

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met 0,9 ml oplossing bevat 6,75 mg atosiban (als acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).
Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atosiban is geïndiceerd om een dreigende vroeggeboorte uit te stellen bij zwangere volwassen vrouwen met:

- regelmatige baarmoedercontracties met een duur van minimaal 30 seconden en een frequentie van ≥ 4 per 30 minuten
- cervicale ontsluiting van 1 tot 3 cm (0-3 voor nullipara's) en verstrijking van $\geq 50\%$
- een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken
- een normale hartslag van de foetus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met atosiban dient geïnitieerd en gehandhaafd te worden door een arts met ervaring met de behandeling van premature weeën.

Atosiban wordt intraveneus en in drie opeenvolgende stadia toegediend: een eerste bolusdosering (6,75 mg), uitgevoerd met atosiban 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie, onmiddellijk gevolgd door een continu infuus met hoge dosis atosiban 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (oplaadinfuus 300 microgram/min) gedurende drie uur, gevolgd door een lagere dosis atosiban 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (vervolginfuus 100 microgram/min) gedurende tot 45 uur. De duur van de behandeling mag maximaal 48 uur zijn. De totale toegediende dosis tijdens een volledige behandeling met atosiban dient bij voorkeur niet meer dan 330,75 mg atosiban te bedragen.

De intraveneuze therapie met een eerste bolus-injectie moet zo spoedig mogelijk na de diagnose van premature weeën worden gestart. Ga, zodra de bolus is geïnjecteerd, verder met het infuus (zie de Samenvatting van de productkenmerken van Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie). Mochten tijdens de behandeling met atosiban de uteruscontracties voortduren dan dient een andere behandeling te worden overwogen.

In de volgende tabel ziet u de volledige dosering van de bolus-injectie, gevolgd door het infuus:

Stadium	Voorschrift	Infusiesnelheid	Dosis atosiban
1	0,9 ml intraveneuze bolus injectie gegeven in 1 minuut	Niet van toepassing	6,75 mg
2	3 uur intraveneus opblaasinfuus	24 ml/uur (300 µg/min)	54 mg
3	Intraveneus vervolginfuus gedurende tot 45 uur	8 ml/uur (100 µg/min)	Tot 270 mg

Herhaalde behandeling

Mocht een herhalingsbehandeling met atosiban nodig zijn, dan dient die ook te beginnen met een bolus-injectie met atosiban 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, gevolgd door een infuus met atosiban 37,5 mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Atosiban mag in de volgende situaties niet worden gebruikt:

- Gestatieleeftijd korter dan 24 of langer dan 33 voltooide weken
- Voortijdig breken van de vruchtvliezen bij >30 weken zwangerschap
- Abnormale hartslag van de foetus
- Uteriene hemorrhagie antepartum waardoor onmiddellijke bevalling noodzakelijk is
- Eclampsie en ernstige preëclampsie die onmiddellijke bevalling noodzakelijk maken
- Foetale dood in utero
- Verdenking van intra-uteriene infectie
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Ieder andere aandoening van moeder of foetus die voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk maakt
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als atosiban wordt toegepast bij patiënten bij wie het voortijdig breken van de vruchtvliezen niet kan worden uitgesloten, moeten de voordelen van een uitgestelde bevalling afgewogen worden tegen het potentiële risico van chorioamnionitis.

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van atosiban bij meervoudige zwangerschappen of bij zwangerschappen van 24 tot 27 weken, vanwege het geringe aantal behandelde patiënten. Het is dus niet zeker wat de voordelen van atosiban voor deze subgroepen zijn.

Herhalingsbehandeling met atosiban is mogelijk, maar er is slechts beperkte klinische ervaring beschikbaar met meerdere herhalingsbehandelingen, tot 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.2). Bij vertraging van de groei in utero, hangt de beslissing om de toediening van atosiban voort te zetten of te herhalen af van de beoordeling van de foetale maturiteit.

Gedurende toediening van atosiban en in geval de contracties voortduren, dient bewaking van de uterine contracties en van de hartslag van de foetus te worden overwogen. Atosiban kan als antagonist van oxytocine theoretisch bijdragen tot het verslappen van de uterus en tot bloedingen postpartum; daarom dient het bloedverlies na de bevalling te worden gecontroleerd. Onvoldoende contractie van de uterus postpartum is tijdens de klinische onderzoeken echter niet waargenomen.

Van meervoudige zwangerschap en geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumkanaalblockers en bèta-mimetica is bekend dat ze in verband worden gebracht met een verhoogd risico van pulmonair oedeem. Daarom moet atosiban met voorzichtigheid worden toegepast bij meerlingenzwangerschap en/of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban betrokken is bij geneesmiddeleninteracties gemedieerd door cytochroom P450 aangezien *in vitro* studies hebben aangetoond dat atosiban geen substraat is voor het cytochroom P450 systeem en dat het de geneesmiddelmetaboliserende cytochroom P450 enzymen niet remt.

Interactiestudies zijn uitgevoerd met labetalol en betamethason bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Er werd geen klinisch relevante interactie gevonden tussen atosiban en betamethason of labetalol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Atosiban mag alleen worden gebruikt bij een diagnose van premature weeën bij een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 voltooide weken.

Borstvoeding

Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap al een eerder kind borstvoeding geeft dan moet deze borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met atosiban aangezien het bij het geven van borstvoeding vrijkomende oxytocine de uteruscontractie kan doen toenemen en het effect van de tocolytische therapie kan tegenwerken.

Tijdens klinische onderzoeken met atosiban zijn geen invloeden op het geven van borstvoeding waargenomen. Er is aangetoond dat kleine hoeveelheden atosiban overgaan van plasma naar de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit toxiciteitsonderzoeken bij foetussen zijn geen toxische effecten van atosiban aangetoond. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek met atosiban bij de moeder zijn mogelijke bijwerkingen van het gebruik van atosiban beschreven. In totaal vertoonde 48% van de met atosiban behandelde patiënten bijwerkingen tijdens de klinisch onderzoeken. De waargenomen bijwerkingen waren over het algemeen mild van aard. De vaakst gemelde bijwerking bij de moeder is misselijkheid (14%).

Bij de pasgeborene bracht het klinisch onderzoek geen specifieke bijwerking van atosiban aan het licht. De bijwerkingen die bij zuigelingen werden waargenomen, vielen binnen de normale variatie, en hadden een incidentie vergelijkbaar met die van zowel de placebo-, als die van de met bèta-mimetica behandelde groep.

Bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie		
Psychische stoornissen			Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, Opvliegers		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritis, Uitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Uteriene bloedingen, uteriene atonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de plaats van de injectie	Koorts	

Post-marketing ervaring

Post-marketing zijn respiratoire gebeurtenissen gemeld als dyspnoe en pulmonair oedeem, vooral

samengaand met gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumantagonisten en bèta-mimetica en/of bij vrouwen met een meervoudige zwangerschap.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn een paar gevallen van overdosering van atosiban gerapporteerd. Deze hadden geen specifieke verschijnselen of symptomen ten gevolg. Er is geen specifieke behandeling bekend in het geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, ATC-code: G02CX01

Atosiban SUN bevat atosiban (INN), een synthetisch peptide ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxytocine) dat een competitieve antagonist is voor humaan oxytocine op receptorniveau. Bij ratten en cavia's is aangetoond dat atosiban bindt aan oxytocine-receptoren, waardoor de frequentie der contracties en de uteriene spiertonus vermindert. Dit leidt tot onderdrukking van baarmoedercontracties. Verder bleek atosiban aan de vasopressinereceptor te binden, waardoor het effect van vasopressine geremd werd. In dierproeven vertoonde atosiban geen cardiovasculaire effecten.

Bij premature weeën bij mensen gaat atosiban bij de aanbevolen dosering de baarmoedercontracties tegen en wordt een rusttoestand van de baarmoeder verkregen. De baarmoeder begint na toediening van atosiban snel te ontspannen, waarbij binnen 10 minuten de baarmoedercontracties aanzienlijk afnemen en een stabiele rusttoestand van de baarmoeder (≤ 4 contracties per uur) gedurende 12 uur wordt bereikt.

Fase III klinische onderzoeken (CAP-001 studies) omvatten gegevens van 742 vrouwen met premature weeën na een zwangerschap van 23-33 weken die in een gerandomiseerd onderzoek werden behandeld met ofwel atosiban (volgens dit document), ofwel met een β -agonist (getitreerde dosis).

Primair eindpunt: het primaire effectiviteits-eindpunt was het percentage vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Uit de gegevens blijkt dat bij 59,6% (n=201) en 47,7% (n=163) van de met respectievelijk atosiban en β -agonist behandelde vrouwen (p=0,0004) de bevalling uitbleef zonder dat alternatieve tocolyse nodig was binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Het merendeel van de mislukte behandelingen in CAP-001 werd veroorzaakt door een geringe tolerantie. Mislukte behandelingen veroorzaakt door een onvoldoende effectiviteit waren significant (p=0.0003) meer frequent in de met atosiban (n=48, 14,2%) dan in de met β -agonist behandelde vrouwen (n=20, 5,8%). In de CAP-001 studies was de kans op het uitblijven van bevalling en op het niet nodig hebben van alternatieve tocolyse binnen 7 dagen na de start of de behandeling, gelijk voor de met atosiban en voor de met bèta-mimetica behandelde vrouwen na een zwangerschap van 24-28 weken. Deze bevinding is echter gebaseerd op een heel klein aantal patiënten (n=129).

Secundaire eindpunten: secundaire effectiviteitsparameters waren onder meer het percentage van vrouwen bij wie de bevalling uitbleef binnen 48 uur na aanvang van de behandeling. Er was geen verschil tussen de atosiban en de bèta-mimetica-groep wat betreft deze parameter.

De gemiddelde zwangerschapsduur bij partus was in beide groepen gelijk: respectievelijk 35,6 (3,9) en 35,3 (4,2) weken voor de atosiban- en β -agonist-groep ($p=0,37$). Opname op een neonatale intensive care afdeling was in beide groepen vergelijkbaar (circa 30%), evenals de lengte van het verblijf en de duur van de beademing. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 2491 (813) gram in de atosiban- en 2461 (831) gram in de β -agonistgroep ($p=0,58$).

Blijkbaar was er geen verschil in resultaat voor de foetus en de moeder tussen de atosiban en de β -agonist groep, maar de klinische onderzoeken hadden niet genoeg power om een mogelijk verschil uit te sluiten.

Van de 361 vrouwen die in fase III-studies werden behandeld met atosiban, kregen 73 minimaal één herhalingsbehandeling, ontvingen 8 minimaal 2 herhalingsbehandelingen en 2 vrouwen kregen 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.4).

Daar de veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken niet zijn vastgesteld in gecontroleerde gerandomiseerde studies, wordt behandeling met atosiban van deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

In een placebo-gecontroleerde studie kwamen in de placebo-groep 5/295 (1,7 %) foetale en infantiele sterftegevallen voor en in de atosiban-groep kwamen 15/288 (5,2 %) gevallen voor waarvan 1 op de leeftijd van vijf maanden en 1 op de leeftijd van acht maanden. Bij 11 van de 15 sterftegevallen in de atosiban-groep ging het om een zwangerschapsduur van 20-24 weken; de verdeling in deze subgroep was echter niet gelijk (19 vrouwen in de atosiban-groep, 4 in de placebogroep). Bij vrouwen met een zwangerschapsduur van meer dan 24 weken was er geen verschil in mortaliteit (1,7 % bij placebo versus 1,5 % in de atosiban-groep).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde, niet-zwangere vrijwilligers die een infuus met atosiban (10 tot 300 microgram/min gedurende 12 uur) toegediend kregen, nam de 'steady state' plasmaconcentratie evenredig met de dosis toe.

De klaring, het verdelingsvolume en de halfwaardetijd bleken onafhankelijk te zijn van de dosis.

Absorptie

Bij vrouwen met premature contracties die een infuus met atosiban (300 microgram/min gedurende 6 tot 12 uur) ontvingen, werd binnen een uur na aanvang van het infuus (gemiddeld 442 ± 73 ng/ml, spreiding 298 tot 533 ng/ml) een 'steady state' plasmaconcentratie bereikt.

