

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med 0,9 ml opløsning indeholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).  
Klar, farveløs opløsning uden partikler.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Atosiban er indiceret til at udsætte truende for tidlig fødsel hos voksne gravide kvinder med:

- regelmæssige uteruscontraktioner af mindst 30 sekunders varighed og en hyppighed på  $\geq 4$  pr. 30 minutter
- en cervikal dilatation på 1 til 3 cm (0-3 hos nullipara) og en udslettelse på  $\geq 50$  %
- en gestationsalder fra 24 til 33 fuldbårne uger
- en normal føtal hjertefrekvens.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Behandling med atosiban skal initieres og vedligeholdes af en læge, som har erfaring i at behandle for tidlig fødsel.

Atosiban administreres intravenøst i tre på hinanden følgende trin: en indledende bolusdosis (6,75 mg) med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning, som omgående efterfølges af en kontinuerlig højdosisinfusion (belastningsinfusion, 300 mikrogram/min) med atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i tre timer, efterfulgt af en lavere dosis af atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning (efterfølgende infusion, 100 mikrogram/min) i op til 45 timer.

Behandlingens varighed bør ikke overstige 48 timer. Den samlede indgivne dosis under et fuldt behandlingsforløb med atosiban bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den indledende bolusinjektion skal påbegyndes hurtigst muligt efter diagnosen for tidlig fødsel er blevet stillet. Efter bolusen er injiceret fortsættes med infusion (se produktresumé for Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning). I tilfælde af vedvarende uteruscontraktioner under behandlingen med atosiban skal alternativ behandling overvejes.

Nedenstående tabel viser den samlede dosering for bolusinjektionen samt de efterfølgende infusioner:

Trin	Regime	Infusionshastighed	Atosiban-dosis
1	0,9 ml intravenøs bolus injektionen gives over 1 minut	Ikke relevant	6,75 mg
2	3 timers intravenøs belastnings-infusion	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Efterfølgende intravenøs infusion i op til 45 timer intravenøs infusion	8 ml/time (100 µg/min)	Op til 270 mg

### Gentaget behandling

Såfremt gentaget behandling med atosiban er nødvendigt, bør denne ligeledes indledes med en bolusinjektion af atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning efterfulgt af infusion af atosiban 37,5 mg/5 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

### Særlige populationer

#### *Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Atosibans sikkerhed og virkning hos gravide kvinder under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

#### Intravenøs anvendelse

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Atosiban må ikke anvendes under følgende omstændigheder:

- Gestationsalder under 24 eller over 33 fuldbårne uger
- Præmatur hindebristning >30 svangerskabsuger
- Abnorm føtal hjertefrekvens
- Ante partum blødninger fra uterus, som kræver øjeblikkelig forløsning
- Eklampsi og alvorlig præeklampsi, som kræver forløsning
- Intrauterin fosterdød
- Mistanke om intrauterin infektion
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Andre tilstande hos moderen eller fosteret, hvor fortsættelse af graviditet er risikabel
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når atosiban bruges til patienter, hvor præmatur hindebristning ikke kan udelukkes, skal fordelene ved at forsinke forløsningen opvejes mod den potentielle risiko for chorioamnionitis.

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er kun begrænset klinisk erfaring med brug af atosiban ved flerfoldssvangerskaber eller ved en gestationsalder fra 24 til 27 uger, pga. det lille antal behandlede patienter. Fordelen ved atosiban i disse undergrupper er derfor uvis.

Gentaget behandling med atosiban er mulig, men der er kun begrænset klinisk erfaring med flere gentagne behandlinger, op til 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.2). I tilfælde af intrauterin vækstretardering afhænger beslutningen om at fortsætte eller genoptage behandlingen med atosiban af vurderingen af fosterets modenhed.

Monitorering af uteruskontraktioner og fostrets hjerterefrekvens bør overvejes under indgivelse af atosiban og ved vedvarende uteruskontraktioner. Da atosiban er en oxytocinantagonist, kan stoffet teoretisk set bidrage til uterusafslapning og post partum blødning, hvorfor blodtabet efter forløsningen bør monitoreres. Dog er der ikke observeret utilstrækkelig uterusammentrækning postpartum under de kliniske afprøvninger.

Flerfoldsgraviditet og lægemidler med tokolytisk aktivitet, såsom calciumantagonister og beta-mimetika, vides at være forbundet med øget risiko for lungeødem. Derfor skal atosiban bruges med forsigtighed i tilfælde af flerfoldsgraviditet og/eller samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er usandsynligt, at atosiban skulle være involveret i cytochrome P450-medierede lægemiddelinteraktioner, eftersom *in vitro*-undersøgelser har vist, at atosiban ikke er substrat for cytochrome P450-systemet og ikke hæmmer lægemiddelmetaboliserende cytochrome P450-enzymers.

Interaktionsstudier er udført med labetalol og betamethason hos raske, frivillige kvinder. Der blev ikke fundet klinisk relevante interaktioner mellem atosiban og labetalol eller betamethason.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Atosiban må kun bruges, når for tidlig fødsel er blevet diagnosticeret mellem 24 til 33 fuldbårne svangerskabsuger.

##### Amning

Hvis en kvinde allerede ammer et tidligere født barn under graviditeten, skal denne amning afbrydes under behandlingen med atosiban, eftersom frigivelsen af oxytocin under amning kan forstærke uteruskontraktioner og modvirke effekten af tokolytisk terapi.

Der blev ikke observeret nogen indvirkninger på amning under kliniske afprøvninger med atosiban. Det er påvist, at små mængder atosiban passerer fra plasma over i brystmælken hos ammende kvinder.

##### Fertilitet

Embryo-føtale toksicitetsundersøgelser har ikke vist nogen toksiske virkninger af atosiban. Der er ikke udført undersøgelser, der omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Mulige bivirkninger ved atosiban blev beskrevet for moderen under brugen af atosiban under kliniske afprøvninger. I alt oplevede 48 % af de patienter, der blev behandlet med atosiban, bivirkninger under de kliniske forsøg. De observerede bivirkninger var generelt milde. Den mest almindelige bivirkning, der blev rapporteret for moderen var kvalme (14 %).

