

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Fertigspritze mit 0,9 ml Lösung enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze. Klare, farblose Lösung ohne Partikel. Der pH-Wert liegt im Bereich von etwa 4,0 bis 5,0, die Osmolarität im Bereich von etwa 290 bis 340 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  $\geq 4$  pro 30 Minuten
- Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0–3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung  $\geq 50$  %.
- Schwangerschaft in der 24. bis 33. vollendeten Schwangerschaftswoche.
- Normale Herzfrequenz des Fetus.

**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 Stufen verabreicht: Zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte dreistündige Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) mit Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (nachfolgende Infusion 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Therapie mit Atosiban Accord verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten.

Mit der intravenösen Behandlung mittels der initialen Bolusinjektion sollte so bald wie möglich nach der Diag-

nose der vorzeitigen Wehen begonnen werden. Nach Injektion der Bolusdosis wird die Infusion durchgeführt (siehe Fachinformation von Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Bei Fortbestehen der Wehentätigkeit während der Behandlung mit Atosiban Accord muss eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die Tabelle 1 zeigt das vollständige Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgenden Infusionen.

Siehe Tabelle 1.

Wiederholung der Behandlung:

Sollte eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban erforderlich sein, muss diese ebenfalls mit einer Bolusinjektion von Atosiban Accord 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 Behandlung mit 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 wurde nicht nachgewiesen.

Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Die Anleitung zur Zubereitung des Arzneimittels vor Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Atosiban Accord darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche
- 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 Behandlung mit 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 mehrfachen Wiederholungen der Behandlung, d. h. bis zu 3 Wiederholungen, vor (siehe Abschnitt 4.2).

**Tabelle 1: Vollständiges Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgenden Infusionen**

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 $\mu\text{g}/\text{min}$ )	54 mg
3	Anschließende intravenöse Infusion über bis zu 45 Stunden	8 ml/Stunde (100 $\mu\text{g}/\text{min}$ )	Bis zu 270 mg

Bei intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Entscheidung zur Fortsetzung oder erneuten Initiierung der Behandlung mit Atosiban Accord 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 Lungenödeme 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 Arzneimittelwechselwirkungen 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 Betameton wurden an gesunden Probandinnen durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwi-

schen Atosiban und Betameton 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 Accord 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. Geringe Mengen Atosiban gelangen aus dem Plasma in die Muttermilch stillender Mütter.

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 abdeckten (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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2.

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 des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Herzkrankungen		Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautausschlag	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Uterushämorrhagien, Uterusatonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	Pyrexie	

**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 ( $[\text{Mpa}^1, \text{D-Tyr}(\text{Et})^2, \text{Thr}^4, \text{Orn}^8]$ -Oxytocin), das als kompetitiver Antagonist von humanem Oxytocin auf Rezeptorebene wirkt. Bei Ratten und Meer-schweinchen 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 Vasopressin 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 ( $\leq 4$  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  $\beta$ -Agonisten (dosistitriert) 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.  $\beta$ -Agonist 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 eine geringe Verträglichkeit verursacht. Behandlungsversager durch ungenügende Wirksamkeit traten signifikant häufiger ( $p = 0,0003$ ) bei den mit Atosiban behandelten Frauen ( $n = 48, 14,2\%$ ) als bei den mit  $\beta$ -Agonist 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  $\beta$ -Agonisten behandelten Frauen vergleichbar. Dennoch basieren diese Ergebnisse auf einer sehr geringen Patientenzahl ( $n = 129$  Patientinnen).

**Sekundäre Endpunkte:** Die Nebenzielkriterien beinhalteten den Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erfolgte. Es bestand kein Unterschied zwischen der Atosiban- und der  $\beta$ -Sympathomimetika-Gruppe hinsichtlich dieses Endpunktes.

Die mittlere (SD) Schwangerschaftswoche bei Geburt war bei beiden Gruppen gleich: 35,6 (3,9) bzw. 35,3 (4,2) Wochen in der Atosiban- bzw. der  $\beta$ -Agonist-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 Ventilationstherapie. Das mittlere (SD) Geburtsgewicht betrug 2.491 (813) g in der Atosiban-Gruppe und 2.461 (831) g in der  $\beta$ -Agonist-Gruppe ( $p = 0,58$ ).

Die Ergebnisse für den Fetus und die Mutter schienen sich zwischen der Atosiban- und der  $\beta$ -Agonisten-Gruppe nicht zu unterscheiden, doch die Aussagekraft der klinischen Studien war 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 mindestens einmal, bei 8 mindestens zweimal und bei 2 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  $\mu\text{g}/\text{min}$  über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen.

Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

**Resorption**

Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, denen Atosiban als Infusion (300  $\mu\text{g}/\text{min}$  für 6 bis 12 Stunden) verabreicht wurde, erreichten die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach dem Beginn der Infusion (Mittelwert  $442 \pm 73$  ng/ml, Bereich 298 bis 533 ng/ml).

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

**Verteilung**

Das mittlere Distributionsvolumen betrug  $18,3 \pm 6,8$  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 placentagängig. Nach Infusion von 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  bei gesunden Schwangeren am Termin ergab sich ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fetus und Mutter.

**Biotransformation**

In humanen Urin- und Plasmaproben wurden zwei Metaboliten identifiziert. Das Verhältnis des Hauptmetaboliten M1 ( $\text{des}-(\text{Orn}^8, \text{Gly-NH}_2^9)$ - $[\text{Mpa}^1, \text{D-Tyr}(\text{Et})^2, \text{Thr}^4]$ -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.

**Elimination**

Atosiban findet sich nur in geringen Mengen im Urin, die Konzentration im Urin ist ca. 50-mal 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. 10-mal geringere Wirkung als Atosiban. Der Metabolit M1 wird mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).



**Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion**

Zur Behandlung mit 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).

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zweiwöchige intravenöse Toxizitätsstudien (in 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 systemischen 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. Der Rattenfetus wurde einer ungefähr 4mal höheren Dosis ausgesetzt als der menschliche Fetus während der Verabreichung der intravenösen Infusion an die Mutter. Untersuchungen am Tier zeigten eine Hemmung des Stillvermögens, wie aufgrund der Hemmung der Oxytocinwirkung zu erwarten ist.

In *In-vitro*- und in *In-vivo*-Untersuchungen war Atosiban weder onkogen noch mutagen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.)  
Salzsäure 36% (Ph. Eur.)  
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.

**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.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Fertigspritze enthält 0,9 ml Injektionslösung, entsprechend 6,75 mg Atosiban.

Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 2,25 ml Fassungsvermögen und Spitzenkappe. Kolbenartiger Stopfen aus Bromorobutyl-Kautschuk und auf den Stopfen aufgesetzter Polystyrol-Stab, der den Spritzenkolben bildet.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Sollte dieses Arzneimittel vor der Gabe sichtbare Feststoffe enthalten oder eine Verfärbung aufweisen, darf es nicht verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

99950.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. Dezember 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

05/2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig