisagé. Il n'existe pas de données sur des doses supplémentaires de carbétocine ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante à l'ocytocine.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence de l'activité antidiurétique de la carbétocine (activité vasopressive : < 0,025 UI/flacon). En conséquence, la survenue d'une hyponatrémie ne peut pas être exclue, en particulier chez les patientes recevant également des apports liquidiens importants par voie intraveineuse. Des signes précoces tels que somnolence, apathie et céphalées doivent être identifiés afin de prévenir convulsions et coma.

D'une manière générale, la carbétocine doit être utilisée avec prudence en cas de migraine, d'asthme et d'une affection cardiovasculaire, ou dans tous les cas où un apport instantané d'eau extracellulaire peut être dangereux pour un organisme déjà surchargé. Dans ces cas particuliers, le médecin peut décider d'administrer la carbétocine après avoir évalué soigneusement le bénéfice potentiel apporté par la carbétocine.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de carbétocine chez des patientes souffrant d'éclampsie. Les patientes souffrant d'éclampsie et de pré-éclampsie doivent être suivies avec précaution.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée en cas de diabète gestationnel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Au cours des essais cliniques, la carbétocine a été administrée en association avec un nombre d'analgésiques, de spasmolytiques et de produits utilisés pour l'anesthésie épidurale ou la rachianesthésie. Aucune interaction avec des médicaments n'a été mise en évidence. Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

La carbétocine étant un analogue structural proche de l'ocytocine, la survenue des interactions connues avec l'ocytocine ne peut pas être exclue.

Des cas d'hypertension sévère ont été rapportés après administration d'ocytocine effectuée 3 à 4 heures suivant l'administration prophylactique d'un vasoconstricteur lors d'une anesthésie caudale.

En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle tels que la methylergométrine, l'ocytocine et la carbétocine peuvent augmenter la pression artérielle par potentialisation de l'effet de ces produits. Si l'ocytocine ou la methylergométrine est administrée après la carbétocine, il peut y avoir un risque d'exposition cumulative.

Comme avec l'ocytocine, on peut s'attendre à ce que les prostaglandines potentialisent l'effet de la carbétocine. Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser de façon concomitante les prostaglandines et la carbétocine. En cas d'administration concomitante, la patiente doit être suivie avec précaution. Quelques anesthésiques par inhalation tels que l'halothane et le cyclopropane peuvent potentialiser l'effet hypotenseur de la carbétocine et diminuer son effet sur l'utérus. Des arythmies ont été rapportées avec l'ocytocine lors d'utilisation concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La carbétocine est contre-indiquée pendant la grossesse et ne doit pas être utilisée pour le déclenchement du travail (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucun effet significatif sur la sécrétion du lait n'a été rapporté au cours des essais cliniques. Le passage de faibles quantités de carbétocine du plasma dans le lait maternel chez des femmes qui allaitent a été démontré (voir rubrique 5.2). Les petites quantités transférées dans le colostrum ou le lait maternel après une injection unique de carbétocine et par conséquent ingérées par le nourrisson, sont supposées être dégradées par les enzymes de l'intestin.

L'allaitement ne doit pas être limité après l'utilisation de carbétocine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Lors des essais cliniques, les effets indésirables observés avec la carbétocine étaient de même nature et même fréquence que ceux observés avec l'ocytocine.

Administration par voie intraveineuse – Tableau récapitulatif des effets indésirables*

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité (y compris réaction

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			anaphylactique)
Affections du système nerveux	céphalées, tremblements	étourdissements	
Affections cardiaques			tachycardie, bradycardie pouvant entraîner un arrêt cardiaque, arythmie ^{***} , ischémie myocardique ^{***} et prolongation de l'intervalle QT ^{***}
Affections vasculaires	hypotension, bouffées		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		douleur thoracique, dyspnée	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales	goût métallique, vomissement	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	sensation de chaleur	frissons, douleur	

* Sur base d'études sur la césarienne.

*** Rapportées avec l'ocytocine (dont la structure est très proche de celle de la carbétocine).

Dans les essais cliniques, des cas sporadiques de sueurs ont été rapportés.

*Administration par voie intramusculaire** – tableau récapitulatif des effets indésirables*

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie		
Affections du système immunitaire			hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique)
Affections du système nerveux	céphalées, étourdissements	tremblements	
Affections cardiaques	tachycardie		bradycardie ^{***} , arythmie ^{***} , ischémie myocardique ^{***} et prolongation de l'intervalle QT ^{***}
Affections vasculaires	hypotension	bouffées	

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	douleur thoracique	dyspnée	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales, vomissement		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	
Affections musculo- squelettiques et systémiques	douleurs dorsales, faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires		rétenion urinaire	
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	frissons, fièvre, douleur		

** Sur base d'études sur l'accouchement par voie basse.

*** Rapportées avec l'ocytocine (dont la structure est très proche de celle de la carbétocine).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage de carbétocine peut provoquer une hyperactivité utérine en relation ou non avec une hypersensibilité à ce produit.

Une hyperstimulation avec des contractions fortes (hypertonie) ou prolongées (tétanie) dues à un surdosage d'ocytocine peut provoquer une rupture utérine ou une hémorragie du postpartum.

Un surdosage d'ocytocine peut provoquer une hyponatrémie et une intoxication hydrique dans des cas sévères, en particulier lorsqu'il est associé à un apport hydrique excessif et concomitant. La carbétocine étant un analogue de l'ocytocine, la possibilité d'un phénomène similaire ne peut pas être exclue.