For den nyfødte afslørede de kliniske afprøvninger ingen specifikke bivirkninger ved atosiban. Bivirkningerne hos børnene lå i størrelsesordenen for normal variation og kan sidestilles med forekomsterne i både placebo- og beta-mimetika-gruppen.

##### Bivirkningsliste i tabelform

Hyppigheden af de nedenfor anførte bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ): almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ): ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ): sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Immunsystemet				Allergiske reaktioner
Metabolisme og ernæring		Hyperglykæmi		
Psykiske forstyrrelser			Søvnløshed	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Hjerte		Takykardi		
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hedeure		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Opkast		
Hud og subkutane væv			Pruritus, udslæt	
Det reproduktive system og mammae				Uterin blødning, uterin atoni
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktion på injektionsstedet	Pyreksi	

##### Erfaringer efter markedsføring

Luftvejssymptomer som dyspnø og lungeødem, især i forbindelse med samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet såsom calciumantagonister og beta-mimetika, og/eller i tilfælde af flerfoldsgraviditet, er blevet rapporteret efter markedsføring.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## 4.9 Overdosering

Der er indberettet få tilfælde af overdosering med atosiban. Disse opstod uden specifikke tegn eller symptomer. Der er ingen kendt specifik behandling i tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre gynæcologika. ATC-kode: G02CX01

Atosiban SUN indeholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oxytocin), der er en kompetitiv antagonist til humant oxytocin på receptorniveau. Hos rotter og marsvin har atosiban vist sig at binde til oxytocinreceptorer, hvilket nedsætter kontraktionshyppigheden og uterus Muskulaturens tonus, hvilket resulterer i en hæmning af uteruskontraktioner. Det blev desuden vist, at atosiban binder sig til vasopressinreceptoren, hvorved effekten af vasopressin hæmmes. Hos dyr udviste atosiban ingen kardiovaskulære virkninger.

Ved for tidlig fødsel hos mennesker hæmmer atosiban uteruskontraktioner og inducerer en inaktiv uterus. Afslapning af uterus begynder hurtigt efter intravenøs indgift af atosiban, og uteruskontraktionerne reduceres signifikant inden for 10 minutter, så der opnås en stabil, inaktiv uterus ( $\leq 4$  kontraktioner/time) i 12 timer.

Fase III kliniske afprøvninger (CAP-001-undersøgelser) omfatter data fra 742 kvinder, som fik stillet diagnosen for tidlig fødsel ved 23–33 ugers gestation og blev randomiseret til at modtage enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningerne) eller  $\beta$ -agonist (dosistitreret).

Primært endpoint: Det primære effektparameter var andelen af kvinderne, der forblev uforløste og uden behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelsen af behandlingen. Data viser, at henholdsvis 59,6 % (n=201) og 47,7 % (n=163) af de atosiban- og  $\beta$ -agonist-behandlede kvinder (p=0,0004) var uforløste og ikke krævede alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelsen af behandlingen. De fleste af de behandlinger i CAP-001, der slog fejl, var forårsaget af dårlig tolerance. Behandlinger, der slog fejl på grund af utilstrækkelig effekt, var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2 %) end hos de  $\beta$ -agonist-behandlede kvinder (n=20, 5,8 %).

I CAP-001-undersøgelserne var sandsynligheden for at forblive uforløst og ikke have behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelse af behandlingen den samme for atosiban som for beta-mimetika-behandlede kvinder med en gestationsalder på 24–28 uger. Dette resultat er dog baseret på et meget lille antal (n=129 patienter).

Sekundære endpoints: Sekundære effektparametre omfattede den andel af kvinderne, der forblev uforløste inden for 48 timer fra iværksættelsen af behandlingen. Der var ingen forskel mellem atosiban- og beta-mimetika-gruppen med hensyn til denne parameter.

Middelgestationsalderen (SD) ved forløsningen var den samme i de to grupper: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uger for henholdsvis atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,37). Indlæggelse på neonatal intensiv afdeling var den samme for de to behandlingsgrupper (ca. 30 %), det samme galt for varigheden af opholdet og ventilationsbehandlingen. Middelfødselsvægten (SD) var 2491 (813) gram i atosiban-gruppen og 2461 (831) gram i  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,58).

Der var ingen umiddelbar forskel mellem atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen mht. udfaldet for moder og foster, men de kliniske afprøvninger havde ikke statistisk styrke nok til at udelukke en mulig forskel.

Af de 361 kvinder, der modtog atosibanbehandling under fase III-afprøvninger, modtog 73 mindst én gentaget behandling, 8 modtog mindst 2 gentagne behandlinger og 2 modtog 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.4).

Det frarådes at give atosiban ved en gestationsalder under 24 uger, da sikkerhed og effekt af atosiban til denne gruppe ikke er fastslået i kontrollerede, randomiserede undersøgelser (se pkt. 4.3).

I en placebokontrolleret undersøgelse døde 5/295 (1,7 %) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15/288 (5,2 %) i atosibangruppen. I atosibangruppen skete to af dødsfaldene da de nyfødte var henholdsvis fem og otte måneder gamle. Elleve af de 15 dødsfald i atosibangruppen skete i graviditeter med en gestationsalder fra 20 til 24 uger. I denne undergruppe var fordelingen af patienter dog skæv (19 kvinder i atosibangruppen, 4 i placebogruppen). For kvinder med en gestationsalder over 24 uger var der ikke forskel i dødeligheden (1,7 % i placebogruppen og 1,5 % i atosibangruppen).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske, ikke-gravide personer, der modtog atosibaninfusioner (10 til 300 mikrogram/min over 12 timer), steg steady state plasmakoncentrationen proportionalt med doseringen.

Det blev fundet, at clearance, fordelingsvolumen og halveringstid var uafhængig af dosis.

### Absorption

Hos kvinder i for tidlig fødsel, der modtog atosiban ved infusion (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), blev steady state plasmakoncentrationer nået inden for en time efter infusionens start (middelværdi  $442 \pm 73$  ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Efter afsluttet infusion faldt plasmakoncentrationen hurtigt, med en initial ( $T_a$ ) og en terminal ( $T_b$ ) halveringstid på henholdsvis  $0,21 \pm 0,01$  og  $1,7 \pm 0,3$  timer. Middelværdi for clearance var  $41,8 \pm 8,2$  liter/time.

