

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 0,9 ml de solution contient 6,75 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable (injection)

Solution claire, incolore sans particule

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

L'atosiban est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ;
- ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement  $\geq 50\%$  ;
- ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines complètes incluses ;
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Le traitement par atosiban doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des femmes en travail prématuré.

L'atosiban est administré par voie intraveineuse en trois phases successives : un bolus initial (6,75 mg), effectué avec atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable, suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ) d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, pendant trois heures, suivie d'une dose plus faible d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, (perfusion d'entretien 100  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ) pendant 45 heures au maximum. La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. De préférence, la dose totale administrée au cours d'un traitement complet par atosiban ne doit pas dépasser 330,75 mg d'atosiban.

Le traitement intraveineux par injection d'un bolus initial doit être initié dès que possible après l'établissement du diagnostic de travail prématuré. Après injection du bolus, on doit poursuivre avec la perfusion (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion). En cas de persistance des contractions utérines au cours du traitement par atosiban, un traitement alternatif doit être envisagé.

Le tableau ci-après indique la posologie pour l'injection du bolus suivi des perfusions :

Étape	Mode d'administration	Vitesse de perfusion	Dose d'atosiban
1	0,9 ml en bolus intraveineux administré pendant 1 minute	Sans objet	6,75 mg
2	Perfusion de charge intraveineuse pendant 3 heures	24 ml/heure (300 µg/min.)	54 mg
3	Perfusion d'entretien intraveineuse jusqu'à 45 heures	8 ml/heure (100 µg/min.)	Jusqu'à 270 mg

### Renouvellement du traitement

Lorsqu'un renouvellement du traitement par atosiban est nécessaire, celui-ci doit également être initié par l'administration en bolus d'atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable, suivie de la perfusion d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.

### Populations spéciales

#### *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale*

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence.

#### *Population pédiatrique*

L'innocuité et l'efficacité de l'atosiban chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie intraveineuse

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

L'atosiban ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

- Âge gestationnel inférieur à 24 semaines ou supérieur à 33 semaines complètes ;
- Rupture prématurée des membranes au-delà de 30 semaines de gestation ;
- Rythme cardiaque fœtal anormal ;
- Hémorragie utérine ante-partum nécessitant l'accouchement immédiat ;
- Éclampsie et pré-éclampsie sévère nécessitant l'accouchement ;
- Mort fœtale in utero ;
- Suspicion d'infection utérine ;
- *Placenta prævia* ;
- Hématome rétroplacentaire ;
- Tout autre facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse ;
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Quand l'atosiban est utilisé chez des patientes chez lesquelles la survenue d'une rupture prématurée des membranes ne peut être exclue, le bénéfice d'un accouchement retardé doit être évalué par rapport au risque potentiel d'une chorioamniotite.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'expérience clinique acquise avec l'atosiban est limitée chez les patientes présentant des grossesses multiples ou ayant un âge gestationnel compris entre 24 et 27 semaines, du fait du petit nombre de patientes traitées. Par conséquent, le bénéfice de l'atosiban chez ces sous-groupes est incertain.

Le renouvellement d'un traitement par atosiban est possible mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est limitée (voir rubrique 4.2). En cas de retard de croissance intra-utérin, la décision de poursuivre ou de ré-initier l'administration d'atosiban dépend de l'évaluation de la maturité fœtale.

Une surveillance des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal doit être envisagée lors de l'administration d'atosiban et en cas de persistance des contractions utérines. En tant qu'antagoniste de l'ocytocine, l'atosiban peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie post-partum. En conséquence, il convient de contrôler les pertes sanguines après l'accouchement. Toutefois, aucune contraction utérine post-partum anormale n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les grossesses multiples et les médicaments ayant une activité tocolytique, tels que les inhibiteurs calciques et les bêtamimétiques, exposent à un risque accru d'œdèmes pulmonaires. Par conséquent, l'atosiban doit être utilisé avec prudence en cas de grossesse multiple et/ou d'administration concomitante d'autres médicaments ayant une activité tocolytique (voir rubrique 4.8).

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

Il est peu probable que l'atosiban soit impliqué dans des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450 puisque des études in vitro ont démontré que l'atosiban n'est pas un substrat pour le système du cytochrome P450, et n'inhibe pas l'action des enzymes du cytochrome P450 participant au métabolisme des médicaments.

Des études d'interaction ont été menées avec le labétalol et la bétaméthasone chez des femmes volontaires saines. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée entre l'atosiban et la bétaméthasone ou le labétalol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'atosiban ne doit être utilisé que lorsqu'un travail prématuré a été diagnostiqué à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine complète de gestation et jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine complète incluse.

##### Allaitement

Si, pendant la grossesse, la femme allaite déjà un enfant né plus tôt, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par atosiban, étant donné que la sécrétion d'ocytocine pendant l'allaitement peut augmenter les contractions utérines et neutraliser l'effet du traitement tocolytique.

Dans les études cliniques sur l'atosiban, aucun effet n'a été observé sur l'allaitement. Il a été prouvé que le passage de l'atosiban du plasma dans le lait maternel des femmes allaitantes est faible.

## Fertilité

Les études de toxicité embryo-fœtale n'ont montré aucun effet toxique de l'atosiban. Aucune étude couvrant la période antérieure à l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les éventuels effets indésirables de l'atosiban ont été décrits chez les mères traitées par atosiban au cours d'essais cliniques. Au total, 48 % des patientes traitées par atosiban ont présenté des effets indésirables pendant les essais cliniques. Les effets indésirables observés étaient généralement modérés. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez la mère (14 %).

Chez le nouveau-né, les essais cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique de l'atosiban. Les effets indésirables observés chez le nourrisson sont dans les limites de variations normales et sont comparables à ceux des groupes placebo et sous bêtamimétiques.

#### Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie		
Affections psychiatriques			Insomnie	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées de chaleur		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit, rash	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie utérine, atonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au niveau du site d'injection	Fièvre	

#### Expérience post-commercialisation

Des événements respiratoires dont des dyspnées et des œdèmes pulmonaires, en particulier en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant une activité tocolytique, tels que les antagonistes du calcium et les bêtamimétiques, et/ou chez les femmes ayant une grossesse multiple,

ont été rapportés après la mise sur le marché.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec l'atosiban. Ils se manifestent sans signe ou symptôme spécifique. Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : autres produits gynécologiques, Code ATC : G02CX01

Atosiban SUN contient de l'atosiban (DCI), peptide de synthèse ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-ocytocine) qui est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs. Chez le rat et le cobaye, il a été démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine, diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin, entraînant la suppression des contractions utérines. Il a été également démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi l'effet de la vasopressine. Chez les animaux, l'atosiban n'a pas eu d'effet cardio-vasculaire.

Chez la femme en travail prématuré, l'atosiban aux doses recommandées s'oppose aux contractions utérines et induit le repos du muscle utérin. Le relâchement utérin survient rapidement après l'administration intraveineuse de l'atosiban, les contractions utérines étant significativement réduites dans les 10 minutes et le repos du muscle utérin maintenu stable ( $\leq 4$  contractions/heure) pendant 12 heures.

Les essais cliniques de phase III (études CAP-001) ont fourni des données sur 742 femmes chez lesquelles un travail prématuré a été diagnostiqué au cours de la 23-33ème semaine de gestation et qui ont reçu par randomisation de l'atosiban (selon ce schéma posologique) ou un  $\beta$ -agoniste (à la dose titrée).

Critère d'évaluation principal : le critère d'efficacité principal était le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché et n'ayant pas nécessité de traitement tocolytique alternatif dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement. Les données montrent que 59,6 % (n=201) et 47,7 % (n=163) des femmes traitées par atosiban et par  $\beta$ -agoniste (p=0,0004) n'ont respectivement pas accouché et pas nécessité d'autre traitement tocolytique durant les 7 jours suivant l'initiation du traitement. La plupart des échecs au traitement dans CAP-001 étaient dus à une tolérance faible. Les échecs au traitement liés à une efficacité insuffisante étaient significativement (p=0,0003) plus fréquents chez les femmes traitées par atosiban (n=48 ; 14,2 %) que chez les femmes sous  $\beta$ -agoniste (n=20 ; 5,8 %).

Dans les études CAP-001, la probabilité de non-accouchement et de non-recours aux traitements tocolytiques alternatifs dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement était semblable chez les femmes traitées par atosiban ou par bêtamimétiques à l'âge gestationnel allant de la 24ème à la 28ème semaine. Cependant, ces résultats reposent sur un très faible nombre de patients (n=129).

Critères d'évaluation secondaires : les critères d'efficacité secondaires comportaient le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché dans les 48 heures suivant l'initiation du traitement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous atosiban ou sous bêtamimétiques au vu de ce critère.

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était la même dans les deux groupes : 35,6 semaines (3,9) et 35,3 semaines (4,2) respectivement pour l'atosiban et le  $\beta$ -agoniste ( $p=0,37$ ). Le taux d'admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN) était similaire pour les deux groupes (environ 30 %), ainsi que la durée du séjour et de la ventilation assistée. Le poids moyen (DS) à la naissance était de 2 491 g (813 g) dans le groupe atosiban et de 2 461 g (831 g) dans le groupe  $\beta$ -agoniste ( $p=0,58$ ).

Les critères relatifs au fœtus et à la mère n'ont montré aucune différence entre les groupes atosiban et  $\beta$ -agoniste mais les études cliniques n'ont pas une puissance statistique suffisante pour exclure une possible différence.

Parmi les 361 femmes traitées par atosiban, au cours des études de phase III, 73 ont eu leur traitement renouvelé au moins une fois, 8 au moins 2 fois et 2 ont eu leur traitement renouvelé 3 fois (voir rubrique 4.4).

L'innocuité et l'efficacité d'atosiban n'ayant été établie dans aucune étude randomisée contrôlée chez la femme enceinte d'un âge gestationnel inférieur à 24 semaines complètes, le traitement par atosiban de ce groupe de patientes n'est pas recommandé (voir rubrique 4.3).

Dans une étude contrôlée versus placebo, les morts fœtales/de nourrissons étaient au nombre de 5/295 (1,7 %) dans le groupe placebo et de 15/288 (5,2 %) dans le groupe atosiban, parmi lesquelles deux sont survenues chez des fœtus de cinq et huit mois. Onze des 15 morts recensées dans le groupe atosiban sont survenues lors de grossesses dont le terme était de 20 à 24 semaines, bien que la répartition des patientes dans ce sous-groupe était inégale (19 femmes sous atosiban, 4 sous placebo). Pour les femmes dont l'âge gestationnel était supérieur à 24 semaines, aucune différence dans le taux de mortalité n'a été observée (1,7 % dans le groupe placebo et 1,5 % dans le groupe atosiban).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les volontaires saines non enceintes recevant des perfusions d'atosiban (10 à 300  $\mu\text{g}/\text{min.}$  pendant 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose.

La clairance, le volume de distribution et la demi-vie se sont avérés indépendants de la dose.

### Absorption

Chez les femmes en travail prématuré et qui ont reçu une perfusion d'atosiban (300  $\mu\text{g}/\text{min.}$  pendant 6 à 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans l'heure suivant la mise en place de la perfusion (moyenne  $442 \pm 73 \text{ ng/ml}$ , limites 298 à 533  $\text{ng/ml}$ ).

Après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique a rapidement diminué, avec une demi-vie initiale ( $t_a$ ) et finale ( $t_\beta$ ) de  $0,21 \pm 0,01$  et  $1,7 \pm 0,3$  heures, respectivement. La valeur moyenne de la clairance était de  $41,8 \pm 8,2 \text{ l/h}$ .

### Distribution

La valeur moyenne du volume de distribution était de  $18,3 \pm 6,8$  litres

Le taux d'atosiban lié aux protéines plasmatiques est de 46 à 48 % chez la femme enceinte. On ne sait pas si la fraction libre d'atosiban diffère significativement dans les compartiments maternel et fœtal. L'atosiban ne pénètre pas dans les globules rouges.

L'atosiban traverse le placenta. Après une perfusion de 300  $\mu\text{g}/\text{min.}$  chez des femmes enceintes en bonne santé à terme, le rapport de la concentration fœtale/maternelle de l'atosiban était de 0,12.

## Biotransformation

Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma et l'urine des sujets. Les rapports des concentrations plasmatiques du métabolite principal M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-29)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-ocytocine) et de l'atosiban était de 1,4 et de 2,8 à la deuxième heure et à la fin de la perfusion, respectivement. La possibilité d'une accumulation du métabolite M1 dans les tissus n'est pas connue.

## Élimination

L'atosiban n'est retrouvé qu'en faibles quantités dans les urines où sa concentration est environ 50 fois inférieure à celle de M1. La proportion d'atosiban éliminé dans les fèces n'est pas connue. In vitro, le métabolite principal M1 présente un pouvoir d'inhibition des contractions utérines induites par l'ocytocine approximativement 10 fois inférieur à celui de l'atosiban. Le métabolite M1 est excrété dans le lait (voir rubrique 4.6).

## Patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il est peu probable que l'atosiban inhibe les isoformes hépatiques du cytochrome P450 chez la femme (voir rubrique 4.5).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucun effet toxique systémique n'a été observé, que ce soit lors des études de toxicité intraveineuse de deux semaines menées chez le rat et le chien, à des doses correspondant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine, ou lors des études de toxicité de trois mois, menées chez le rat et le chien (doses atteignant 20 mg/kg/jour par voie SC). La plus forte dose d'atosiban administrée par voie SC n'entraînant aucun effet indésirable était d'environ deux fois la dose thérapeutique humaine.

Aucune étude couvrant la période antérieure à l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée. Les études de toxicité pour la reproduction, avec un traitement depuis l'implantation jusqu'à un stade avancé de la grossesse, n'ont révélé aucun effet ni sur les mères, ni sur le fœtus. Le fœtus du rat a été exposé à des doses correspondant à environ 4 fois celle reçue par le fœtus humain lors des perfusions intraveineuses chez la femme. Les études animales ont montré une inhibition de l'allaitement comme on s'y attendait du fait de l'inhibition de l'action de l'ocytocine.

L'atosiban n'a pas révélé de pouvoir carcinogène ou mutagène lors des tests in vitro et in vivo.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Acide chlorhydrique 1M  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**



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

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Un flacon contient 0,9 ml de solution injectable, correspondant à 6,75 mg d'atosiban. Flacon-verre incolore (type I) fermé par un bouchon gris en caoutchouc bromobutyl, muni d'une capsule en aluminium amovible violette.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Avant administration de leur contenu, les flacons doivent être contrôlés visuellement pour s'assurer de l'absence de toute particule ou changement de couleur.

Préparation du bolus administré par voie intraveineuse :

Prélever 0,9 ml dans un flacon d'atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable et administrer lentement, en 1 minute, le bolus par voie intraveineuse, sous surveillance médicale dans un service d'obstétrique. L'atosiban 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, doit être utilisé immédiatement.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/13/852/001

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

Date de première autorisation : 31 juillet 2013  
Date du dernier renouvellement : 28 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 37,5 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).

Chaque ml de solution contient 7,5 mg d'atosiban.

Après dilution, la concentration en atosiban est de 0,75 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion (solution concentrée stérile)

Solution claire, incolore sans particule

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

L'atosiban est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ;
- ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement  $\geq 50\%$  ;
- ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines complètes incluses ;
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Le traitement par atosiban doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des femmes en travail prématuré.

L'atosiban est administré par voie intraveineuse en trois phases successives : un bolus initial (6,75 mg), effectué avec atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable, suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ) d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, pendant trois heures, suivie d'une dose plus faible d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, (perfusion d'entretien 100  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ) pendant 45 heures au maximum. La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. De préférence, la dose totale administrée au cours d'un traitement complet par atosiban ne doit pas dépasser 330,75 mg d'atosiban.

Le traitement intraveineux par injection d'un bolus initial d'atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit) doit être initié dès que possible après l'établissement du diagnostic de travail prématuré. Après injection du bolus, on doit poursuivre avec la perfusion. En cas de persistance des contractions utérines au cours du traitement par atosiban, un traitement alternatif doit être envisagé.

Le tableau ci-après indique la posologie pour l'injection du bolus suivi des perfusions :

Étape	Mode d'administration	Vitesse de perfusion	Dose d'atosiban
1	0,9 ml en bolus intraveineux administré pendant 1 minute	Sans objet	6,75 mg
2	Perfusion de charge intraveineuse pendant 3 heures	24 ml/heure (300 µg/min.)	54 mg
3	Perfusion d'entretien intraveineuse jusqu'à 45 heures	8 ml/heure (100 µg/min.)	Jusqu'à 270 mg

### Renouvellement du traitement

Lorsqu'un renouvellement du traitement par atosiban est nécessaire, celui-ci doit également être initié par l'administration en bolus d'atosiban 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable, suivie de la perfusion d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.

### Populations spéciales

#### *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale*

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence.

#### *Population pédiatrique*

L'innocuité et l'efficacité de l'atosiban chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie intraveineuse

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

L'atosiban ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

- Âge gestationnel inférieur à 24 semaines ou supérieur à 33 semaines complètes ;
- Rupture prématurée des membranes au-delà de 30 semaines de gestation ;
- Rythme cardiaque fœtal anormal ;
- Hémorragie utérine ante-partum nécessitant l'accouchement immédiat ;
- Éclampsie et pré-éclampsie sévère nécessitant l'accouchement ;
- Mort fœtale in utero ;
- Suspicion d'infection utérine ;
- *Placenta prævia* ;
- Hématome rétroplacentaire ;
- Tout autre facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse ;
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Quand l'atosiban est utilisé chez des patientes chez lesquelles la survenue d'une rupture prématurée des membranes ne peut être exclue, le bénéfice d'un accouchement retardé doit être évalué par rapport au risque potentiel d'une chorioamniotite.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'expérience clinique acquise avec l'atosiban est limitée chez les patientes présentant des grossesses multiples ou ayant un âge gestationnel compris entre 24 et 27 semaines, du fait du petit nombre de patientes traitées. Par conséquent, le bénéfice de l'atosiban chez ces sous-groupes est incertain.

Le renouvellement d'un traitement par atosiban est possible mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est limitée (voir rubrique 4.2). En cas de retard de croissance intra-utérin, la décision de poursuivre ou de ré-initier l'administration d'atosiban dépend de l'évaluation de la maturité fœtale.

Une surveillance des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal doit être envisagée lors de l'administration d'atosiban et en cas de persistance des contractions utérines.

En tant qu'antagoniste de l'ocytocine, l'atosiban peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie post-partum. En conséquence, il convient de contrôler les pertes sanguines après l'accouchement. Toutefois, aucune contraction utérine post-partum anormale n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les grossesses multiples et les médicaments ayant une activité tocolytique, tels que les inhibiteurs calciques et les bêtamimétiques, exposent à un risque accru d'œdèmes pulmonaires. Par conséquent, l'atosiban doit être utilisé avec prudence en cas de grossesse multiple et/ou d'administration concomitante d'autres médicaments ayant une activité tocolytique (voir rubrique 4.8).

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

Il est peu probable que l'atosiban soit impliqué dans des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450 puisque des études in vitro ont démontré que l'atosiban n'est pas un substrat pour le système du cytochrome P450, et n'inhibe pas l'action des enzymes du cytochrome P450 participant au métabolisme des médicaments.

Des études d'interaction ont été menées avec le labétalol et la bétaméthasone chez des femmes volontaires saines. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée entre l'atosiban et la bétaméthasone ou le labétalol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'atosiban ne doit être utilisé que lorsqu'un travail prématuré a été diagnostiqué à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine complète de gestation et jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine complète incluse.

##### Allaitement

Si, pendant la grossesse, la femme allaite déjà un enfant né plus tôt, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par atosiban, étant donné que la sécrétion d'ocytocine pendant l'allaitement peut augmenter les contractions utérines et neutraliser l'effet du traitement tocolytique.

Dans les études cliniques sur l'atosiban, aucun effet n'a été observé sur l'allaitement. Il a été prouvé que le passage de l'atosiban du plasma dans le lait maternel des femmes allaitantes est faible.

### Fertilité

Les études de toxicité embryo-fœtale n'ont montré aucun effet toxique de l'atosiban. Aucune étude couvrant la période antérieure à l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les éventuels effets indésirables de l'atosiban ont été décrits chez les mères traitées par atosiban au cours d'essais cliniques. Au total, 48 % des patientes traitées par atosiban ont présenté des effets indésirables pendant les essais cliniques. Les effets indésirables observés étaient généralement modérés. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez la mère (14 %).

Chez le nouveau-né, les essais cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique de l'atosiban. Les effets indésirables observés chez le nourrisson sont dans les limites de variations normales et sont comparables à ceux des groupes placebo et sous bêtamimétiques.

### Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie		
Affections psychiatriques			Insomnie	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées de chaleur		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit, rash	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie utérine, atonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au niveau du site d'injection	Fièvre	

### Expérience post-commercialisation

Des événements respiratoires dont des dyspnées et des œdèmes pulmonaires, en particulier en cas

d'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant une activité tocolytique, tels que les antagonistes du calcium et les bêtamimétiques, et/ou chez les femmes ayant une grossesse multiple, ont été rapportés après la mise sur le marché.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec l'atosiban. Ils se manifestent sans signe ou symptôme spécifique. Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : autres produits gynécologiques, Code ATC : G02CX01

Atosiban SUN contient de l'atosiban (DCI), peptide de synthèse ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-ocytocine) qui est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs. Chez le rat et le cobaye, il a été démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine, diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin, entraînant la suppression des contractions utérines. Il a été également démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi l'effet de la vasopressine. Chez les animaux, l'atosiban n'a pas eu d'effet cardio-vasculaire.

Chez la femme en travail prématuré, l'atosiban aux doses recommandées s'oppose aux contractions utérines et induit le repos du muscle utérin. Le relâchement utérin survient rapidement après l'administration intraveineuse de l'atosiban, les contractions utérines étant significativement réduites dans les 10 minutes et le repos du muscle utérin maintenu stable ( $\leq 4$  contractions/heure) pendant 12 heures.

Les essais cliniques de phase III (études CAP-001) ont fourni des données sur 742 femmes chez lesquelles un travail prématuré a été diagnostiqué au cours de la 23-33ème semaine de gestation et qui ont reçu par randomisation de l'atosiban (selon ce schéma posologique) ou un  $\beta$ -agoniste (à la dose titrée).