Na beëindiging van de infusie nam de plasmaspiegel snel af met een aanvangshalfwaardetijd (t_a) en eindhalfwaardetijd (t_b) van respectievelijk $0,21 \pm 0,01$ en $1,7 \pm 0,3$ uur. De gemiddelde waarde voor klaring was $41,8 \pm 8,2$ liter/uur.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume was $18,3 \pm 6,8$ liter.

Atosiban bindt aan plasma-eiwitten bij zwangere vrouwen (46 tot 48%). Het is niet bekend of de ongebonden fractie in het maternale compartiment substantieel verschilt met die in het foetale compartiment. Atosiban wordt niet gebonden in erythrocyten.

Atosiban passeert de placenta. Na een infuus met 300 microgram/min bij gezonde zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap was de foetale/maternale concentratieverhouding 0,12.

Biotransformatie

In het plasma en de urine van proefpersonen werden twee metabolieten gevonden. De concentratieverhoudingen van de belangrijkste metaboliet M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocine) en atosiban in plasma waren na twee uur en aan het eind van de infusieperiode respectievelijk 1,4 en 2,8. Het is niet bekend of M1 zich ophoopt in weefsels.

Eliminatie

Atosiban wordt slechts in kleine hoeveelheden aangetroffen in de urine - de concentratie in urine is circa 50 maal lager dan die van M1. Hoeveel atosiban in de faeces wordt uitgescheiden, is niet bekend. De voornaamste metaboliet M1 is ongeveer 10 maal minder potent, voor wat betreft remming van oxytocine geïnduceerde uterine contracties *in vitro*, dan atosiban M1 wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban de hepatische cytochroom-P450 isozymen bij de mens remt (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens de intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden gedurende twee weken werden geen systemische toxische effecten waargenomen bij doses die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de therapeutische dosis voor de mens. Dit was eveneens het geval tijdens de drie maanden durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden (bij doses tot maximaal 20 mg/kg/dag s.c.). De hoogste subcutane dosis atosiban die geen ongewenste effecten gaf, bedroeg circa tweemaal de therapeutische dosis voor de mens.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling. Voortplantingstoxiciteitsonderzoeken waarbij toediening vanaf implantatie tot aan de late fase van de zwangerschap plaatsvond, lieten geen effecten op moederdieren of foetussen zien. De foetus van de rat werd aan circa vier maal hogere doses blootgesteld in vergelijking met de dosis waaraan de humane foetus tijdens intraveneuze infusie bij de moeder werd blootgesteld. Zoals te verwachten bij een remming van de werking van oxytocine, werd in dierstudies een remming van moedermelkafscheiding gemeld.

Atosiban was in zowel *in vitro* als in *in vivo* onderzoeken niet oncogeen, noch mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Zoutzuur 1M
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoeken naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Wanneer een injectieflacon eenmaal geopend is, moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 0,9 ml oplossing, overeenkomend met 6,75 mg atosiban.

Injectieflacon (type I) van kleurloos buisglas met bromobutylrubberen grijze stop voorzien van opstaande rand en afgedicht met een paarse aluminium 'flip off'-zegel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons dienen vóór gebruik visueel gecontroleerd te worden op afwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze injectie:

Zuig 0,9 ml op uit een geëtiketteerd 0,9 ml injectieflacon met atosiban 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, en dien het langzaam als intraveneuze bolus toe, in één minuut. Gebruik dient plaats te vinden op een afdeling verloskunde, onder adequaat medisch toezicht. Atosiban 6,75 mg/0,9 ml, oplossing voor injectie moet meteen worden gebruikt.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

EU/1/13/852/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 28 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met 5 ml oplossing bevat 37,5 mg atosiban (als acetaat).

Elke ml oplossing bevat 7,5 mg atosiban.

Na verdunning is de concentratie atosiban 0,75 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atosiban is geïndiceerd om een dreigende vroeggeboorte uit te stellen bij zwangere volwassen vrouwen met:

- regelmatige baarmoedercontracties met een duur van minimaal 30 seconden en een frequentie van ≥ 4 per 30 minuten
- cervicale ontsluiting van 1 tot 3 cm (0-3 voor nullipara's) en verstrijking van $\geq 50\%$
- een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken
- een normale hartslag van de foetus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met atosiban dient geïnitieerd en gehandhaafd te worden door een arts met ervaring met de behandeling van premature weeën.

Atosiban wordt intraveneus en in drie opeenvolgende stadia toegediend: een eerste bolusdosering (6,75 mg), uitgevoerd met atosiban 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie, onmiddellijk gevolgd door een continu infuus met hoge dosis atosiban 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (oplaadinfuus 300 microgram/min) gedurende drie uur, gevolgd door een lagere dosis atosiban 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (vervolginfuus 100 microgram/min) gedurende tot 45 uur. De duur van de behandeling mag maximaal 48 uur zijn. De totale toegediende dosis tijdens een volledige behandeling met atosiban dient bij voorkeur niet meer dan 330,75 mg atosiban te bedragen.

De intraveneuze therapie met een eerste bolus-injectie met atosiban 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie (zie de Samenvatting van de productkenmerken van dit geneesmiddel) moet zo spoedig mogelijk na de diagnose van premature weeën worden gestart. Zodra de bolus is geïnjecteerd, ga verder met de infusie. Mochten tijdens de behandeling met atosiban de uteruscontracties voortduren dan dient een andere behandeling te worden overwogen.