### Fordeling

Middelværdi for fordelingsvolumen var  $18,3 \pm 6,8$  liter.

Plasmaproteinbindingen for atosiban er hos gravide kvinder 46-48 %. Det vides ikke, om der er betydelig afvigelse mellem den frie fraktion hos moderen og fostret. Atosiban fordeles ikke til de røde blodlegemer.

Atosiban passerer placenta. Efter en infusion på 300 mikrogram/min hos raske, gravide kvinder ved fuldbåret svangerskab, var det føtale/maternelle atosiban-koncentrationsforhold 0,12.

### Biotransformation

To metabolitter blev identificeret i plasma og urin fra forsøgspersoner. Forholdet mellem koncentrationen af hovedmetabolitten 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>]-oxytocin) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis den anden time og ved infusionens afslutning. Det vides ikke, om M1 ophobes i væv.

### Elimination

I urin fandtes Atosiban kun i små mængder, urinkoncentrationen er ca. 50 gange lavere end koncentrationen af M1. Mængden af atosiban udskilt i fæces kendes ikke. Hovedmetabolitten M1 er ca. 10 gange mindre potent end atosiban med hensyn til at hæmme oxytocin-inducerede uteruscontraktioner *in vitro*. Metabolitten M1 udskilles i mælk (se pkt. 4.6).

## Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. (se pkt. 4.2 og 4.4.)

Det er usandsynligt at atosiban hæmmer hepatisk cytochrom P450 isoformer i mennesker (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev ikke observeret nogen systemiske, toksiske virkninger i løbet af de to-uger lange intravenøse toksicitetsafprøvninger (hos rotter og hunde) ved doser cirka 10 gange højere end den terapeutiske dosis for mennesker, eller i løbet af tre måneders toksicitetsafprøvninger hos rotter og hunde (op til 20 mg/kg/dag s.c.). Den højeste subkutane atosiban dosis, som ikke fremkaldte nogen bivirkninger, var ca. to gange den terapeutiske dosis for mennesker.

Der er ikke udført undersøgelser, der omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling. Reproduktionstoksicitetsafprøvninger, med administration fra implantation til sent i graviditeten, viste ingen effekt på hverken mødre eller fostre. Den eksponering, rottefostrene udsattes for, var ca. 4 gange højere end den, som menneskefostre modtager under intravenøse infusioner hos kvinder. Afprøvninger på dyr har vist en hæmning af mælkenedløbet som forventet efter den hæmmede virkning af oxytocin.

Atosiban var hverken onkogen eller mutagen i *in vitro* og *in vivo* forsøg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Saltsyre 1M  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Når hætteglasset er åbnet, skal lægemiddel bruges med det samme.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Opbevares i den originale yderpakning, for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**



Et hætteglas med injektionsvæske, opløsning indeholder 0,9 ml opløsning, svarende til 6,75 mg atosiban. Ufarvet, cylinderformet hætteglas (type I) med brombutylflange, grå gummiprop og forseglet med en lilla afrivningshætte af aluminium.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hætteglassene skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Klargøring af den indledende intravenøse injektion:

Udtag 0,9 ml af et 0,9 ml mærket hætteglas med atosiban 6,75 mg/0,9 ml, injektionsvæske, opløsning, og administrer det langsomt, som en intravenøs bolusdosis, over et tidsrum på et minut, under adækvat lægeopsyn på en fødeafdeling. Atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning skal anvendes med det samme.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/852/001

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 31 juli 2013  
Dato for seneste fornyelse: 28 maj 2018

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 37,5 mg atosiban (som acetat).  
Hver ml opløsning indeholder 7,5 mg atosiban.

Efter opløsning er koncentrationen af atosiban 0,75 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).  
Klar, farveløs opløsning uden partikler.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Atosiban er indiceret til at udsætte truende for tidlig fødsel hos voksne gravide kvinder med:

- regelmæssige uteruscontraktioner af mindst 30 sekunders varighed og en hyppighed på  $\geq 4$  pr. 30 minutter
- en cervikal dilatation på 1 til 3 cm (0-3 hos nullipara) og en udslettelse på  $\geq 50$  %
- en gestationsalder fra 24 til 33 fuldbårne uger
- en normal føtal hjerterefrekvens.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Behandling med atosiban skal initieres og vedligeholdes af en læge, som har erfaring i at behandle for tidlig fødsel.

Atosiban administreres intravenøst i tre på hinanden følgende trin: en indledende bolusdosis (6,75 mg) med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning, som omgående efterfølges af en kontinuerlig højdosisinfusion (belastningsinfusion, 300 mikrogram/min) med atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i tre timer, efterfulgt af en lavere dosis af atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning (efterfølgende infusion, 100 mikrogram/min) i op til 45 timer.

Behandlingens varighed bør ikke overstige 48 timer. Den samlede indgivne dosis under et fuldt behandlingsforløb med atosiban bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den indledende bolusinjektion af atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning (se produktresumé for dette lægemiddel) skal påbegyndes hurtigst muligt efter diagnosen for tidlig fødsel er blevet stillet. Efter bolusen er injiceret fortsættes med infusion. I tilfælde af vedvarende uteruscontraktioner under behandlingen med atosiban skal alternativ behandling overvejes.

Nedenstående tabel viser den samlede dosering for bolusinjektionen samt de efterfølgende infusioner:

Trin	Regime	Infusionshastighed	Atosiban-dosis
1	0,9 ml intravenøs bolus Injektionen gives over 1 minut	Ikke relevant	6,75 mg
2	3 timers intravenøs belastnings- infusion	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Efterfølgende intravenøs infusion i op til 45 timer intravenøs infusion	8 ml/time (100 µg/min)	Op til 270 mg

### Gentaget behandling

Såfremt gentaget behandling med atosiban er nødvendigt, bør denne ligeledes indledes med en bolusinjektion af atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning efterfulgt af infusion af atosiban 37,5 mg/5 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

### Særlige populationer

#### *Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Atosibans sikkerhed og virkning hos gravide kvinder under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

#### Intravenøs anvendelse

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Atosiban må ikke anvendes under følgende omstændigheder:

- Gestationsalder under 24 eller over 33 fuldbårne uger
- Præmatur hindebristning >30 svangerskabsuger
- Abnorm føtal hjertefrekvens
- Ante partum blødninger fra uterus, som kræver øjeblikkelig forløsning
- Eklampsi og alvorlig præeklampsi, som kræver forløsning
- Intrauterin fosterdød
- Mistanke om intrauterin infektion
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Andre tilstande hos moderen eller fosteret, hvor fortsættelse af graviditet er risikabel
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når atosiban bruges til patienter, hvor præmatur hindebristning ikke kan udelukkes, skal fordelene ved at forsinke forløsningen opvejes mod den potentielle risiko for chorioamnionitis.