Critère d'évaluation principal : le critère d'efficacité principal était le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché et n'ayant pas nécessité de traitement tocolytique alternatif dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement. Les données montrent que 59,6 % (n=201) et 47,7 % (n=163) des femmes traitées par atosiban et par  $\beta$ -agoniste (p=0,0004) n'ont respectivement pas accouché et pas nécessité d'autre traitement tocolytique durant les 7 jours suivant l'initiation du traitement. La plupart des échecs au traitement dans CAP-001 étaient dus à une tolérance faible. Les échecs au traitement liés à une efficacité insuffisante étaient significativement (p=0,0003) plus fréquents chez les femmes traitées par atosiban (n=48 ; 14,2 %) que chez les femmes sous  $\beta$ -agoniste (n=20 ; 5,8 %).

Dans les études CAP-001, la probabilité de non-accouchement et de non-recours aux traitements tocolytiques alternatifs dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement était semblable chez les femmes traitées par atosiban ou par bêtamimétiques à l'âge gestationnel allant de la 24ème à la 28ème semaine. Cependant, ces résultats reposent sur un très faible nombre de patients (n=129).

Critères d'évaluation secondaires : les critères d'efficacité secondaires comportaient le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché dans les 48 heures suivant l'initiation du traitement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous atosiban ou sous bêtamimétiques au vu de ce critère.

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était la même dans les deux groupes : 35,6 semaines (3,9) et 35,3 semaines (4,2) respectivement pour l'atosiban et le  $\beta$ -agoniste ( $p=0,37$ ). Le taux d'admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN) était similaire pour les deux groupes (environ 30 %), ainsi que la durée du séjour et de la ventilation assistée. Le poids moyen (DS) à la naissance était de 2 491 g (813 g) dans le groupe atosiban et de 2 461 g (831 g) dans le groupe  $\beta$ -agoniste ( $p=0,58$ ).

Les critères relatifs au fœtus et à la mère n'ont montré aucune différence entre les groupes atosiban et  $\beta$ -agoniste mais les études cliniques n'ont pas une puissance statistique suffisante pour exclure une possible différence.

Parmi les 361 femmes traitées par atosiban, au cours des études de phase III, 73 ont eu leur traitement renouvelé au moins une fois, 8 au moins 2 fois et 2 ont eu leur traitement renouvelé 3 fois (voir rubrique 4.4).

L'innocuité et l'efficacité d'atosiban n'ayant été établie dans aucune étude randomisée contrôlée chez la femme enceinte d'un âge gestationnel inférieur à 24 semaines complètes, le traitement par atosiban de ce groupe de patientes n'est pas recommandé (voir rubrique 4.3).

Dans une étude contrôlée versus placebo, les morts fœtales/de nourrissons étaient au nombre de 5/295 (1,7 %) dans le groupe placebo et de 15/288 (5,2 %) dans le groupe atosiban, parmi lesquelles deux sont survenues chez des fœtus de cinq et huit mois. Onze des 15 morts recensées dans le groupe atosiban sont survenues lors de grossesses dont le terme était de 20 à 24 semaines, bien que la répartition des patientes dans ce sous-groupe était inégale (19 femmes sous atosiban, 4 sous placebo). Pour les femmes dont l'âge gestationnel était supérieur à 24 semaines, aucune différence dans le taux de mortalité n'a été observée (1,7 % dans le groupe placebo et 1,5 % dans le groupe atosiban).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les volontaires saines non enceintes recevant des perfusions d'atosiban (10 à 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ . pendant 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose.

La clairance, le volume de distribution et la demi-vie se sont avérés indépendants de la dose.

### Absorption

Chez les femmes en travail prématuré et qui ont reçu une perfusion d'atosiban (300  $\mu\text{g}/\text{min}$ . pendant 6 à 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans l'heure suivant la mise en place de la perfusion (moyenne  $442 \pm 73 \text{ ng/ml}$ , limites 298 à 533  $\text{ng/ml}$ ).

Après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique a rapidement diminué, avec une demi-vie initiale ( $t_a$ ) et finale ( $t_\beta$ ) de  $0,21 \pm 0,01$  et  $1,7 \pm 0,3$  heures, respectivement. La valeur moyenne de la clairance était de  $41,8 \pm 8,2 \text{ l/h}$ .

### Distribution

La valeur moyenne du volume de distribution était de  $18,3 \pm 6,8$  litres

Le taux d'atosiban lié aux protéines plasmatiques est de 46 à 48 % chez la femme enceinte. On ne sait pas si la fraction libre d'atosiban diffère significativement dans les compartiments maternel et fœtal. L'atosiban ne pénètre pas dans les globules rouges.

L'atosiban traverse le placenta. Après une perfusion de 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ . chez des femmes enceintes en bonne santé à terme, le rapport de la concentration fœtale/maternelle de l'atosiban était de 0,12.



## Biotransformation

Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma et l'urine des sujets. Les rapports des concentrations plasmatiques du métabolite principal M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-29)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-ocytocine) et de l'atosiban était de 1,4 et de 2,8 à la deuxième heure et à la fin de la perfusion, respectivement. La possibilité d'une accumulation du métabolite M1 dans les tissus n'est pas connue.

## Élimination

L'atosiban n'est retrouvé qu'en faibles quantités dans les urines où sa concentration est environ 50 fois inférieure à celle de M1. La proportion d'atosiban éliminé dans les fèces n'est pas connue. In vitro, le métabolite principal M1 présente un pouvoir d'inhibition des contractions utérines induites par l'ocytocine approximativement 10 fois inférieur à celui de l'atosiban. Le métabolite M1 est excrété dans le lait (voir rubrique 4.6).

## Patientes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il est peu probable que l'atosiban inhibe les isoformes hépatiques du cytochrome P450 chez la femme (voir rubrique 4.5).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucun effet toxique systémique n'a été observé, que ce soit lors des études de toxicité intraveineuse de deux semaines menées chez le rat et le chien, à des doses correspondant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine, ou lors des études de toxicité de trois mois, menées chez le rat et le chien (doses atteignant 20 mg/kg/jour par voie SC). La plus forte dose d'atosiban administrée par voie SC n'entraînant aucun effet indésirable était d'environ deux fois la dose thérapeutique humaine.