En cas de surdosage avec la carbétocine, un traitement symptomatique et supportif doit être instauré. En cas de signes ou de symptômes de surdosage, une oxygénothérapie doit être mise en place chez la mère. En cas d'intoxication hydrique, il est essentiel de réduire les apports hydriques, de stimuler la diurèse, de corriger le déséquilibre électrolytique et de prendre en charge les convulsions éventuelles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ocytocine et analogues.
Code ATC : H01BB03.

La carbétocine possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste de l'ocytocine à action prolongée.

La carbétocine comme l'ocytocine se lie de façon sélective aux récepteurs de l'ocytocine du muscle lisse de l'utérus. Elle stimule les contractions rythmiques de l'utérus, augmente la fréquence des contractions déjà présentes ainsi que le tonus de la musculature utérine.

Sur l'utérus en phase postpartum, la carbétocine peut augmenter la fréquence et la puissance des contractions utérines spontanées. Les contractions utérines débutent rapidement après une administration intraveineuse ou intramusculaire de la carbétocine, avec des contractions fortes obtenues en deux minutes.

Une dose intraveineuse ou intramusculaire unique de 100 microgrammes de carbétocine, administrée après l'accouchement du nourrisson, suffit à maintenir les contractions utérines adéquates pour prévenir une atonie utérine et des saignements excessifs. Cette action est comparable à celle d'une perfusion d'ocytocine de plusieurs heures.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la carbétocine pour prévenir les hémorragies du postpartum dues à une atonie utérine consécutive à une césarienne a été établie dans un essai randomisé, à contrôle actif, en double aveugle, à double placebo et en groupes parallèles, visant à établir l'efficacité et la sécurité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine 25 UI. Six cent cinquante-neuf femmes enceintes en bonne santé subissant une césarienne électorale sous anesthésie épidurale se sont vu administrer soit de la carbétocine 100 mcg/ml en une dose IV injectée en bolus, soit de l'ocytocine 25 UI injectée en une perfusion IV de 8 h.

Les résultats de l'analyse du critère primaire, le besoin d'une intervention supplémentaire d'ocytocine, ont établi qu'une intervention supplémentaire d'ocytocine avait été nécessaire pour 15 (5%) sujets ayant reçu 100 mcg de carbétocine IV, contre 32 (10%) pour les sujets ayant reçu de l'ocytocine 25 UI ($p = 0,031$).

L'efficacité de la carbétocine pour prévenir les hémorragies du postpartum consécutives à un accouchement par voie basse a été établie dans un seul essai randomisé, à contrôle actif et en double aveugle. En totalité, 29 645 sujets ont été randomisés afin de recevoir une dose intramusculaire unique soit de carbétocine 100 mcg, soit d'ocytocine 10 UI. Des taux similaires ont été obtenus dans les deux groupes thérapeutiques (carbétocine : 2135 sujets, 14,47%; ocytocine : 2122 sujets, 14,38%; risque relatif [RR] 1,01; 95% IC : 0,95 à 1,06) concernant le critère primaire, des pertes de sang de ≥ 500 ml ou l'utilisation d'utérotoniques additionnels. Ceci prouve la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine pour ce qui est du critère primaire.

Population pédiatrique

Dans le cadre du développement clinique de la carbétocine pour prévenir les hémorragies du postpartum consécutives à un accouchement par voie basse, 151 femmes âgées entre 12 et 18 ans se sont vu administrer de la carbétocine selon la dose recommandée de 100 mcg et 162 ont reçu de l'ocytocine 10 UI. L'efficacité et la sécurité étaient similaires dans les deux bras de traitement de ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la carbétocine ont été étudiées chez des sujets féminins en bonne santé. Après administration intraveineuse, la carbétocine présente une élimination biphasique avec une pharmacocinétique linéaire pour un intervalle de doses de 400 à 800 microgrammes. La demi-vie d'élimination terminale médiane est de 33 minutes après administration intraveineuse et de 55 minutes après administration intramusculaire. Après administration intramusculaire, les concentrations maximales sont atteintes après 30 minutes et la biodisponibilité moyenne est de 77%. Le volume moyen de distribution au pseudo-équilibre (Vz) est de 22 l. La clairance rénale de la forme inchangée est faible : < 1% de la dose injectée est excrétée sous une forme inchangée par les reins.

Après une administration intramusculaire de 70 mcg de carbétocine chez cinq mères saines qui allaitent, des concentrations de carbétocine ont été détectées dans des échantillons de lait maternel. Des concentrations maximales moyennes dans le lait maternel étaient inférieures à 20 pg/ml, ce qui était approximativement 56 fois plus faible que dans le plasma après 120 minutes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de toxicité sur la reproduction chez les rats avec une administration quotidienne de médicament depuis la parturition jusqu'au jour 21 du période de l'allaitement a montré une réduction du gain de poids de la progéniture. Aucun autre effet toxique n'a été observé. L'indication ne justifie pas des études sur la fertilité ou l'embryotoxicité.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec la carbétocine du fait de l'administration d'une dose unique dans l'indication.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-méthionine
Acide succinique
Mannitol
Hydroxyde de sodium pour ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : la solution doit être utilisée immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après ouverture et avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I (2R) dotés d'un bouchon en bromobutyle de type 1 avec capuchon serti en aluminium, contenant 1 ml de solution injectable.

Emballage de 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

PABAL est à utiliser par voie intraveineuse et intramusculaire uniquement.
Seules les solutions claires ne présentant presque aucune particule doivent être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

BE293185

Luxembourg

2009040442

- 0476174 : 1 x 5 flacons (1 ml)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

02.04.2007 / -

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte :12/2024