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er kun begrænset klinisk erfaring med brug af atosiban ved flerfoldssvangerskaber eller ved en gestationsalder fra 24 til 27 uger, pga. det lille antal behandlede patienter. Fordelen ved atosiban i disse undergrupper er derfor uvis.

Gentaget behandling med atosiban er mulig, men der er kun begrænset klinisk erfaring med flere gentagne behandlinger, op til 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.2).

I tilfælde af intrauterin vækstretardering afhænger beslutningen om at fortsætte eller genoptage behandlingen med atosiban indgivelsen af vurderingen af fosterets modenhed.

Monitorering af uteruskontraktioner og fostrets hjerterefrekvens bør overvejes under indgivelse af atosiban og ved vedvarende uteruskontraktioner.

Da atosiban er en oxytocinantagonist, kan stoffet teoretisk set bidrage til uterusafslapning og post partum blødning, hvorfor blodtabet efter forløsningen bør monitoreres. Dog er der ikke observeret utilstrækkelig uterusammentrækning postpartum under de kliniske afprøvninger.

Flerfoldsgraviditet og lægemidler med tokolytisk aktivitet, såsom calciumantagonister og beta-mimetika, vides at være forbundet med øget risiko for lungeødem. Derfor skal atosiban bruges med forsigtighed i tilfælde af flerfoldsgraviditet og/eller samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er usandsynligt, at atosiban skulle være involveret i cytochrome P450-medierede lægemiddelinteraktioner, eftersom *in vitro*-undersøgelser har vist, at atosiban ikke er substrat for cytochrome P450-systemet og ikke hæmmer lægemiddelmetaboliserende cytochrome P450-enzymmer.

Interaktionsstudier er udført med labetalol og betamethason hos raske, frivillige kvinder. Der blev ikke fundet klinisk relevante interaktioner mellem atosiban og labetalol eller betamethason.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Atosiban må kun bruges, når for tidlig fødsel er blevet diagnosticeret mellem 24 til 33 fuldbårne svangerskabsuger.

##### Amning

Hvis en kvinde allerede ammer et tidligere født barn under graviditeten, skal denne amning afbrydes under behandlingen med atosiban, eftersom frigivelsen af oxytocin under amning kan forstærke uteruskontraktioner og modvirke effekten af tokolytisk terapi.

Der blev ikke observeret nogen indvirkninger på amning under kliniske afprøvninger med atosiban. Det er påvist, at små mængder atosiban passerer fra plasma over i brystmælken hos ammende kvinder.

##### Fertilitet

Embryo-føtale toksicitetsundersøgelser har ikke vist nogen toksiske virkninger af atosiban. Der er ikke udført undersøgelser, der omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Mulige bivirkninger ved atosiban blev beskrevet for moderen under brugen af atosiban under kliniske afprøvninger. I alt oplevede 48 % af de patienter, der blev behandlet med atosiban, bivirkninger under de kliniske forsøg. De observerede bivirkninger var generelt milde. Den mest almindelige bivirkning, der blev rapporteret for moderen var kvalme (14 %).

For den nyfødte afslørede de kliniske afprøvninger ingen specifikke bivirkninger ved atosiban. Bivirkningerne hos børnene lå i størrelsesordenen for normal variation og kan sidestilles med forekomsterne i både placebo- og beta-mimetika-gruppen.

Bivirkningsliste i tabelform

Hyppigheden af de nedenfor anførte bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ): almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ): ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ): sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Immunsystemet				Allergiske reaktioner
Metabolisme og ernæring		Hyperglykæmi		
Psykiske forstyrrelser			Søvnløshed	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Hjerte		Takykardi		
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hedeure		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Opkast		
Hud og subkutane væv			Pruritus, udslæt	
Det reproduktive system og mammae				Uterin blødning, uterin atoni
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktion på injektionsstedet	Pyreksi	

##### Erfaringer efter markedsføring

Luftvejssymptomer som dyspnø og lungeødem, især i forbindelse med samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet såsom calciumantagonister og beta-mimetika, og/eller i tilfælde af flerfoldsgraviditet, er blevet rapporteret efter markedsføringen.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er indberettet få tilfælde af overdosering med atosiban. Disse opstod uden specifikke tegn eller symptomer. Der er ingen kendt specifik behandling i tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre gynæcologika. ATC-kode: G02CX01

Atosiban SUN indeholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oxytocin), der er en kompetitiv antagonist til humant oxytocin på receptorniveau. Hos rotter og marsvin har atosiban vist sig at binde til oxytocinreceptorer, hvilket nedsætter kontraktionshyppigheden og uterus Muskulaturens tonus, hvilket resulterer i en hæmning af uteruskontraktioner. Det blev desuden vist, at atosiban binder sig til vasopressinreceptoren, hvorved effekten af vasopressin hæmmes. Hos dyr udviste atosiban ingen kardiovaskulære virkninger.

Ved for tidlig fødsel hos mennesker hæmmer atosiban uteruskontraktioner og inducerer en inaktiv uterus. Afslapning af uterus begynder hurtigt efter intravenøs indgift af atosiban, og uteruskontraktionerne reduceres signifikant inden for 10 minutter, så der opnås en stabil, inaktiv uterus ( $\leq 4$  kontraktioner/time) i 12 timer.