Aucune étude couvrant la période antérieure à l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée. Les études de toxicité pour la reproduction, avec un traitement depuis l'implantation jusqu'à un stade avancé de la grossesse, n'ont révélé aucun effet ni sur les mères, ni sur le fœtus. Le fœtus du rat a été exposé à des doses correspondant à environ 4 fois celle reçue par le fœtus humain lors des perfusions intraveineuses chez la femme. Les études animales ont montré une inhibition de l'allaitement comme on s'y attendait du fait de l'inhibition de l'action de l'ocytocine.

L'atosiban n'a pas révélé de pouvoir carcinogène ou mutagène lors des tests in vitro et in vivo.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Acide chlorhydrique 1M  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

La solution à perfuser par voie intraveineuse doit être utilisée dans les 24 heures suivant la préparation.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Un flacon contient 5 ml de solution à diluer pour perfusion, correspondant à 37,5 mg d'atosiban. Flacon-verre incolore (type I) fermé par un bouchon gris en caoutchouc bromobutyl, muni d'une capsule en aluminium amovible violette.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Avant administration de leur contenu, les flacons doivent être contrôlés visuellement pour s'assurer de l'absence de toute particule ou changement de couleur.

#### Préparation de la solution à perfuser par voie intraveineuse :

Pour la perfusion intraveineuse qui fait suite au bolus, l'atosiban 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion, doit être dilué à l'aide de l'une des solutions suivantes :

- solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ;
- solution de Ringer Lactate ;
- solution de glucose à 5 % p/v.

Prélever 10 ml de solution de la poche de perfusion de 100 ml et les éliminer. Les remplacer par 10 ml d'atosiban 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, prélevés à partir de deux flacons de 5 ml, pour obtenir une concentration de 75 mg d'atosiban par 100 ml.

Le produit médicament reconstitué est une solution claire et incolore, exempte de particules.

La perfusion de charge est effectuée en administrant la préparation préparée à un débit de 24 ml/heure (soit 18 mg/heure) pendant 3 heures, sous surveillance médicale dans un service d'obstétrique. Après ces 3 heures, le débit de la perfusion est réduit à 8 ml/heure.

Préparer de la même façon d'autres poches de 100 ml afin de pouvoir assurer la continuité de la perfusion.

En cas d'utilisation d'une poche de perfusion de volume différent, il convient de procéder à un calcul proportionnel pour la préparation.

Pour obtenir un dosage précis, il est recommandé d'utiliser un système de contrôle pour ajuster le débit en gouttes/min. Une micro-chambre de gouttes à gouttes intraveineuse peut se révéler adaptée pour l'administration d'atosiban.

Si d'autres médicaments doivent être administrés simultanément par voie intraveineuse, la canule peut être partagée ou l'injection intraveineuse peut se faire sur un autre site. Ceci permet de continuer à contrôler de façon indépendante le débit de la perfusion.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/13/852/002

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

Date de première autorisation : 13 juillet 2013  
Date de dernier renouvellement : 28 mai 2018

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

PAYS-BAS

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml solution injectable  
atosiban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 0,9 ml de solution contient 6,75 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).

**3 LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: le mannitol, l'acide chlorhydrique 1M et l'eau pour préparation injectable.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse uniquement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas utiliser si le dispositif d'inviolabilité est altéré.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon, la solution doit être utilisée immédiatement.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/13/852/001

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure les informations en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRE**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

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

**6. AUTRES**

EU/1/13/852/001

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion  
atosiban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 37,5 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).  
Chaque ml de solution contient 7,5 mg d'atosiban.

**3 LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: le mannitol, l'acide chlorhydrique 1M et l'eau pour préparation injectable.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon (7,5 mg/ml)

La solution reconstituée contient 0,75 mg/ml.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas utiliser si le dispositif d'inviolabilité est altéré.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Pays-Bas

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

EU/1/13/852/002

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure les informations en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml solution concentrée stérile  
atosiban  
IV après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. AUTRES**

EU/1/13/852/002

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information de l'utilisateur**

### **Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml solution injectable** atosiban

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Atosiban SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Atosiban SUN
3. Comment Atosiban SUN sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Atosiban SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce qu'Atosiban SUN et dans quel cas est-il utilisé?**

Atosiban SUN contient de l'atosiban. Atosiban SUN est utilisé pour retarder la naissance prématurée de votre bébé. Atosiban SUN est utilisé chez la femme enceinte adulte, de la 24<sup>ème</sup> à la 33<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Atosiban SUN agit en diminuant l'intensité des contractions de votre utérus. Il réduit également la fréquence des contractions. Il agit de la sorte en bloquant l'effet d'une hormone naturelle de votre organisme, l'ocytocine, qui provoque les contractions de votre utérus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Atosiban SUN?**

##### **N'utilisez jamais Atosiban SUN:**

- Si vous êtes allergique à l'atosiban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (repris sous la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte de moins de 24 semaines.
- Si vous êtes enceinte de plus de 33 semaines.
- Si vous perdez les eaux (rupture prématurée des membranes) après 30 semaines de grossesse ou plus.
- Si votre bébé à naître (fœtus) a une fréquence cardiaque anormale.
- Si vous avez un saignement vaginal nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « pré-éclampsie sévère » nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin. Une pré-éclampsie sévère est diagnostiquée lorsque vous présentez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle), une rétention de liquide (œdèmes) et/ou des protéines dans les urines.



- Si vous souffrez d'une affection appelée « éclampsie » qui est similaire à une « pré-éclampsie sévère » mais dans laquelle existe également le risque de convulsions. Cela signifie qu'un accouchement immédiat est nécessaire.
- Si le fœtus est mort.
- Si vous souffrez d'une infection de l'utérus ou si une infection de l'utérus est suspectée.
- Si le placenta couvre le passage emprunté par le bébé lors de l'accouchement.
- Si le placenta se décolle de la paroi de l'utérus.
- Dans toutes les autres situations où la poursuite de la grossesse est considérée comme dangereuse pour vous ou votre bébé à naître.