In de volgende tabel ziet u de volledige dosering van de bolus-injectie, gevolgd door het infuus:

Stadium	Voorschrift	Infusiesnelheid	Dosis atosiban
1	0,9 ml intraveneuze bolus injectie gegeven in 1 minuut	Niet van toepassing	6,75 mg
2	3 uur intraveneus oplaad-infuus	24 ml/uur (300 µg/min)	54 mg
3	Intraveneus vervolginfuus gedurende tot 45 uur	8 ml/uur (100 µg/min)	Tot 270 mg

Herhaalde behandeling

Mocht een herhalingsbehandeling met atosiban nodig zijn, dan dient die ook te beginnen met een bolus-injectie met atosiban 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, gevolgd door een infuus met atosiban 37,5 mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Atosiban mag in de volgende situaties niet worden gebruikt:

- Gestatieleeftijd korter dan 24 of langer dan 33 voltooide weken
- Voortijdig breken van de vruchtvliezen bij >30 weken zwangerschap
- Abnormale hartslag van de foetus
- Uteriene hemorrhagie antepartum waardoor onmiddellijke bevalling noodzakelijk is
- Eclampsie en ernstige preëclampsie die onmiddellijke bevalling noodzakelijk maken
- Foetale dood in utero
- Verdenking van intra-uteriene infectie
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Ieder andere aandoening van moeder of foetus die voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk maakt
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als atosiban wordt toegepast bij patiënten bij wie het voortijdig breken van de vruchtvliezen niet kan worden uitgesloten, moeten de voordelen van een uitgestelde bevalling afgewogen worden tegen het potentiële risico van chorioamnionitis.

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van atosiban bij meervoudige zwangerschappen of bij zwangerschappen van 24 tot 27 weken, vanwege het geringe aantal behandelde patiënten. Het is dus niet zeker wat de voordelen van atosiban voor deze subgroepen zijn.

Herhalingsbehandeling met atosiban is mogelijk, maar er is slechts beperkte klinische ervaring beschikbaar met meerdere herhalingsbehandelingen, tot 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.2). Bij vertraging van de groei in utero, hangt de beslissing om de toediening van atosiban voort te zetten of te herhalen af van de beoordeling van de foetale maturiteit.

Gedurende toediening van atosiban en ingeval de contracties voortduren, dient bewaking van de uterine contracties en van de hartslag van de foetus te worden overwogen. Atosiban kan als antagonist van oxytocine theoretisch bijdragen tot het verslappen van de uterus en tot bloedingen postpartum; daarom dient het bloedverlies na de bevalling te worden gecontroleerd. Onvoldoende contractie van de uterus postpartum is tijdens de klinische onderzoeken echter niet waargenomen.

Van meervoudige zwangerschap en geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumkanaalblokkers en bèta-mimetica is bekend dat ze in verband worden gebracht met een verhoogd risico van pulmonair oedeem. Daarom moet atosiban met voorzichtigheid worden toegepast bij meerlingenzwangerschap en/of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban betrokken is bij geneesmiddeleninteracties gemedieerd door cytochroom P450 aangezien *in vitro* studies hebben aangetoond dat atosiban geen substraat is voor het cytochroom P450 systeem en dat het de geneesmiddelmetaboliserende cytochroom P450 enzymen niet remt.

Interactiestudies zijn uitgevoerd met labetalol en betamethason bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Er werd geen klinisch relevante interactie gevonden tussen atosiban en betamethason of labetalol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Atosiban mag alleen worden gebruikt bij een diagnose van premature weeën bij een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 voltooide weken.

Borstvoeding

Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap al een eerder kind borstvoeding geeft dan moet deze borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met atosiban aangezien het bij het geven van borstvoeding vrijkomende oxytocine de uteruscontractie kan doen toenemen en het effect van de tocolytische therapie kan tegenwerken.

Tijdens klinische onderzoeken met atosiban zijn geen invloeden op het geven van borstvoeding waargenomen. Er is aangetoond dat kleine hoeveelheden atosiban overgaan van plasma naar de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit toxiciteitsonderzoeken bij foetussen zijn geen toxische effecten van atosiban aangetoond. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek met atosiban bij de moeder zijn mogelijke bijwerkingen van het gebruik van atosiban beschreven. In totaal vertoonde 48% van de met atosiban behandelde patiënten bijwerkingen tijdens de klinisch onderzoeken. De waargenomen bijwerkingen waren over het algemeen mild van aard. De vaakst gemelde bijwerking bij de moeder is misselijkheid (14%).

Bij de pasgeborene bracht het klinisch onderzoek geen specifieke bijwerking van atosiban aan het licht. De bijwerkingen die bij zuigelingen werden waargenomen, vielen binnen de normale variatie, en hadden een incidentie vergelijkbaar met die van zowel de placebo-, als die van de met bèta-mimetica behandelde groep.

Bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie		
Psychische stoornissen			Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, Opvliegers		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritis, Uitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Uteriene bloedingen, uteriene atonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de plaats van de injectie	Koorts	

Post-marketing ervaring

Post-marketing zijn respiratoire gebeurtenissen gemeld als dyspnoe en pulmonair oedeem, vooral samengaan met gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumantagonisten en bèta-mimetica en/of bij vrouwen met een meervoudige zwangerschap.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn een paar gevallen van overdosering van atosiban gerapporteerd. Deze hadden geen specifieke verschijnselen of symptomen ten gevolg. Er is geen specifieke behandeling bekend in het geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, ATC-code: G02CX01

Atosiban SUN bevat atosiban (INN), een synthetisch peptide ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oxytocine) dat een competitieve antagonist is voor humaan oxytocine op receptorniveau. Bij ratten en cavia's is aangetoond dat atosiban bindt aan oxytocine-receptoren, waardoor de frequentie der contracties en de uteriene spiertonus vermindert. Dit leidt tot onderdrukking van baarmoedercontracties. Verder bleek atosiban aan de vasopressinereceptor te binden, waardoor het effect van vasopressine geremd werd. In dierproeven vertoonde atosiban geen cardiovasculaire effecten.

Bij premature weeën bij mensen gaat atosiban bij de aanbevolen dosering de baarmoedercontracties tegen en wordt een rusttoestand van de baarmoeder verkregen. De baarmoeder begint na toediening van atosiban snel te ontspannen, waarbij binnen 10 minuten de baarmoeder-contracties aanzienlijk afnemen en een stabiele rusttoestand van de baarmoeder (≤ 4 contracties per uur) gedurende 12 uur wordt bereikt.

Fase III klinische onderzoeken (CAP-001 studies) omvatten gegevens van 742 vrouwen met premature weeën na een zwangerschap van 23-33 weken die in een gerandomiseerd onderzoek werden behandeld met ofwel atosiban (volgens dit document), ofwel met een β -agonist (getitreerde dosis).

Primair eindpunt: het primaire effectiviteits-eindpunt was het percentage vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Uit de gegevens blijkt dat bij 59,6% (n=201) en 47,7% (n=163) van de met respectievelijk atosiban en β -agonist behandelde vrouwen ($p=0,0004$) de bevalling uitbleef zonder dat alternatieve tocolyse nodig was binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Het merendeel van de mislukte behandelingen in CAP-001 werd veroorzaakt door een geringe tolerantie. Mislukte behandelingen veroorzaakt door een onvoldoende effectiviteit waren significant ($p=0.0003$) meer frequent in de met atosiban (n=48, 14,2%) dan in de met β -agonist behandelde vrouwen (n=20, 5,8%). In de CAP-001 studies was de kans op het uitblijven van bevalling en op het niet nodig hebben van alternatieve tocolyse binnen 7 dagen na de start of de behandeling, gelijk voor de met atosiban en voor

de met bèta-mimetica behandelde vrouwen na een zwangerschap van 24-28 weken. Deze bevinding is echter gebaseerd op een heel klein aantal patiënten (n=129).

Secundaire eindpunten: secundaire effectiviteitsparameters waren onder meer het percentage van vrouwen bij wie de bevalling uitbleef binnen 48 uur na aanvang van de behandeling. Er was geen verschil tussen de atosiban en de bèta-mimetica-groep wat betreft deze parameter.

De gemiddelde zwangerschapsduur bij partus was in beide groepen gelijk: respectievelijk 35,6 (3,9) en 35,3 (4,2) weken voor de atosiban- en β -agonist-groep ($p=0,37$). Opname op een neonatale intensive care afdeling was in beide groepen vergelijkbaar (circa 30%), evenals de lengte van het verblijf en de duur van de beademing. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 2491 (813) gram in de atosiban- en 2461 (831) gram in de β -agonistgroep ($p=0,58$).

Blijkbaar was er geen verschil in resultaat voor de foetus en de moeder tussen de atosiban en de β -agonist groep, maar de klinische onderzoeken hadden niet genoeg power om een mogelijk verschil uit te sluiten.

Van de 361 vrouwen die in fase III-studies werden behandeld met atosiban, kregen 73 minimaal één herhalingsbehandeling, ontvingen 8 minimaal 2 herhalingsbehandelingen en 2 vrouwen kregen 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.4).

Daar de veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken niet zijn vastgesteld in gecontroleerde gerandomiseerde studies, wordt behandeling met atosiban van deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

In een placebo-gecontroleerde studie kwamen in de placebo-groep 5/295 (1,7 %) foetale en infantiele sterftegevallen voor en in de atosiban-groep kwamen 15/288 (5,2 %) gevallen voor waarvan 1 op de leeftijd van vijf maanden en 1 op de leeftijd van acht maanden. Bij 11 van de 15 sterftegevallen in de atosiban-groep ging het om een zwangerschapsduur van 20-24 weken; de verdeling in deze subgroep was echter niet gelijk (19 vrouwen in de atosiban-groep, 4 in de placebogroep). Bij vrouwen met een zwangerschapsduur van meer dan 24 weken was er geen verschil in mortaliteit (1,7 % bij placebo versus 1,5 % in de atosiban-groep).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde, niet-zwangere vrijwilligers die een infuus met atosiban (10 tot 300 microgram/min gedurende 12 uur) toegediend kregen, nam de 'steady state' plasmaconcentratie evenredig met de dosis toe.

De klaring, het verdelingsvolume en de halfwaardetijd bleken onafhankelijk te zijn van de dosis.

Absorptie

Bij vrouwen met premature contracties die een infuus met atosiban (300 microgram/min gedurende 6 tot 12 uur) ontvingen, werd binnen een uur na aanvang van het infuus (gemiddeld 442 ± 73 ng/ml, spreiding 298 tot 533 ng/ml) een 'steady state' plasmaconcentratie bereikt.

Na beëindiging van de infusie nam de plasmaspiegel snel af met een aanvangshalfwaardetijd (t_a) en eindhalfwaardetijd (t_b) van respectievelijk $0,21 \pm 0,01$ en $1,7 \pm 0,3$ uur. De gemiddelde waarde voor klaring was $41,8 \pm 8,2$ liter/uur.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume was $18,3 \pm 6,8$ liter.

Atosiban bindt aan plasma-eiwitten bij zwangere vrouwen (46 tot 48%). Het is niet bekend of de ongebonden fractie in het maternale compartiment substantieel verschilt met die in het foetale compartiment. Atosiban wordt niet gebonden in erythrocyten.

Atosiban passeert de placenta. Na een infuus met 300 microgram/min bij gezonde zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap was de foetale/maternale concentratieverhouding 0,12.

Biotransformatie

In het plasma en de urine van proefpersonen werden twee metabolieten gevonden. De concentratieverhoudingen van de belangrijkste metaboliet M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocine) en atosiban in plasma waren na twee uur en aan het eind van de infusieperiode respectievelijk 1,4 en 2,8. Het is niet bekend of M1 zich ophoopt in weefsels.

Eliminatie

Atosiban wordt slechts in kleine hoeveelheden aangetroffen in de urine - de concentratie in urine is circa 50 maal lager dan die van M1. Hoeveel atosiban in de faeces wordt uitgescheiden, is niet bekend. De voornaamste metaboliet M1 is ongeveer 10 maal minder potent, voor wat betreft remming van oxytocine geïnduceerde uterine contracties *in vitro*, dan atosiban M1 wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een aanpassing van de dosering, aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban de hepatische cytochroom-P450 isozymen bij de mens remt (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens de intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden gedurende twee weken werden geen systemische toxische effecten waargenomen bij doses die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de therapeutische dosis voor de mens. Dit was eveneens het geval tijdens de drie maanden durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden (bij doses tot maximaal 20 mg/kg/dag s.c.). De hoogste subcutane dosis atosiban die geen ongewenste effecten gaf, bedroeg circa tweemaal de therapeutische dosis voor de mens.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling. Voortplantingstoxiciteitsonderzoeken waarbij toediening vanaf implantatie tot aan de late fase van de zwangerschap plaatsvond, lieten geen effecten op moederdieren of foetussen zien. De foetus van de rat werd aan circa vier maal hogere doses blootgesteld in vergelijking met de dosis waaraan de humane foetus tijdens intraveneuze infusie bij de moeder werd blootgesteld. Zoals te verwachten bij een remming van de werking van oxytocine, werd in dierstudies een remming van moedermelkafscheiding gemeld.