Fase III kliniske afprøvninger (CAP-001-undersøgelser) omfatter data fra 742 kvinder, som fik stillet diagnosen for tidlig fødsel ved 23–33 ugers gestation og blev randomiseret til at modtage enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningerne) eller  $\beta$ -agonist (dosistitreret).

Primært endpoint: Det primære effektparameter var andelen af kvinderne, der forblev uforløste og uden behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelsen af behandlingen. Data viser, at henholdsvis 59,6 % (n=201) og 47,7 % (n=163) af de atosiban- og  $\beta$ -agonist-behandlede kvinder (p=0,0004) var uforløste og ikke krævede alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelsen af behandlingen. De fleste af de behandlinger i CAP-001, der slog fejl, var forårsaget af dårlig tolerance. Behandlinger, der slog fejl på grund af utilstrækkelig effekt, var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2 %) end hos de  $\beta$ -agonist-behandlede kvinder (n=20, 5,8 %).

I CAP-001-undersøgelserne var sandsynligheden for at forblive uforløst og ikke have behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelse af behandlingen den samme for atosiban som for beta-mimetika-behandlede kvinder med en gestationsalder på 24-28 uger. Dette resultat er dog baseret på et meget lille antal (n=129 patienter).

Sekundære endpoints: Sekundære effektparametre omfattede den andel af kvinderne, der forblev uforløste inden for 48 timer fra iværksættelsen af behandlingen. Der var ingen forskel mellem atosiban- og beta-mimetika-gruppen med hensyn til denne parameter.

Middelgestationsalderen (SD) ved forløsningen var den samme i de to grupper: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uger for henholdsvis atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,37). Indlæggelse på neonatal intensiv afdeling var den samme for de to behandlingsgrupper (ca. 30 %), det samme galt for varigheden af opholdet og ventilationsbehandlingen. Middelfødselsvægten (SD) var 2491 (813) gram i atosiban-gruppen og 2461 (831) gram i  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,58).

Der var ingen umiddelbar forskel mellem atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen mht. udfaldet for moder og foster, men de kliniske afprøvninger havde ikke statistisk styrke nok til at udelukke en mulig forskel.

Af de 361 kvinder, der modtog atosibanbehandling under fase III-afprøvninger, modtog 73 mindst én gentaget behandling, 8 modtog mindst 2 gentagne behandlinger og 2 modtog 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.4).

Det frarådes at give atosiban ved en gestationsalder under 24 uger, da sikkerhed og effekt af atosiban til denne gruppe ikke er fastslået i kontrollerede, randomiserede undersøgelser (se pkt. 4.3).

I en placebokontrolleret undersøgelse døde 5/295 (1,7 %) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15/288 (5,2 %) i atosibangruppen. I atosibangruppen skete to af dødsfaldene da de nyfødte var henholdsvis fem og otte måneder gamle. Elleve af de 15 dødsfald i atosibangruppen skete i graviditeter med en gestationsalder fra 20 til 24 uger. I denne undergruppe var fordelingen af patienter dog skæv (19 kvinder i atosibangruppen, 4 i placebogruppen). For kvinder med en gestationsalder over 24 uger var der ikke forskel i dødeligheden (1,7 % i placebogruppen og 1,5 % i atosibangruppen).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske, ikke-gravide personer, der modtog atosibaninfusioner (10 til 300 mikrogram/min over 12 timer), steg steady state plasmakoncentrationen proportionalt med doseringen.

Det blev fundet, at clearance, fordelingsvolumen og halveringstid var uafhængig af dosis.

### Absorption

Hos kvinder i for tidlig fødsel, der modtog atosiban ved infusion (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), blev steady state plasmakoncentrationer nået inden for en time efter infusionens start (middelværdi  $442 \pm 73$  ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Efter afsluttet infusion faldt plasmakoncentrationen hurtigt, med en initial ( $T_a$ ) og en terminal ( $T_b$ ) halveringstid på henholdsvis  $0,21 \pm 0,01$  og  $1,7 \pm 0,3$  timer. Middelværdi for clearance var  $41,8 \pm 8,2$  liter/time.

### Fordeling

Middelværdi for fordelingsvolumen var  $18,3 \pm 6,8$  liter.

Plasmaproteinbindingen for atosiban er hos gravide kvinder 46-48 %. Det vides ikke, om der er betydelig afvigelse mellem den frie fraktion hos moderen og fostret. Atosiban fordeles ikke til de røde blodlegemer.

Atosiban passerer placenta. Efter en infusion på 300 mikrogram/min hos raske, gravide kvinder ved fuldbåret svangerskab, var det føtale/maternelle atosiban-koncentrationsforhold 0,12.

### Biotransformation

To metabolitter blev identificeret i plasma og urin fra forsøgspersoner. Forholdet mellem koncentrationen af hovedmetabolitten 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>]-oxytocin) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis den anden time og ved infusionens afslutning. Det vides ikke, om M1 ophobes i væv.

### Elimination

I urin fandtes Atosiban kun i små mængder, urinkoncentrationen er ca. 50 gange lavere end koncentrationen af M1. Mængden af atosiban udskilt i fæces kendes ikke. Hovedmetabolitten M1 er ca. 10 gange mindre potent end atosiban med hensyn til at hæmme oxytocin-inducerede uteruscontraktioner *in vitro*. Metabolitten M1 udskilles i mælk (se pkt. 4.6).

## Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ingen erfaring med atosiban-behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. (se pkt. 4.2 og 4.4.)

Det er usandsynligt at atosiban hæmmer hepatisk cytochrom P450 isoformer i mennesker (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev ikke observeret nogen systemiske, toksiske virkninger i løbet af de to-uger lange intravenøse toksicitetsafprøvninger (hos rotter og hunde) ved doser cirka 10 gange højere end den terapeutiske dosis for mennesker, eller i løbet af tre måneders toksicitetsafprøvninger hos rotter og hunde (op til 20 mg/kg/dag s.c.). Den højeste subkutane atosiban dosis, som ikke fremkaldte nogen bivirkninger, var ca. to gange den terapeutiske dosis for mennesker.