N'utilisez pas Atosiban SUN si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, veuillez en informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration d'Atosiban SUN.

### **Avertissements et précautions**

Avant l'administration d'Atosiban SUN, veuillez informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien :

- Si vous pensez avoir perdu les eaux (rupture prématurée des membranes).
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous êtes entre 24 et 27 semaines de grossesse.
- Si votre grossesse est multiple.
- Si les contractions recommencent, le traitement par Atosiban SUN peut être répété jusqu'à trois fois.
- Si votre bébé à naître est petit par rapport au stade de la grossesse.
- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé, tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés. Cela peut augmenter le risque que vos poumons se chargent de liquide (œdème pulmonaire).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration d'Atosiban SUN.

### **Enfants et adolescents**

Atosiban SUN n'a pas été étudié chez les femmes enceintes de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Atosiban SUN**

Informez votre médecin, sage-femme, ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte et que vous allaitez un enfant né plus tôt, vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Atosiban SUN.

## **3. Comment Atosiban SUN sera-t-il administré?**

Atosiban SUN vous sera administré dans un hôpital par un médecin, un(e) infirmier/-ère ou une sage-femme. Ils décideront de la dose dont vous avez besoin. Ils vérifieront également que la solution est claire et exempte de particules.

Atosiban SUN sera administré dans une veine (par voie intraveineuse) en trois étapes :

- La première injection de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, sera injectée lentement dans votre veine pendant une minute.

- Ensuite, une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 18 mg/heure pendant 3 heures.
- Puis, une autre perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 6 mg/heure pendant 45 heures au maximum ou jusqu'à l'arrêt de vos contractions.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures.

Un traitement supplémentaire par Atosiban SUN peut être utilisé si les contractions recommencent. Le traitement par Atosiban SUN peut être renouvelé jusqu'à trois fois.

Pendant le traitement par Atosiban SUN, vos contractions et la fréquence cardiaque de votre fœtus pourront être surveillées.

Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables observés chez la mère sont généralement modérés. On n'a pas observé d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.

Ce médicament peut entraîner les effets secondaires suivants :

##### **Très fréquents (touchent plus de 1 personne sur 10)**

- Envie de vomir (nausées).

##### **Fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)**

- Maux de tête.
- Vertiges.
- Bouffées de chaleur.
- Vomissements.
- Accélération des battements du cœur.
- Tension artérielle basse (hypotension) Les signes d'une hypotension peuvent inclure des vertiges ou une faiblesse.
- Réaction au site de l'injection.
- Taux de sucre trop élevé dans le sang.

##### **Peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)**

- Température élevée (fièvre).
- Difficulté à s'endormir (insomnie).
- Démangeaisons.
- Éruption cutanée (rash).

##### **Rares (touchent moins de 1 personne sur 1000)**

- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Réactions allergiques.

Vous pouvez être essoufflée, vos poumons peuvent se remplir de liquide (œdème pulmonaire) en particulier si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé, tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou

vosre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Atosiban SUN**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP {MM/AAAA}. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas Atosiban SUN si vous remarquez la présence de particules ou un changement de couleur, avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Atosiban SUN**

- La substance active est l'atosiban.
- Chaque flacon d'Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable contient de l'acétate d'atosiban équivalent à 6,75 mg d'atosiban dans 0,9 ml.
- Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique 1M et l'eau pour préparation injectable.

### **Qu'est-ce qu'Atosiban SUN et contenu de l'emballage extérieur**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml, solution injectable est une solution claire, incolore, sans particule. Une boîte renferme un flacon contenant 0,9 ml de solution.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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/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  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**INSTRUCTIONS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :  
(Voir également la rubrique 3)

**Instructions d'utilisation**

Avant d'utiliser Atosiban SUN, la solution doit être examinée pour s'assurer qu'elle est claire et exempte de particules.

Atosiban SUN est administré par voie intraveineuse en trois phases successives :

- L'injection intraveineuse initiale de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, est injectée lentement dans une veine pendant une minute.
- Une perfusion continue à un débit de 24 ml/heure est administrée pendant 3 heures.
- Une perfusion continue à un débit de 8 ml/heure est administrée pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à ce que les contractions de l'utérus aient diminuées.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. Des cycles de traitements ultérieurs par Atosiban SUN peuvent être utilisés si les contractions recommencent. Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

## **Notice: Information de l'utilisateur**

### **Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion** atosiban

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Atosiban SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Atosiban SUN
3. Comment Atosiban SUN sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Atosiban SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce qu'Atosiban SUN et dans quel cas est-il utilisé?**

Atosiban SUN contient de l'atosiban. Atosiban SUN est utilisé pour retarder la naissance prématurée de votre bébé. Atosiban SUN est utilisé chez la femme enceinte adulte, de la 24<sup>ème</sup> à la 33<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Atosiban SUN agit en diminuant l'intensité des contractions de votre utérus. Il réduit également la fréquence des contractions. Il agit de la sorte en bloquant l'effet d'une hormone naturelle de votre organisme, l'ocytocine, qui provoque les contractions de votre utérus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Atosiban SUN?**

##### **N'utilisez jamais Atosiban SUN:**

- Si vous êtes allergique à l'atosiban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (repris sous la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte de moins de 24 semaines.
- Si vous êtes enceinte de plus de 33 semaines.
- Si vous perdez les eaux (rupture prématurée des membranes) après 30 semaines de grossesse ou plus.
- Si votre bébé à naître (fœtus) a une fréquence cardiaque anormale.
- Si vous avez un saignement vaginal nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « pré-éclampsie sévère » nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin. Une pré-éclampsie sévère est diagnostiquée lorsque vous présentez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle), une rétention de liquide (œdèmes) et/ou des protéines dans les urines.

