

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 37,5 mg Atosiban (als Acetat)
Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Atosiban.

Nach der Verdünnung beträgt die Konzentration von Atosiban 0,75 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung ohne Partikel. Der pH-Wert liegt im Bereich von etwa 4,0 bis 5,0 und die Osmolalität im Bereich von etwa 285 bis 335 mOsmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atosiban Accord ist indiziert zur hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten
- Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0–3 cm bei Nullipara) und Gebärmutterhalsverkürzung ≥ 50 %.
- Schwangerschaft in der 24. bis 33. vollendeten Schwangerschaftswoche
- Normale fetale Herzfrequenz

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Atosiban Accord sollte von einem in der Behandlung von vorzeitigen Wehen erfahrenen Arzt eingeleitet und begleitet werden.

Atosiban Accord wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Schritten verabreicht: Zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Atosiban 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte dreistündige

| Schritt | Behandlungsschema | Infusionsrate | Atosiban-Dosis |
|---------|--|---------------------------|----------------|
| 1 | 0,9 ml intravenöser Bolus, Verabreichung der Injektion über 1 Minute | Nicht zutreffend | 6,75 mg |
| 2 | Dreistündige intravenöse Sättigungsinfusion | 24 ml/Stunde (300 µg/min) | 54 mg |
| 3 | Anschließende intravenöse Infusion über bis zu 45 Stunden | 8 ml/Stunde (100 µg/min) | bis zu 270 mg |

Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300 µg/min) mit Atosiban Accord, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Atosiban Accord (nachfolgende Infusion 100 µg/min) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Atosiban Accord-Therapie verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten.

Mit der intravenösen Behandlung mittels der initialen Bolusinjektion von Atosiban 6,75 mg/0,9 ml Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (siehe Fachinformation dieses Arzneimittels) sollte so bald wie möglich nach der Diagnose der vorzeitigen Wehen begonnen werden. Nach Injektion der Bolusdosis wird die Infusion durchgeführt. Bei Fortbestehen der Wehentätigkeit während der Behandlung mit Atosiban muss eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt das vollständige Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgenden Infusionen:

Wiederholung der Behandlung: Sollte eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban erforderlich sein, muss diese ebenfalls mit einer Bolusinjektion von Atosiban 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung beginnen, gefolgt von einer Infusion mit Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Anwendung von Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban Accord bei Schwangeren unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Atosiban Accord darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. vollendeten Schwangerschaftswoche
- Vorzeitigem Blasensprung >30 . Schwangerschaftswoche
- Gestörter Herzfrequenz des Fetus
- Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen
- Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen
- Intrauterinem Fruchttod
- Verdacht auf intrauterine Infektion
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Atosiban Patientinnen verabreicht, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung nicht ausgeschlossen werden kann, muss der Nutzen einer Aufschiebung der Entbindung sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Auftreten einer Chorioamnionitis abgewogen werden.

Zur Anwendung von Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit

dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zum Einsatz von Atosiban bei Mehrlingsschwangerschaften oder während der 24. - 27. Schwangerschaftswoche liegen wegen der geringen Anzahl der behandelten Patientinnen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Der Nutzen von Atosiban bei diesen Patientinnen ist daher nicht gesichert.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban Accord ist möglich. Es liegen jedoch nur eingeschränkte klinische Erfahrungen mit mehrfach wiederholten Behandlungen (bis zu 3 Wiederholungen) vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Entscheidung zur Fortsetzung oder erneuten Initiierung der Behandlung mit Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von der Beurteilung des fetalen Reifezustandes abhängig.

Während der Verabreichung von Atosiban und bei fortdauernder Wehentätigkeit sollte eine Kontrolle der Wehentätigkeit und der Herzfrequenz des Fetus erwogen werden.

Als Antagonist von Oxytocin kann Atosiban theoretisch die Relaxation des Uterus und postpartale Blutungen begünstigen. Daher muss nach der Entbindung der Blutverlust überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurde jedoch keine inadäquate Uteruskontraktion post partum beobachtet.

Mehrlingsschwangerschaften und Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumkanalblocker und Beta-Sympathomimetika werden mit einem erhöhten Risiko für Lungenödem in Verbindung gebracht. Deshalb sollte

Atosiban im Fall von Mehrlingsschwangerschaften und/oder gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban an Cytochrom P450 vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen beteiligt ist. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Atosiban nicht als Substrat für das Cytochrom-P450-System fungiert und Cytochrom-P450-Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, nicht hemmt.