Atosiban was in zowel *in vitro* als in *in vivo* onderzoeken niet oncogeen, noch mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Zoutzuur 1M
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van diegene vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Wanneer een injectieflacon eenmaal geopend is, moet het product onmiddellijk verdund worden. De verdunde oplossing ten behoeve van intraveneuze toediening moet binnen 24 uur na bereiding gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 5 ml oplossing, overeenkomend met 37,5 mg atosiban.

Injectieflacon (type I) van kleurloos buisglas met bromobutylrubberen grijze stop voorzien van opstaande rand en afgedicht met een paars aluminium 'flip top'-zegel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

De injectieflacons dienen vóór gebruik visueel gecontroleerd te worden op afwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie:

Voor intraveneuze infusie, na de bolustoediening, moet atosiban 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie worden verdund in een van de volgende oplossingen:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Ringer's lactaatoplossing
- 5% (g/v) glucoseoplossing.

Zuig uit een infuuszak met een inhoud van 100 ml 10 ml oplossing op en gooi deze weg. Vervang de verwijderde vloeistof door 10 ml atosiban 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie uit twee injectieflacons van 5 ml, zodat een concentratie verkregen wordt van 75 mg atosiban in 100 ml.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

Het oploaadinfuus wordt gegeven door op een afdeling verloskunde onder adequaat medisch toezicht gedurende 3 uur 24 ml/uur (dat wil zeggen, 18 mg per uur) te infunderen van de hierboven bereide oplossing. Na drie uur wordt de infusiesnelheid teruggebracht tot 8 ml per uur.

Bereid nieuwe infuuszakken van 100 ml op dezelfde wijze als hierboven beschreven, om voortzetting van de infusie mogelijk te maken.

Indien infuuszakken met een afwijkend volume worden gebruikt, moeten deze volgens een evenredige berekening worden bereid.

Ter verkrijging van een nauwkeurige dosering wordt een gecontroleerd infuussysteem aanbevolen waarmee de stroomsnelheid in druppels per minuut kan worden afgeregeld. Een intraveneuze microdruppelkamer geeft een geschikt bereik aan infusiesnelheden binnen de aanbevolen doseringsniveaus voor atosiban.

Indien andere geneesmiddelen tegelijkertijd intraveneus moeten worden toegediend, kan de intraveneuze canule worden gedeeld of kan de intraveneuze toediening via een andere injectieplaats geschieden. Hierdoor kan de infusiesnelheid voortdurend onafhankelijk worden geregeld.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

EU/1/13/852/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2013
Datum van laatste verlenging: 28 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NEDERLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie
atosiban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 0,9 ml oplossing bevat 6,75 mg atosiban (als acetaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, zoutzuur 1M, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon (6,75 mg/0,9 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de krimpfolie beschadigd is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na het aanbreken van de injectieflacon, dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/852/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injectievloeistof
atosiban
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,9 ml (6,75 mg/0,9 ml)

6. OVERIGE

EU/1/13/852/001

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie
atosiban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 37,5 mg atosiban (als acetaat).
Elke ml oplossing bevat 7,5 mg atosiban.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, zoutzuur 1M, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon (7,5 mg/ml)

Geeft 0,75 mg/ml wanneer verdund zoals aanbevolen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken als de krimpfolie beschadigd is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De verdunde oplossing dient binnen 24 uur gebruikt te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/852/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml steriel concentraat
atosiban
IV na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml (7,5 mg/ml)

6. OVERIGE

EU/1/13/852/002

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie atosiban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Atosiban SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Atosiban SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Atosiban SUN bevat atosiban. Atosiban SUN wordt gebruikt om de voortijdige geboorte van uw baby te vertragen. Atosiban SUN wordt gebruikt bij zwangere, volwassen vrouwen, vanaf week 24 tot week 33 van de zwangerschap.

Atosiban SUN zorgt ervoor dat de samentrekkingen in uw baarmoeder (uterus) minder krachtig zijn. Het zorgt er ook voor dat die samentrekkingen minder vaak optreden. Atosiban SUN blokkeert het effect van een natuurlijk hormoon in uw lichaam, oxytocine genaamd, dat samentrekkingen van uw baarmoeder (uterus) veroorzaakt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u korter dan 24 weken zwanger bent.
- Als u langer dan 33 weken zwanger bent.
- Als uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen) en u 30 weken of langer zwanger bent.
- Als uw ongeboren baby (foetus) een afwijkende hartslag heeft.
- Als u bloedverlies hebt uit uw vagina en uw arts wil dat uw ongeboren baby onmiddellijk wordt geboren.
- Als u een aandoening hebt die 'ernstige pre-eclampsie' wordt genoemd en uw arts wil dat uw ongeboren baby onmiddellijk wordt geboren. Bij ernstige pre-eclampsie hebt u een heel hoge bloeddruk, houdt u vocht vast en/of zit er eiwit in uw urine.
- Als u een aandoening hebt die eclampsie wordt genoemd. Deze aandoening is vergelijkbaar met ernstige pre-eclampsie, maar met dit verschil dat er ook stuip trekkingen (convulsies) optreden. Dit betekent dat uw ongeboren baby onmiddellijk geboren moet worden.

- Als uw ongeboren baby overleden is.
- Als u een infectie van uw baarmoeder (uterus) hebt of zou kunnen hebben.
- Als uw placenta over het geboortekanaal ligt.
- Als uw placenta loslaat van de wand van uw baarmoeder.
- Als u of uw ongeboren baby een andere aandoening heeft waarbij het gevaarlijk zou zijn om uw zwangerschap voort te zetten.