Der er ikke udført undersøgelser, der omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling. Reproduktionstoksicitetsafprøvninger, med administration fra implantation til sent i graviditeten, viste ingen effekt på hverken mødre eller fostre. Den eksponering, rottefostrene udsattes for, var ca. 4 gange højere end den, som menneskefostre modtager under intravenøse infusioner hos kvinder. Afprøvninger på dyr har vist en hæmning af mælkenedløbet som forventet efter den hæmmede virkning af oxytocin.

Atosiban var hverken onkogen eller mutagen i *in vitro* og *in vivo* forsøg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Saltsyre 1M  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Når hætteglasset er åbnet, skal fortyndingen finde sted med det samme. Den fortyndede opløsning til intravenøs administration skal bruges inden for 24 timer efter klargøringen.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Opbevares i den originale yderpakning, for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.



## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Et hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 5 ml opløsning, svarende til 37,5 mg atosiban.

Ufarvet, cylinderformet hætteglas (type I) med brombutylflange, grå gummiprop og forseget med en lilla afrivningshætte af aluminium.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hætteglassene skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

### Klargøring af den intravenøse infusionsopløsning:

Til intravenøs infusion efter bolusdosis skal atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning fortyndes med en af følgende opløsninger:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.
- Ringers laktatopløsning
- 5 % vægt/volumen glukoseopløsning.

Udtag 10 ml opløsning fra en 100 ml infusionspose og kasser denne mængde. Erstat den udtagne mængde med 10 ml atosiban 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning fra to 5 ml hætteglas for at få en koncentration på 75 mg atosiban i 100 ml.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar, farveløs opløsning uden partikler.

Belastningsinfusionen gives ved at infundere 24 ml/time (dvs. 18 mg/time) af ovenstående klargjorte opløsning i løbet af en 3 timers periode under adækvat lægeopsyn på en fødeafdeling. Efter tre timer reduceres infusionshastigheden til 8 ml/time.

Klargør nye 100 ml poser, som beskrevet ovenfor, for at infusionen kan fortsættes.

Såfremt der anvendes en infusionspose med et andet volumen skal en forholdsmæssig beregning udføres med henblik på klargøring af denne.

For at opnå korrekt dosering anbefales det at bruge en styret infusionsenhed, der tillader justering af flowhastighed i dråber/min. En intravenøs dråbetæller kan give passende infusionshastigheder inden for de anbefalede doseringer for atosiban.

Hvis det er nødvendigt at indgive andre medikamenter intravenøst på samme tidspunkt, kan den intravenøse kanyle deles eller et andet intravenøst indgivelsessted benyttes. Dette giver vedvarende uafhængig kontrol over infusionshastigheden.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN:**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/852/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 31 juli 2013

Dato for seneste fornyelse: 28 maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NEDERLANDENE

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning  
atosiban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 0,9 ml opløsning indeholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, saltsyre 1M, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas (6,75 mg/0,9 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Brug ikke hvis krympepapning er manipuleret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.  
Injektionsvæsken skal anvendes umiddelbart efter åbning af hætteglasset.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/852/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

Hætteglas

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

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

**6. ANDET**

EU/1/13/852/001

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
atosiban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 37,5 mg atosiban (som acetat).  
Hver ml opløsning indeholder 7,5 mg atosiban.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, saltsyre 1M, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas (7,5 mg/ml)

Giver 0,75 mg/ml ved fortynding som anbefalet.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Brug ikke hvis krympepapning er manipuleret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.  
Den fortyndede opløsning skal anvendes inden for 24 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/852/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat, sterilt  
atosiban  
IV efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. ANDET**

EU/1/13/852/002

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning atosiban

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller jordemoderen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Atosiban SUN
3. Sådan får du Atosiban SUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Atosiban SUN indeholder atosiban. Atosiban SUN bruges til at modvirke for tidlig fødsel af dit barn. Atosiban SUN anvendes til gravide voksne kvinder fra uge 24 til uge 33 i graviditeten.

Atosiban SUN virker ved at gøre sammentrækningerne i livmoderen (uterus) mindre kraftige. Desuden nedsættes hyppigheden af sammentrækningerne. Dette sker, fordi atosiban blokerer virkningen i din krop af et naturligt hormon, der kaldes "oxytocin", som forårsager sammentrækninger i livmoderen.

#### 2. Det skal du vide, før du får Atosiban SUN

##### Du må ikke få Atosiban SUN

- hvis du er allergisk over for atosiban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atosiban SUN (angivet i punkt 6)
- hvis du har været gravid i under 24 uger
- hvis du har været gravid i over 33 uger
- hvis vandet er gået (ved for tidlig brist på fosterhinderne), og dette sker efter 30 ugers graviditet eller senere
- hvis fosterets puls er unormal
- hvis du oplever blødning fra skeden, og lægen beslutter, at fødslen skal sættes i gang med det samme
- hvis du oplever alvorlig svangerskabsforgiftning (præeklampsi), og lægen beslutter, at fødslen skal sættes i gang med det samme. Alvorlig svangerskabsforgiftning er en tilstand med forhøjet blodtryk, væskeophobning og/eller protein i urinen
- hvis du har fødekramper (eklampsi), der svarer til "alvorlig svangerskabsforgiftning", men desuden ledsaget af kramper. Dette vil betyde, at fødslen skal sættes i gang med det samme
- hvis fosteret er dødt
- hvis du har eller kan have infektion i livmoderen
- hvis moderkagen dækker fødselsvejen

- hvis moderkagen er ved at løsne sig fra livmodervæggen
- ved andre tilstande, hvor en fortsættelse af graviditeten anses for at være farlig for dig eller det ufødte barn.

Du må ikke få Atosiban SUN, hvis noget af det ovenstående passer på dig. Hvis du er usikker, så spørg din læge, jordemoder eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, jordemoderen eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN:

- hvis du tror, at fostervandet er gået (for tidlig brist på fosterhinderne)
- hvis du har nyre- eller leverproblemer
- hvis du er mellem 24 og 27 uger henne i graviditeten
- hvis du er gravid med flere fostre (tvillinger, trillinger etc.)
- hvis sammentrækningerne af livmoderen kommer igen, kan behandling med Atosiban SUN gentages op til tre gange mere
- hvis fosteret er for lille i forhold til, hvor langt henne du er i graviditeten
- når barnet er født, kan livmoderens evne til at trække sig sammen være nedsat. Dette kan give blødning
- hvis du er gravid med flere fostre og/eller tager medicin, der kan forsinke fødslen, såsom lægemidler, der bruges mod forhøjet blodtryk. Dette kan øge risikoen for væskeansamling i lungerne (lungeødem).