- Si vous souffrez d'une affection appelée « éclampsie » qui est similaire à une « pré-éclampsie sévère » mais dans laquelle existe également le risque de convulsions. Cela signifie qu'un accouchement immédiat est nécessaire.
- Si le fœtus est mort.
- Si vous souffrez d'une infection de l'utérus ou si une infection de l'utérus est suspectée.
- Si le placenta couvre le passage emprunté par le bébé lors de l'accouchement.
- Si le placenta se décolle de la paroi de l'utérus.
- Dans toutes les autres situations où la poursuite de la grossesse est considérée comme dangereuse pour vous ou votre bébé à naître.

N'utilisez pas Atosiban SUN si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. En cas de doute, veuillez en informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration d'Atosiban SUN.

### **Avertissements et précautions**

Avant l'administration d'Atosiban SUN, veuillez informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien :

- Si vous pensez avoir perdu les eaux (rupture prématurée des membranes).
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous êtes entre 24 et 27 semaines de grossesse.
- Si votre grossesse est multiple.
- Si les contractions recommencent, le traitement par Atosiban SUN peut être répété jusqu'à trois fois.
- Si votre bébé à naître est petit par rapport au stade de la grossesse.
- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé, tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés. Cela peut augmenter le risque que vos poumons se chargent de liquide (œdème pulmonaire).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration d'Atosiban SUN.

### **Enfants et adolescents**

Atosiban SUN n'a pas été étudié chez les femmes enceintes de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Atosiban SUN**

Informez votre médecin, sage-femme, ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte et que vous allaitez un enfant né plus tôt, vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Atosiban SUN.

## **3. Comment Atosiban SUN sera-t-il administré?**

Atosiban SUN vous sera administré dans un hôpital par un médecin, un(e) infirmier/-ère ou une sage-femme. Ils décideront de la dose dont vous avez besoin. Ils vérifieront également que la solution est claire et exempte de particules.

Atosiban SUN sera administré dans une veine (par voie intraveineuse) en trois étapes :

- La première injection de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, sera injectée lentement dans votre veine pendant une minute.

- Puis une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 18 mg/heure pendant 3 heures.
- Puis, une autre perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 6 mg/heure pendant 45 heures au maximum ou jusqu'à l'arrêt de vos contractions.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures.

Un traitement supplémentaire par Atosiban SUN peut être utilisé si les contractions recommencent. Le traitement par Atosiban SUN peut être renouvelé jusqu'à trois fois.

Pendant le traitement par Atosiban SUN, vos contractions et la fréquence cardiaque de votre fœtus pourront être surveillées.

Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables observés chez la mère sont généralement modérés. On n'a pas observé d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.

Ce médicament peut entraîner les effets secondaires suivants :

##### **Très fréquents (touchent plus de 1 personne sur 10)**

- Envie de vomir (nausées)

##### **Fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)**

- Maux de tête.
- Vertiges.
- Bouffées de chaleur.
- Vomissements.
- Accélération des battements du cœur.
- Tension artérielle basse (hypotension) Les signes d'une hypotension peuvent inclure des vertiges ou une faiblesse.
- Réaction au site de l'injection.
- Taux de sucre trop élevé dans le sang.

##### **Peu fréquents (touchent moins de 1 personne sur 100)**

- Température élevée (fièvre).
- Difficulté à s'endormir (insomnie).
- Démangeaisons.
- Éruption cutanée (rash).

##### **Rares (touchent moins de 1 personne sur 1000)**

- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Réactions allergiques.

Vous pouvez être essoufflée, vos poumons peuvent se remplir de liquide (œdème pulmonaire) en particulier si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé, tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou



vosre pharmacien. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Atosiban SUN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP {MM/AAAA}. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Les dilutions pour administration intraveineuse doivent être utilisées dans un délai de 24 heures après la préparation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas Atosiban SUN si vous remarquez la présence de particules ou un changement de couleur, avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Atosiban SUN

- La substance active est l'atosiban.
- Chaque flacon d'Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion contient de l'acétate d'atosiban équivalent à 37,5 mg d'atosiban dans 5 ml.
- Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique 1M et l'eau pour préparation injectable.

### Qu'est-ce qu'Atosiban SUN et contenu de l'emballage extérieur

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, est une solution claire, incolore, sans particule.

Une boîte renferme un flacon contenant 5 ml de solution.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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/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  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

### **INSTRUCTIONS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :  
(Voir également la rubrique 3)

#### **Instructions d'utilisation**

Avant d'utiliser Atosiban SUN, la solution doit être examinée pour s'assurer qu'elle est claire et exempte de particules.

Atosiban SUN est administré par voie intraveineuse en trois phases successives :

- L'injection intraveineuse initiale de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, est injectée lentement dans une veine pendant une minute.
- Une perfusion continue à un débit de 24 ml/heure est administrée pendant 3 heures.
- Une perfusion continue à un débit de 8 ml/heure est administrée pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à ce que les contractions de l'utérus aient diminuées.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. Des cycles de traitements ultérieurs par Atosiban SUN peuvent être utilisés si les contractions recommencent. Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

#### **Préparation de la perfusion intraveineuse**

La perfusion intraveineuse est préparée en diluant Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution de Ringer Lactate ou une solution de glucose à 5 % p/v. À cet effet, prélever 10 ml de solution d'une poche de perfusion de 100 ml et la remplacer par 10 ml d'Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion, provenant de deux flacons de 5 ml afin d'obtenir une concentration de 75 mg d'atosiban dans 100 ml. En cas d'utilisation d'une poche de perfusion de volume différent, il convient de procéder à un calcul proportionnel pour la préparation.

Atosiban SUN ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la poche de perfusion