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Labetalol und Betametason wurden an gesunden Probandinnen durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Atosiban und Betametason oder Labetalol festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Atosiban darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde

Stillzeit

Falls während der Schwangerschaft bereits ein Kind gestillt wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Atosiban unterbrochen werden, da die Freisetzung von Oxytocin während des Stillens die Uteruskontraktion verstärken und den Effekt der Tokolyse aufheben kann.

In klinischen Prüfungen mit Atosiban wurden keine Wirkungen auf das Stillvermögen beobachtet. Es wurde gezeigt, dass geringe Mengen Atosiban

aus dem Plasma in die Muttermilch stillender Mütter übertreten.

Fertilität

Studien zur embryo-fetalen Toxizität haben keine toxischen Wirkungen von Atosiban gezeigt. Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdecken (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen wurden bei der Mutter während der Verabreichung von Atosiban mögliche Nebenwirkungen durch Atosiban beschrieben. Insgesamt traten im Verlauf der klinischen Studien bei 48 % der mit Atosiban behandelten Patientinnen Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht. Übelkeit (14 %) ist bei den Müttern die am häufigsten berichtete Nebenwirkung.

Beim Neugeborenen ergaben die klinischen Prüfungen keinerlei spezifische Nebenwirkungen durch Atosiban. Die beim Kind beobachteten Nebenwirkungen lagen im Rahmen der normalen Streuung und waren in der Häufigkeit mit der Placebo- und Beta-Sympathomimetika-Gruppe vergleichbar.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| MedDRA Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|---|-------------|---------------------------|--------------|----------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Allergische Reaktion |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Hyperglykämie | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | Insomnie | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Schwindel | | |
| Herzerkrankungen | | Tachykardie | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie, Hitzewallungen | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit | Erbrechen | | |

| | | | | |
|--|--|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Pruritis, Hautausschlag | |
| Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust | | | | Uterushämorrhagien, Uterusatonie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Reaktionen an der Injektionsstelle | Pyrexie | |

Erfahrungen nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde über respiratorische Ereignisse wie Dyspnoe und Lungenödem berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumantagonisten und Betamimetika und/oder bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften.

Meldung bei Verdacht auf Nebenwirkungen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es erlaubt die kontinuierliche 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

Es wurden einige Fälle der Überdosierung mit Atosiban beschrieben. Sie traten jedoch ohne spezifische Anzeichen oder Symptome auf. Eine spezifische Behandlung bei Überdosierung ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX01

Atosiban Accord enthält Atosiban (INN), ein synthetisches Peptid ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁶]-Oxytocin), das als kompetitiver Antagonist von humanem Oxytocin auf Rezeptorebene wirkt. Bei Ratten und Meerschweinchen bindet Atosiban an Oxytocin-Rezeptoren und senkt die Kontraktionsfrequenz und den Tonus der Uterusmuskulatur, was zur Unterdrückung der Wehentätigkeit führt. Außerdem wurde gezeigt, dass Atosiban an den Vasopressin-Rezeptor bindet und so die Wirkung von Vaso-

pressin hemmt. Am Tier zeigte Atosiban keine kardiovaskulären Wirkungen.

Bei frühzeitiger Wehentätigkeit beim Menschen wirkt Atosiban bei empfohlener Dosierung der Wehentätigkeit entgegen und sorgt für eine Ruhigstellung des Uterus. Nach Verabreichung von Atosiban setzt rasch eine Uterusrelaxation ein, wobei die Wehen innerhalb von 10 Minuten signifikant verringert werden, so dass eine stabile Ruhigstellung des Uterus (≤ 4 Wehen/Stunde) für 12 Stunden erreicht wird.

Klinische Phase-III-Studien (CAP-001-Studien) beinhalten Daten von 742 Patientinnen, bei denen frühzeitige Wehentätigkeit in der 23.–33. Schwangerschaftswoche festgestellt wurde und die randomisiert entweder Atosiban (entsprechend dieser Fachinformation) oder ein Beta-Sympathomimetikum (dositiert) erhielten.

Primärer Endpunkt: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt erfolgte und bei denen keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die Daten zeigen, dass bei 59,6 % (n = 201) bzw. 47,7 % (n = 163) der mit Atosiban bzw. einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Frauen (p = 0,0004) keine Geburt erfolgte und keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die meisten Fälle von Therapieversagen in den CAP-001 Studien wurden durch schlechte Verträglichkeit verursacht. Therapieversagen durch ungenügende Wirksamkeit trat signifikant häufiger (p = 0,0003) bei den mit Atosiban behandelten Frauen (n = 48, 14,2 %) als den mit einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Frauen (n = 20, 5,8 %) auf.

Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Geburt erfolgt und dass keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung benötigt wird, war in den CAP-001 Studien für die in der 24.–28. Schwangerschaftswoche mit Atosiban bzw. mit einem

Beta-Sympathomimetikum behandelten Frauen vergleichbar. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf einer sehr geringen Patientenzahl (n = 129 Patientinnen).

Sekundäre Endpunkte: Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte beinhalten den Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erfolgte. Hinsichtlich dieses Endpunkts bestand kein Unterschied zwischen der mit Atosiban und der mit einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Gruppe.

Das mittlere Gestationsalter (Standardabweichung) bei Geburt war bei beiden Gruppen gleich: 35,6 (3,9) bzw. 35,3 (4,2) Wochen in der mit Atosiban bzw. der mit einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Gruppe (p = 0,37). Die Häufigkeit der Einweisung in eine Neugeborenen-Intensivstation war bei beiden Gruppen gleich (ca. 30 %), ebenso die Dauer des Aufenthalts und der künstlichen Beatmung. Das mittlere Geburtsgewicht (Standardabweichung) betrug 2.491 (813) g in der mit Atosiban behandelten Gruppe und 2.461 (831) g in der mit einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Gruppe (p = 0,58).

Die Ergebnisse für den Fetus und die Mutter schienen sich zwischen der mit Atosiban- und der mit einem Beta-Sympathomimetikum behandelten Gruppe nicht zu unterscheiden. Die Aussagekraft der klinischen Studien war jedoch nicht ausreichend, um einen möglichen Unterschied auszuschließen.

Von den 361 Patientinnen, an denen in den Studien der Phase III eine Behandlung mit Atosiban durchgeführt wurde, wurde die Behandlung bei 73 Patientinnen mindestens einmal, bei 8 Patientinnen mindestens zweimal und bei 2 Patientinnen dreimal wiederholt (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban bei Frauen vor der 24. vollendeten Schwangerschaftswoche nicht durch kontrollierte, randomisierte Studien gesichert sind, wird die Anwendung von Atosiban bei dieser

Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Placebo-kontrollierten Studie traten 5/295 (1,7 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen in der Placebo-Gruppe auf. In der Atosiban-Gruppe waren 15/288 (5,2 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen, von denen zwei im Alter von fünf und acht Monaten auftraten. Elf der 15 Todesfälle in der Atosiban-Gruppe traten in der 20. bis 24. Schwangerschaftswoche auf, obwohl die Patientenverteilung in dieser Untergruppe ungleichmäßig war (19 Frauen in der Atosiban-Gruppe, vier in der Placebo-Gruppe). Bei Frauen ab der 24. Schwangerschaftswoche gab es keine Unterschiede in der Mortalitätsrate (1,7 % in der Placebo-Gruppe und 1,5 % in der Atosiban-Gruppe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde, nicht schwangere Probandinnen, denen Atosiban-Infusionen (10 bis 300 µg/min über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen.

Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

Bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, denen Atosiban als Infusion (300 µg/min über 6 bis 12 Stunden) verabreicht wurde, stellten sich die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach dem Beginn der Infusion ein (Mittelwert 442 ± 73 ng/ml, Bereich 298 bis 533 ng/ml).

Nach Beendigung der Infusion nahm die Plasmakonzentration mit einer initialen Halbwertszeit ($t_{0\alpha}$) und einer terminalen Halbwertszeit ($t_{0\beta}$) von 0,21 ± 0,01 bzw. 1,7 ± 0,3 Stunden rasch ab. Der Mittelwert der Clearance betrug 41,8 ± 8,2 l/h, das mittlere Distributionsvolumen betrug 18,3 ± 6,8 l.

Die Plasmaproteinbindung von Atosiban beträgt bei Schwangeren 46 bis 48 %. Es ist nicht bekannt, ob sich der freie Anteil zwischen Mutter und Fetus substantiell unterscheidet. Atosiban geht nicht in die roten Blutkörperchen über.

Atosiban ist plazentagängig. Nach Infusion von 300 µg/min ergab sich bei gesunden Schwangeren mit terminogerechter Geburt ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fetus und Mutter.