Gebruik Atosiban SUN niet als een of meerdere van bovengenoemde punten op u van toepassing is. Als u er niet zeker van bent of dat zo is, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend:

- Als u denkt dat uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen)
- Als u nier- of leverproblemen hebt.
- Als u tussen 24 en 27 weken zwanger bent.
- Als u zwanger bent van meer dan één baby.
- Als u opnieuw weeën krijgt, kan behandeling met Atosiban SUN nog tot drie keer worden herhaald.
- Als uw ongeboren baby klein is voor de duur van uw zwangerschap.
- Na de geboorte van uw baby is de samentrekbaarheid van uw baarmoeder mogelijk afgenomen. Dit veroorzaakt mogelijk bloedingen.
- Als u zwanger bent van een meerling en/of geneesmiddelen krijgt toegediend die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk. Dit vergroot mogelijk het risico van het ontstaan van longoedeem (ophoping van vocht in de longen).

Als een of meerdere van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Atosiban SUN is niet onderzocht bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Atosiban SUN nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger en geeft u borstvoeding aan een eerder kind? Stop daar dan mee terwijl u wordt behandeld met Atosiban SUN.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Een arts, verpleegkundige of verloskundige dient u in een ziekenhuis Atosiban SUN toe. Zij bepalen hoeveel u nodig heeft. Zij zorgen er ook voor dat de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.

Atosiban SUN wordt in drie fasen in een ader (intraveneus) toegediend:

- De eerste injectie van 6,75 mg in 0,9 ml wordt langzaam in een minuut in uw ader geïnjecteerd.
- Vervolgens krijgt u gedurende 3 uur een continu druppelinfuus in een dosering van 18 mg per uur.
- Hierna krijgt u nog een continu druppelinfuus. Dit infuus wordt gegeven in een dosering van 6 mg per uur gedurende tot 45 uur of totdat uw weeën zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling zou niet langer dan 48 uur moeten zijn.

U kunt verder met Atosiban SUN worden behandeld als de weeën opnieuw beginnen. De behandeling met Atosiban SUN kan tot drie keer herhaald worden.

Gedurende de behandeling met Atosiban SUN worden uw weeën en de hartslag van uw ongeboren baby mogelijk in de gaten gehouden.

Aanbevolen wordt om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven tijdens een zwangerschap.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bij de moeder waargenomen bijwerkingen zijn over het algemeen licht van aard. Er zijn geen bijwerkingen bekend voor de ongeboren of pasgeboren baby.

Bij dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (treedt mogelijk op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid (nausea).

Vaak (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Opvliegers.
- Overgeven (braken).
- Snelle hartslag.
- Lage bloeddruk. Tot de tekenen hiervan behoren mogelijk duizeligheid of een licht gevoel hebben in het hoofd.
- Een reactie op de plaats waar de injectie werd toegediend.
- Hoge bloedglucosespiegel.

Soms (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoge temperatuur (koorts).
- Slecht slapen (slapeloosheid).
- Jeuk.
- Uitslag.

Zelden (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Na de geboorte van uw baby is de samentrekbaarheid van uw baarmoeder mogelijk afgenomen. Dit veroorzaakt mogelijk bloedingen.
- Allergische reacties.

U kunt last krijgen van kortademigheid of longoedeem (vochtophoping in uw longen), vooral als u zwanger bent van meer dan één baby en/of geneesmiddelen krijgt die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen die gebruikt worden tegen hoge bloeddruk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Na opening van de injectieflacon moet dit middel onmiddellijk worden gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening ziet dat er deeltjes in zitten of dat dit is verkleurd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atosiban.
- Iedere injectieflacon met Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie bevat atosibanacetaat, overeenkomend met 6,75 mg atosiban in 0,9 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, zoutzuur 1M en water voor injecties.

Hoe ziet Atosiban SUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

Eén verpakking bevat een injectieflacon met 0,9 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

INFORMATIE VOOR GEZONDHEIDSWERKERS

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: (Zie ook rubriek 3)

Gebruiksaanwijzing

Voordat Atosiban SUN wordt gebruikt, moet de oplossing worden onderzocht om te zorgen dat deze helder is en geen deeltjes bevat.

Atosiban SUN wordt in drie opeenvolgende fasen intraveneus toegediend:

- De eerste intraveneuze injectie van 6,75 mg in 0,9 ml, die langzaam in een minuut wordt toegediend in een ader.
- Een 3 uur durende continu infusie met een snelheid van 24 ml per uur.
- Een continu infuus met een snelheid van 8 ml per uur, gedurende tot 45 uur of totdat de baarmoedercontracties zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling zou niet langer dan 48 uur moeten zijn. Atosiban SUN kan worden gebruikt voor verdere behandelingscycli, mochten de contracties zich opnieuw voordoen. Aanbevolen wordt om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven tijdens een zwangerschap.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie atosiban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Atosiban SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Atosiban SUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Atosiban SUN bevat atosiban. Atosiban SUN wordt gebruikt om de voortijdige geboorte van uw baby te vertragen. Atosiban SUN wordt gebruikt bij zwangere, volwassen vrouwen, vanaf week 24 tot week 33 van de zwangerschap.

Atosiban SUN zorgt ervoor dat de samentrekkingen in uw baarmoeder (uterus) minder krachtig zijn. Het zorgt er ook voor dat die samentrekkingen minder vaak optreden. Atosiban SUN blokkeert het effect van een natuurlijk hormoon in uw lichaam, oxytocine genaamd, dat samentrekkingen van uw baarmoeder (uterus) veroorzaakt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u korter dan 24 weken zwanger bent.
- Als u langer dan 33 weken zwanger bent.
- Als uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen) en u 30 weken of langer zwanger bent.
- Als uw ongeboren baby (foetus) een afwijkende hartslag heeft.
- Als u bloedverlies hebt uit uw vagina en uw arts wil dat uw ongeboren baby onmiddellijk wordt geboren.
- Als u een aandoening hebt die 'ernstige pre-eclampsie' wordt genoemd en uw arts wil dat uw ongeboren baby onmiddellijk wordt geboren. Bij ernstige pre-eclampsie hebt u een heel hoge bloeddruk, houdt u vocht vast en/of zit er eiwit in uw urine.

- Als u een aandoening hebt die eclampsie wordt genoemd. Deze aandoening is vergelijkbaar met ernstige pre-eclampsie, maar met dit verschil dat er ook stuiptrekkingen (convulsies) optreden. Dit betekent dat uw ongeboren baby onmiddellijk geboren moet worden.
- Als uw ongeboren baby overleden is.
- Als u een infectie van uw baarmoeder (uterus) hebt of zou kunnen hebben.
- Als uw placenta over het geboortekanaal ligt.
- Als uw placenta loslaat van de wand van uw baarmoeder.
- Als u of uw ongeboren baby een andere aandoening heeft waarbij het gevaarlijk zou zijn om uw zwangerschap voort te zetten.

Gebruik Atosiban SUN niet als een of meerdere van bovengenoemde punten op u van toepassing is. Als u er niet zeker van bent of dat zo is, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend:

- Als u denkt dat uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen)
- Als u nier- of leverproblemen hebt.
- Als u tussen 24 en 27 weken zwanger bent.
- Als u zwanger bent van meer dan één baby.
- Als u opnieuw weeën krijgt, kan behandeling met Atosiban SUN nog tot drie keer worden herhaald.
- Als uw ongeboren baby klein is voor de duur van uw zwangerschap.
- Na de geboorte van uw baby is de samentrekbaarheid van uw baarmoeder mogelijk afgenomen. Dit veroorzaakt mogelijk bloedingen.
- Als u zwanger bent van een meerling en/of geneesmiddelen krijgt toegediend die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk. Dit vergroot mogelijk het risico van het ontstaan van longoedeem (ophoping van vocht in de longen).

Als een of meerdere van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (of als u daar niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Atosiban SUN krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Atosiban SUN is niet onderzocht bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Atosiban SUN nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger en geeft u borstvoeding aan een eerder kind? Stop daar dan mee terwijl u wordt behandeld met Atosiban SUN.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Een arts, verpleegkundige of verloskundige dient u in een ziekenhuis Atosiban SUN toe. Zij bepalen hoeveel u nodig heeft. Zij zorgen er ook voor dat de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.

Atosiban SUN wordt in drie fasen in een ader (intraveneus) toegediend:

- De eerste injectie van 6,75 mg in 0,9 ml wordt langzaam in een minuut in uw ader geïnjecteerd.
- Vervolgens krijgt u gedurende 3 uur een continu druppelinfuus in een dosering van 18 mg per uur.
- Hierna krijgt u nog een continu druppelinfuus. Dit infuus wordt gegeven in een dosering van

6 mg per uur gedurende tot 45 uur of totdat uw weeën zijn gestopt.
De totale duur van de behandeling zou niet langer dan 48 uur moeten zijn.

U kunt verder met Atosiban SUN worden behandeld als de weeën opnieuw beginnen. De behandeling met Atosiban SUN kan tot drie keer herhaald worden.

Gedurende de behandeling met Atosiban SUN worden uw weeën en de hartslag van uw ongeboren baby mogelijk in de gaten gehouden.

Aanbevolen wordt om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven tijdens een zwangerschap.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bij de moeder waargenomen bijwerkingen zijn over het algemeen licht van aard. Er zijn geen bijwerkingen bekend voor de ongeboren of pasgeboren baby.

Bij dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (treedt mogelijk op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid (nausea).

Vaak (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Opvliegers.
- Overgeven (braken).
- Snelle hartslag.
- Lage bloeddruk. Tot de tekenen hiervan behoren mogelijk duizeligheid of een licht gevoel hebben in het hoofd.
- Een reactie op de plaats waar de injectie werd toegediend.
- Hoge bloedglucosespiegel.

Soms (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoge temperatuur (koorts).
- Slecht slapen (slapeloosheid).
- Jeuk.
- Uitslag.

Zelden (treedt mogelijk op bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Na de geboorte van uw baby is de samentrekbaarheid van uw baarmoeder mogelijk afgenomen. Dit veroorzaakt mogelijk bloedingen.
- Allergische reacties.

U kunt last krijgen van kortademigheid of longoedeem (vochtophoping in uw longen), vooral als u zwanger bent van meer dan één baby en/of geneesmiddelen krijgt die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen die gebruikt worden tegen hoge bloeddruk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Verdunningen voor intraveneuze toediening moeten binnen 24 uur na de bereiding ervan worden gebruikt

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening ziet dat er deeltjes in zitten of dat dit is verkleurd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atosiban.
- Iedere injectieflacon met Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat atosibanacetaat, overeenkomend met 37,5 mg atosiban in 5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, zoutzuur 1M en water voor injecties.

Hoe ziet Atosiban SUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

Eén verpakking bevat één injectieflacon met 5 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederlândia
Tel./τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

INFORMATIE VOOR GEZONDHEIDSWERKERS

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: (Zie ook rubriek 3)

Gebruiksaanwijzing

Voordat Atosiban SUN wordt gebruikt, moet de oplossing worden onderzocht om te zorgen dat deze helder is en geen deeltjes bevat.

Atosiban SUN wordt in drie opeenvolgende fasen intraveneus toegediend:

- De eerste intraveneuze injectie van 6,75 mg in 0,9 ml, die langzaam in een minuut wordt toegediend in een ader.
- Een 3 uur durende continu infusie met een snelheid van 24 ml per uur.
- Een continu infuus met een snelheid van 8 ml per uur, gedurende tot 45 uur of totdat de baarmoedercontracties zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling zou niet langer dan 48 uur moeten zijn. Atosiban SUN kan worden gebruikt voor verdere behandelingscycli, mochten de contracties zich opnieuw voordoen. Aanbevolen wordt om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven tijdens een zwangerschap.

Bereiding van de intraveneuze infusie

Het intraveneuze infuus wordt voorbereid door verdunning van Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, Ringer-lactaatoplossing of 5% (g/v) glucoseoplossing. Dit wordt gedaan door uit een infuuszak met een inhoud van 100 ml 10 ml oplossing te verwijderen en te vervangen door 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie uit twee injectieflacons van 5 ml, zodat een concentratie wordt verkregen van 75 mg atosiban in 100 ml. Indien infuuszakken met een afwijkend volume worden gebruikt, moeten deze volgens een evenredige berekening worden bereid. Atosiban SUN mag in de infuuszak niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.