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, eller hvis du er usikker, så spørg din læge, jordemoder eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN.

### **Børn og unge**

Atosiban SUN er ikke undersøgt hos gravide kvinder under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Atosiban SUN**

Fortæl det altid til lægen, jordemoderen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, men stadig ammer et ældre barn, skal du stoppe amningen, imens du får Atosiban SUN.

## **3. Sådan får du Atosiban SUN**

Du får Atosiban SUN på et hospital af en læge, sygeplejerske eller jordemoder. De vil vurdere, hvor meget du har brug for. De vil også sikre sig, at det sterile koncentrat er klar og fri for partikler.

Atosiban SUN gives i en vene (intravenøst) i tre trin:

- Den første indsprøjtning af 6,75 mg i 0,9 ml gives som en langsom indsprøjtning i en vene over 1 minut.
- Derefter gives der en uafbrudt infusion (drop) med en dosis på 18 mg/time over 3 timer.
- Derefter gives der yderligere en uafbrudt infusion (drop) med en dosis på 6 mg/time i op til 45 timer, eller indtil sammentrækningerne af livmoderen er stilnet af.

Behandlingen må højst vare i 48 timer.

Yderligere behandlinger med Atosiban SUN kan komme på tale, hvis sammentrækningerne af livmoderen opstår igen. Behandlingen med Atosiban SUN kan gentages op til tre gange mere.

Under behandling med Atosiban SUN vil dine sammentrækninger og dit ufødte barns puls sandsynligvis blive overvåget.



Det frarådes at foretage mere end tre genbehandlinger under en graviditet.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, som er set hos moderen, er generelt milde. Der kendes ingen bivirkninger for fosteret eller det nyfødte barn.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved brug af denne medicin:

##### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

- kvalme

##### **Almindelig (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10 brugere)**

- hovedpine
- svimmelhed
- hedeure
- opkastning
- hurtig hjerterytme
- lavt blodtryk, hvor et af symptomerne kan være svimmelhed
- en reaktion på det sted, infusionen (drop) blev givet
- højt blodsukker

##### **Ikke almindelig (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 brugere)**

- feber
- søvnløshed
- kløe
- udslæt

##### **Sjældent (kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 brugere)**

- når barnet er født, kan livmoderens evne til at trække sig sammen være nedsat. Dette kan give blødning
- allergiske reaktioner

Du kan opleve åndenød eller væskeansamling i lungerne (lungeødem), især hvis du er gravid med flere fostre (tvillinger, trillinger etc.) og/eller får andre lægemidler, der kan forsinke fødslen, såsom lægemidler mod forhøjet blodtryk.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, jordemoder eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Så snart hætteglasset er blevet åbnet, skal lægemiddel anvendes med det samme.

Opbevares i den originale yderpakning, for at beskytte mod lys.

Brug ikke Atosiban SUN, hvis der er tegn på partikler eller misfarvning inden indgivelsen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Atosiban SUN indeholder**

- Aktivt stof: atosiban.
- Hvert hætteglas med Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder atosibanacetat svarende til 6,75 mg atosiban i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, saltsyre 1M og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektionsvæske er en klar, farveløs opløsning uden partikler. En æske indeholder et hætteglas indeholdende 0,9 ml opløsning.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Εεστι/Ελλάδα/Ηrvatska/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/Nīderlande/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  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z. o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

## VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONALET

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:  
(Se også punkt 3)

### **Instruktioner for brug**

Inden Atosiban SUN anvendes, skal opløsningen undersøges visuelt for at sikre, at den er klar og fri for partikler.

Atosiban SUN gives intravenøst i tre successive stadier:

- Den indledende intravenøse injektion på 6,75 mg i 0,9 ml injiceres langsomt i en vene over 1 minut.
- En uafbrudt infusion på 24 ml/time gives i 3 timer.
- En uafbrudt infusion på 8 ml/time gives i op til 45 timer, eller indtil livmoderens sammentrækninger er aftaget.

Behandlingen må højst vare 48 timer i alt. Yderligere behandlingscykler med Atosiban SUN kan bruges, hvis sammentrækningerne af livmoderen opstår igen. Det frarådes at foretage mere end tre genbehandlinger under en graviditet.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning atosiban

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller jordemoderen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Atosiban SUN
3. Sådan får du Atosiban SUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Atosiban SUN indeholder atosiban. Atosiban SUN bruges til at modvirke for tidlig fødsel af dit barn. Atosiban SUN anvendes til gravide voksne kvinder fra uge 24 til uge 33 i graviditeten.

Atosiban SUN virker ved at gøre sammentrækningerne i livmoderen (uterus) mindre kraftige. Desuden nedsættes hyppigheden af sammentrækningerne. Dette sker, fordi atosiban blokerer virkningen i din krop af et naturligt hormon, der kaldes "oxytocin", som forårsager sammentrækninger i livmoderen.

#### 2. Det skal du vide, før du får Atosiban SUN

##### Du må ikke få Atosiban SUN

- hvis du er allergisk over for atosiban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atosiban SUN (angivet i punkt 6)
- hvis du har været gravid i under 24 uger
- hvis du har været gravid i over 33 uger
- hvis vandet er gået (ved for tidlig brist på fosterhinderne), og dette sker efter 30 ugers graviditet eller senere
- hvis fosterets puls er unormal
- hvis du oplever blødning fra skeden, og lægen beslutter, at fødslen skal sættes i gang med det samme
- hvis du oplever alvorlig svangerskabsforgiftning (præeklampsi), og lægen beslutter, at fødslen skal sættes i gang med det samme. Alvorlig svangerskabsforgiftning er en tilstand med forhøjet blodtryk, væskeophobning og/eller protein i urinen
- hvis du har fødekramper (eklampsi), der svarer til "alvorlig svangerskabsforgiftning", men desuden ledsaget af kramper. Dette vil betyde, at fødslen skal sættes i gang med det samme
- hvis fosteret er dødt
- hvis du har eller kan have infektion i livmoderen
- hvis moderkagen dækker fødselsvejen

- hvis moderkagen er ved at løsne sig fra livmodervæggen
- ved andre tilstande, hvor en fortsættelse af graviditeten anses for at være farlig for dig eller det ufødte barn.

Du må ikke få Atosiban SUN, hvis noget af det ovenstående passer på dig. Hvis du er usikker, så spørg din læge, jordemoder eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, jordemoderen eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN:

- hvis du tror, at fostervandet er gået (for tidlig brist på fosterhinderne)
- hvis du har nyre- eller leverproblemer
- hvis du er mellem 24 og 27 uger henne i graviditeten
- hvis du er gravid med flere fostre (tvillinger, trillinger etc.)
- hvis sammentrækningerne af livmoderen kommer igen, kan behandling med Atosiban SUN gentages op til tre gange mere
- hvis fosteret er for lille i forhold til, hvor langt henne du er i graviditeten
- når barnet er født, kan livmodernes evne til at trække sig sammen være nedsat. Dette kan give blødning
- hvis du er gravid med flere fostre og/eller tager medicin, der kan forsinke fødslen, såsom lægemidler, der bruges mod forhøjet blodtryk. Dette kan øge risikoen for væskeansamling i lungerne (lungeødem).

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, eller hvis du er usikker, så spørg din læge, jordemoder eller apotekspersonalet, før du får Atosiban SUN.

### **Børn og unge**

Atosiban SUN er ikke undersøgt hos gravide kvinder under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Atosiban SUN**

Fortæl det altid til lægen, jordemoderen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, men stadig ammer et ældre barn, skal du stoppe amningen, imens du får Atosiban SUN.

## **3. Sådan får du Atosiban SUN**

Du får Atosiban SUN på et hospital af en læge, sygeplejerske eller jordemoder. De vil vurdere, hvor meget du har brug for. De vil også sikre sig, at det sterile koncentrat er klar og fri for partikler.

Atosiban SUN gives i en vene (intravenøst) i tre trin:

- Den første indsprøjtning af 6,75 mg i 0,9 ml gives som en langsom indsprøjtning i en vene over 1 minut.
- Derefter gives der en uafbrudt infusion (drop) med en dosis på 18 mg/time over 3 timer.
- Derefter gives der yderligere en uafbrudt infusion (drop) med en dosis på 6 mg/time i op til 45 timer, eller indtil sammentrækningerne af livmoderen er stilnet af.

Behandlingen må højst vare i 48 timer.

Yderligere behandlinger med Atosiban SUN kan komme på tale, hvis sammentrækningerne af livmoderen opstår igen. Behandlingen med Atosiban SUN kan gentages op til tre gange mere.

Under behandling med Atosiban SUN vil dine sammentrækninger og dit ufødte barns puls sandsynligvis blive overvåget.

Det frarådes at foretage mere end tre genbehandlinger under en graviditet.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, som er set hos moderen, er generelt milde. Der kendes ingen bivirkninger for fosteret eller det nyfødte barn.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved brug af denne medicin:

##### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

- kvalme

##### **Almindelig (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10 brugere)**

- hovedpine
- svimmelhed
- hedeure
- opkastning
- hurtig hjerterytme
- lavt blodtryk, hvor et af symptomerne kan være svimmelhed
- en reaktion på det sted, infusionen (drop) blev givet
- højt blodsukker

##### **Ikke almindelig (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 brugere)**

- feber
- søvnløshed
- kløe
- udslæt

##### **Sjælden (kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 brugere)**

- når barnet er født, kan livmodernes evne til at trække sig sammen være nedsat. Dette kan give blødning
- allergiske reaktioner

Du kan opleve åndenød eller væskeansamling i lungerne (lungeødem), især hvis du er gravid med flere fostre (tvillinger, trillinger etc.) og/eller får andre lægemidler, der kan forsinke fødslen, såsom lægemidler mod forhøjet blodtryk.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, jordemoder eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 C - 8°C). Opløsninger til intravenøs anvendelse skal anvendes inden for 24

timer efter klargøringen.

Opbevares i den originale yderpakning, for at beskytte mod lys.

Brug ikke Atosiban SUN, hvis der er tegn på partikler eller misfarvning inden indgivelsen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Atosiban SUN indeholder**

- Aktivt stof: atosiban.
- Hvert hætteglas med Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder atosibanacetat svarende til 37,5 mg atosiban i 5 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, saltsyre 1M og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs opløsning uden partikler.

En æske indeholder et hætteglas indeholdende 5 ml opløsning.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Εεστι/Ελλάδα/Ηrvatska/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/Nīderlande/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  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z. o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

## VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONALET

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:  
(Se også punkt 3)

### Instruktioner for brug

Inden Atosiban SUN anvendes, skal opløsningen undersøges visuelt for at sikre, at den er klar og fri for partikler.

Atosiban SUN gives intravenøst i tre successive stadier:

- Den indledende intravenøse injektion på 6,75 mg i 0,9 ml injiceres langsomt i en vene over 1 minut.
- En uafbrudt infusion på 24 ml/time gives i 3 timer.
- En uafbrudt infusion på 8 ml/time gives i op til 45 timer, eller indtil livmoderens sammentrækninger er aftaget.

Behandlingen må højst vare 48 timer i alt. Yderligere behandlingscykler med Atosiban SUN kan bruges, hvis sammentrækningerne af livmoderen opstår igen. Det frarådes at foretage mere end tre genbehandlinger under en graviditet.

### Klargøring af den intravenøse infusion

Den intravenøse infusion klargøres ved at fortynde Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), Ringers laktatopløsning eller 5 % vægt/volumen glukoseopløsning. Dette gøres ved at udtage 10 ml opløsning fra en 100 ml infusionspose og erstatte med 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning fra to 5 ml hætteglas for at opnå en koncentration på 75 mg atosiban i 100 ml. Såfremt der anvendes en infusionspose med et andet volumen skal en forholdsmæssig beregning udføres med henblik på klargøring af denne.

Atosiban SUN må ikke blandes med andre lægemidler i infusionsposen.