In humanen Urin- und Plasmaproben wurden zwei Metaboliten identifiziert. Das Verhältnis des Hauptmetaboliten M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH²)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-Oxytocin) zu den Atosiban-Konzentrationen im Plasma betrug 1,4 und 2,8 in der zweiten Stunde bzw. bei Infusionsende. Es ist nicht bekannt, ob M1 im Gewebe akkumuliert. Atosiban findet sich nur in geringen Mengen im Urin, die Konzentration im Urin ist ca. 50mal niedriger als die von M1. Der Anteil von mit den Faeces ausgeschiedenem Atosiban ist nicht bekannt. Der Hauptmetabolit M1 hat auf die *In-vitro*-Hemmung einer Oxytocin-induzierten Wehentätigkeit eine ca. 10mal geringere Wirkung als Atosiban. Der Metabolit M1 wird mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Zur Anwendung von Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban hepatische Cytochrom-P450-Isomere beim Menschen hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zweiwöchige intravenöse Toxizitätsstudien (an Ratten und Hunden) mit Dosen, die etwa 10mal höher waren als die therapeutische Humandosis, sowie dreimonatige Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden (bis zu 20 mg/kg/Tag s.c.) ergaben keine systemisch toxischen Wirkungen. Die höchste subkutane Atosiban-Dosis, nach der es zu keinen Nebenwirkungen kam, betrug ca. das Doppelte der therapeutischen Humandosis.

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Atosiban-Gaben von der Einnistung bis zur Spätschwangerschaft zeigten keine Wirkungen auf die Muttertiere und Feten. Während der Verabreichung der intravenösen Infusion an die Mutter war der Rattenfetus einer ungefähr 4mal höheren Dosis ausgesetzt als der menschliche Fetus. Untersuchungen am Tier zeigten eine Hemmung des Stillvermögens, wie aufgrund der Hemmung der Oxytocinwirkung zu erwarten ist.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigten weder eine onkogene noch eine mutagene Wirkung von Atosiban.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Salzsäure 36%
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Für die verdünnte Lösung wurde chemische und physikalische Stabilität über einen Zeitraum von 72 Stunden bei 23-27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei Öffnung/Zubereitung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Zeiten und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare röhrenförmige Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit grauem Brombutyl-Gummistopfen, der mit einem Aluminium-Flip-Off-Siegel versiegelt ist.

Packungsgröße: 1 x 5 ml-Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung visuell auf Feststoffpartikel und Farbveränderungen geprüft werden.

Zubereitung der intravenösen Infusionslösung:

Zur intravenösen Infusion im Anschluss an die Bolusdosis wird Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer der folgenden Lösungen verdünnt:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke
- Ringerlaktatlösung
- 5%ige Glukoselösung.

Entnehmen Sie 10 ml Lösung aus einem 100 ml Infusionsbehältnis und werfen Sie diese. Ersetzen Sie sie durch 10 ml Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aus zwei Durchstechflaschen mit je 5 ml, so dass sich eine Konzentration von 75 mg Atosiban pro 100 ml ergibt.

Das rekonstituierte Produkt ist eine klare, farblose Lösung ohne Partikel.

Die Sättigungsinfusion wird durch Infundieren von 24 ml/Stunde (d. h. 18 mg/Stunde) einer wie oben zubereiteten Lösung über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht unter entsprechender ärztlicher Aufsicht in einer Entbindungsstation. Nach drei Stunden wird die Infusionsrate auf 8 ml/Stunde verringert.

Bereiten Sie wie beschrieben neue 100 ml-Behältnisse zu, mit denen die Infusion fortgesetzt werden kann. Wird ein Infusionsbehältnis mit einem anderen Volumen verwendet, muss die Zubereitung entsprechend neu berechnet werden.

Um eine genaue Dosierung zu erzielen, wird eine gesteuerte Infusionsvorrichtung empfohlen, mit der die Durchflussgeschwindigkeit in Tropfen/Minute eingestellt werden kann. Eine Mikrotropfkammer für intravenöse Verabreichung kann unterschiedliche geeignete Infusionsraten innerhalb der für Atosiban Accord empfohlenen Dosierungen bieten.

Sollten andere Medikamente gleichzeitig intravenös verabreicht werden, kann die intravenöse Kanüle gemeinsam verwendet werden oder es wird eine andere Stelle für die intravenöse Gabe gewählt. Dies erlaubt die kontinuierliche Kontrolle der Infusionsrate.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

92995.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

01/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig