

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 0,9 ml oppløsning inneholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).  
Klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Atosiban er indisert for å utsette truende prematur fødsel hos gravide voksne kvinner med:

- regelmessige uteruskontraksjoner med minst 30 sekunders varighet og en hyppighet på  $\geq 4$  per 30 minutter,
- cervikal dilatasjon på 1 til 3 cm (0-3 hos nullipara) og en utflating på  $\geq 50\%$ ,
- en gestasjonsalder fra 24 til 33 fullgatte uker,
- en normal føtal hjerterefrekvens.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling med atosiban bør initieres og vedlikeholdes av en lege som har erfaring med behandling av truende prematur fødsel.

Atosiban er administrert intravenøst i tre etterfølgende stadier: en innledende bolusdose (6,75 mg) med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, som umiddelbart etterfølges av en kontinuerlig høydoseinfusjon (belastningsinfusjon à 300 mikrogram/min) med atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, over tre timer, etterfulgt av en lavere dose atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, (påfølgende infusjon à 100 mikrogram/min) i opp til 45 timer. Behandlingsvarigheten bør ikke overstige 48 timer. Den totale dosen som gis i løpet av fullt behandlingsforløp med atosiban, bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den innledende bolusinjeksjonen skal påbegynnes så raskt som mulig etter at diagnosen truende prematur fødsel er stilt. Etter at bolusdosen er injisert fortsetter man med infusjon (se preparatomtale for Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske). Dersom uteruskontraksjonene vedvarer under behandlingen med atosiban bør alternativ behandling vurderes.

Tabellen under viser dosering for bolusinjeksjon og etterfølgende infusjoner.

Trinn	Behandlingsregime	Infusjonshastighet	Atosibandose
1	0,9 ml intravenøs bolus-injeksjon over 1 minutt	Ikke relevant	6,75 mg
2	Intravenøs belastningsinfusjon over 3 timer	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Påfølgende intravenøs infusjon opptil 45 timer	8 ml/time (100 µg/min)	Opp til 270 mg

### Gjentatt behandling

Dersom gjentatt behandling med atosiban er nødvendig, bør den innledes med en bolusinjeksjon av atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, etterfulgt av infusjon med atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av atosiban hos gravide kvinner under 18 år er ikke fastlagt. Det finnes ikke tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

#### Intravenøs bruk

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Atosiban skal ikke brukes ved følgende tilstander:

- Før 24 eller etter 33 fullgatte svangerskapsuker
- Prematur membranruptur > 30 svangerskapsuker
- Unormal føtal hjerterefreknvns
- Ante partum-bløninger fra uterus, som krever øyeblikkelig forløsning
- Eklampsi og alvorlig preeklampsi, som krever forløsning
- Intrauterin fosterdø
- Mistanke om intrauterin infeksjon
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Andre tilstander hos mor eller foster hvor fortsettelse av graviditet er risikofylt
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Når atosiban brukes til pasienter hvor prematur membranruptur ikke kan utelukkes, bør fordelene ved å forsinke forløsningen veies mot potensiell risiko for korioamnionitt.

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever

dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger kun begrenset klinisk erfaring ved bruk av atosiban ved flerlingesvangerskap eller mellom 24. og 27. svangerskapsuke, på grunn av lite antall behandlede pasienter. Fordelen av atosiban i disse undergrupper er derfor uviss.

Det er mulig å gjenta behandlingen med atosiban, men klinisk erfaring med flere gjentatte behandlinger (opptil tre ekstra behandlinger) er begrenset (se pkt. 4.2). Ved intrauterin vekstretardasjon avhenger beslutningen om å fortsette eller gjeninnlede atosiban-administreringen av en vurdering av fosterets modenhet.

Monitorering av uteruskontraksjoner og føtal hjertefrekvens bør overveies under administrering av atosiban og ved vedvarende uteruskontraksjoner. Ettersom atosiban er en oksytocinantagonist kan forbindelsen teoretisk bidra til uterusrelaksering og post partum-blødninger. Blodtapet bør derfor overvåkes etter forløsning. Det er imidlertid ikke observert utilstrekkelig uterusammentrekning post partum under kliniske studier.

Flerlingesvangerskap og legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere og betamimetika er assosiert med økt risiko for lungeødem. Av den grunn bør atosiban brukes med forsiktighet ved flerlingesvangerskap og/eller ved samtidig bruk av andre legemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Da *in vitro*-studier har vist at atosiban verken er substrat for cytokrom P450-systemet eller hemmer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymene, er det lite sannsynlig at atosiban deltar i cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

Det har blitt gjennomført interaksjonsstudier med betametason og labetalol hos friske, frivillige kvinner. Det ble ikke funnet klinisk relevante interaksjoner mellom atosiban og betametason eller labetalol.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Atosiban bør kun brukes når truende prematur fødsel er blitt diagnostisert mellom 24 og 33 fullgåtte svangerskapsuker.

##### Amming

Da frisettingen av oksytocin under amming kan forsterke uteruskontraksjoner og motvirke effekten av tokolysen, bør kvinner som under graviditeten allerede ammer et tidligere barn, avbryte ammingen under behandling med atosiban.

Det er ikke observert innvirkning på amming under kliniske studier med atosiban. Det er vist at små mengder atosiban passerer fra plasma til brystmelk hos ammende kvinner.

##### Fertilitet

Embryoføtal toksisitetstudier har ikke vist toksisk effekt av atosiban. Det har ikke vært utført studier med henblikk på fertilitet og tidlig embryoutvikling (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med atosiban ble mulige bivirkninger beskrevet for moren ved bruk av atosiban. I alt 48% av pasientene som ble behandlet med atosiban, opplevde bivirkninger i løpet av de kliniske studiene. De observerte bivirkningene var generelt milde. Den vanligste rapporterte bivirkningen hos moren er kvalme (14%).

Kliniske studier viste ingen spesifikke bivirkninger av atosiban for den nyfødte. Bivirkningene hos spedbarna var i området for normal variasjon og var sammenlignbare med forekomstene i både placebo- og betamimetikagruppene.

### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene oppført nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1000$ ). Innen hver frekvensgruppe listes bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser			Insomni	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			Pruritis, utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Uterine blødninger, uterin atoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet	Feber	

### Erfaring fra etter markedsføring

Respirasjonshendelser som dyspné og lungeødem, spesielt i forbindelse med samtidig administrering av andre legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere eller betamimetika, og/eller hos kvinner med flerlingesvangerskap, er rapportert etter markedsføring.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er rapportert få tilfeller av overdosering med atosiban. De oppsto uten spesifikke tegn eller symptomer. Det er ingen kjent spesifikk behandling i tilfeller av en overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, ATC-kode: G02C X01.

Atosiban SUN inneholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oksytocin), som er en kompetitiv antagonist til humant oksytocin på reseptornivå. I forsøk på rotter og marsvin ble det vist at atosiban bindes til oksytocinreseptorer, hvilket nedsetter kontraksjonshyppigheten og uterusmuskulaturens tonus og resulterer i hemming av uteruskontraksjoner. Det ble dessuten vist at atosiban bindes til vasopressinreseptorer, slik at effekten av vasopressin hemmes. Atosiban viste ingen kardiovaskulære virkninger hos dyr.

Ved truende prematur fødsel hos mennesker hemmer atosiban uteruskontraksjoner og induserer en inaktiv uterus ved anbefalt dose. Relaksering av uterus inntreffer hurtig etter injeksjon av atosiban, og uteruskontraksjonene reduseres signifikant innen 10 minutter, slik at en stabil inaktiv uterus ( $\leq 4$  kontraksjoner/time) oppnås i 12 timer.

Kliniske fase III-studier (CAP-001-studier) omfatter data fra 742 kvinner som fikk stilt diagnosen truende prematur fødsel ved 23.-33. svangerskapsuke, og ble randomisert til å motta enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningene) eller  $\beta$ -agonist (doseditret).

Primært endepunkt: Primær effektparameter var andel kvinner som forble uforløste uten behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. Data viste at henholdsvis 59,6% (n=201) og 47,7% (n=163) av atosiban- og  $\beta$ -agonistbehandlede kvinner (p=0,0004) var uforløste og ikke hadde behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. De fleste tilfellene av terapivikt i CAP-001-studiene var grunnet dårlig toleranse. Terapivikt forårsaket av utilstrekkelig effekt var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2%) enn hos  $\beta$ -agonistbehandlede kvinner (n=20, 5,8%).

I CAP-001-studiene var sannsynligheten for å forbli uforløst og ikke ha behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart den samme for atosiban- som for betamimetikabehandlede kvinner i 24.-28. svangerskapsuke. Dette resultatet er imidlertid basert på et meget lite prøvegrunnlag (n=129 pasienter).

Sekundære endepunkt: Sekundære effektparametre omfattet andel kvinner som forble uforløste innen 48 timer fra behandlingsstart. Det var ingen forskjell mellom atosiban- og betamimetikagruppen med hensyn til denne parameteren.

Gjennomsnittlig (SD) antall svangerskapsuker ved forløsningen var det samme i de to gruppene: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uker for henholdsvis atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,37). Hospitalisering på neonatal intensivavdeling var den samme for de to behandlingsgruppene (ca. 30%). Det var også varigheten av oppholdet og ventilasjonsbehandlingen. Gjennomsnittlig (SD) fødselsvekt var 2491 (813) gram i atosibangruppen og 2461 (831) gram i  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,58).

Det var ingen umiddelbar forskjell mellom atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen med hensyn til utfall for mor og foster, men de kliniske studiene hadde ikke statistisk tyngde nok til å utelukke en mulig forskjell.

Av de 361 kvinnene som mottok atosibanbehandling i løpet av fase III-studiene, mottok 73 minst én gjentatt behandling, åtte mottok minst to gjentatte behandlinger og to mottok tre gjentatte behandlinger (se pkt. 4.4).

Da sikkerhet og effekt av atosiban hos kvinner med gestasjonsalder under 24 fullgåtte uker ikke er dokumentert i kontrollerte randomiserte studier, anbefales det ikke at denne pasientgruppen behandles med atosiban (se pkt. 4.3).

I en placebokontrollert studie døde fem av 295 (1,7%) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15 av 288 (5,2%) i atosibangruppen, hvorav to ved henholdsvis fem og åtte måneders alder. Elleve av de 15 dødsfallene i atosibangruppen forekom i graviditeter med gestasjonsalder på 20 til 24 uker, men pasientfordelingen i denne subgruppen var ujevn (19 kvinner på atosiban og fire på placebo). For kvinner med gestasjonsalder over 24 uker var det ingen forskjell i mortalitetsraten (1,7% i placebogruppen og 1,5% i atosibangruppen).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Hos friske, ikke-gravide personer som mottok atosibaninfusjoner (10-300 mikrogram/min over 12 timer) økte ”steady state” plasmakonsentrasjonen proporsjonalt med dosen.

Clearance, distribusjonsvolum og halveringstid ble funnet å være uavhengig av dosen.

### Absorpsjon

Hos kvinner i truende prematur fødsel som mottok atosiban som infusjon (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), ble ”steady state” plasmakonsentrasjon oppnådd innen én time etter innledningen av infusjonen (middelverdi  $442 \pm 73$  ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Etter avsluttet infusjon falt plasmakonsentrasjonen hurtig, med innledende ( $t_a$ ) og terminal ( $t_b$ ) halveringstid på henholdsvis  $0,21 \pm 0,01$  og  $1,7 \pm 0,3$  timer. Mittelverdi for clearance var  $41,8 \pm 8,2$  liter/time.

### Distribusjon

Mittelverdi for distribusjonsvolumet var  $18,3 \pm 6,8$  liter.

Plasmaproteinbindingen av atosiban hos gravide kvinner er 46-48%. Det er ikke kjent om det foreligger betydelig forskjell mellom frie fraksjoner hos mor og foster. Atosiban fordeles ikke til røde blodceller.

Atosiban passerer placenta. Etter en infusjon på 300 mikrogram/min hos friske, gravide kvinner ved fullgått svangerskap, var føtal/maternal-konsentrasjonsforhold av atosiban 0,12.

### Biotransformasjon

To metabolitter ble identifisert i plasma og urin hos forsøkspersoner. Forholdene mellom konsentrasjonen av 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>]-oksytocin) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis andre time og infusjonens avslutning. Det er ukjent om M1 akkumuleres i vev.

### Eliminasjon

Atosiban finnes kun i små mengder i urin. Urinkonsentrasjonen er ca. 50 ganger lavere enn konsentrasjonen av M1. Mengden av atosiban som utskilles i fæces er ukjent. Hovedmetabolitten M1

er omtrent ti ganger mindre potent enn atosiban med hensyn på å hemme oksytocininduserte uteruskontraksjoner *in vitro*. Metabolitten M1 utskilles i melk (se pkt. 4.6).

#### Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er lite sannsynlig at atosiban hemmer hepatiske cytokrom P450-isoformer hos menneske (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke observert systemiske, toksiske effekter, verken i løpet av to ukers intravenøse toksisitetstudier (på rotter og hunder) med doser ca. 10 ganger høyere enn den terapeutiske dosen for menneske, eller i løpet av tre måneders toksisitetstudier på rotter og hunder (opp til 20 mg/kg/dag s.c.). Den høyeste subkutane atosibandosen som ikke fremkalte noen bivirkninger, var omtrent to ganger høyere enn terapeutisk dose for menneske.

Det har ikke vært utført studier med henblikk på fertilitet og tidlig embryoutvikling. Reproduksjonstoksikologiske studier med dosering fra implantasjon fram til siste del av svangerskapet, viste ingen effekter på mor eller foster. Rottefostre ble utsatt for en eksponering som var omtrent fire ganger høyere enn hva menneskefostre mottar under intravenøs infusjon til kvinner. Dyrestudier har vist hemming av laktasjonen som forventet, ut fra oksytocinets hemmende virkning.

Atosiban var verken onkogen eller mutagen i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mannitol  
Saltsyre 1M  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Injeksjonsvæsken skal anvendes umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.



Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ett hetteglass med injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 0,9 ml oppløsning, svarende til 6,75 mg atosiban. Fargeløst, rørformet hetteglass (type I) med bromobutyl flenset grå gummipropp og forseglet med en fiolett farget «flip-off» aluminiumforsegling.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Istandgjøring av den innledende intravenøse injeksjonen:

Trekk opp 0,9 ml av det 0,9 ml-merkede hetteglasset med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, og injiser væsken langsomt som en intravenøs bolusdose over ett minutt under kvalifisert medisinsk tilsyn på en fødeavdeling. Atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, skal brukes umiddelbart.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/852/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 31 juli 2013

Dato for siste fornyelse: 28 mai 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 37,5 mg atosiban (som acetat).

Hver ml oppløsning inneholder 7,5 mg atosiban.

Etter fortykning er konsentrasjonen av atosiban 0,75 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Atosiban er indisert for å utsette truende prematur fødsel hos gravide voksne kvinner med:

- regelmessige uteruskontraksjoner med minst 30 sekunders varighet og en hyppighet på  $\geq 4$  per 30 minutter,
- cervikal dilatasjon på 1 til 3 cm (0-3 hos nullipara) og en utflating på  $\geq 50\%$ ,
- en gestasjonsalder fra 24 til 33 fullgatte uker,
- en normal føtal hjerterefrekvens.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling med atosiban bør initieres og vedlikeholdes av en lege som har erfaring med behandling av truende prematur fødsel.

Atosiban er administrert intravenøst i tre etterfølgende stadier: en innledende bolusdose (6,75 mg) med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, som umiddelbart etterfølges av en kontinuerlig høydoseinfusjon (belastningsinfusjon à 300 mikrogram/min) med atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, over tre timer, etterfulgt av en lavere dose atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, (påfølgende infusjon à 100 mikrogram/min) i opp til 45 timer. Behandlingsvarigheten bør ikke overstige 48 timer. Den totale dosen som gis i løpet av fullt behandlingsforløp med atosiban, bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med innledende bolusinjeksjon av atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, (se preparatomtale), skal påbegynnes så raskt som mulig etter at diagnosen truende prematur fødsel er stilt. Etter at bolusdosen er injisert fortsetter man med infusjon. Dersom uteruskontraksjonene vedvarer under behandlingen med atosiban bør alternativ behandling vurderes.

Tabellen under viser dosering for bolusinjeksjon og etterfølgende infusjoner.

Trinn	Behandlingsregime	Infusjonshastighet	Atosibandose
1	0,9 ml intravenøs bolusinjeksjon over 1 minutt	Ikke relevant	6,75 mg
2	Intravenøs belastningsinfusjon over 3 timer	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Påfølgende intravenøs infusjon opptil 45 timer påfølgende	8 ml/time (100 µg/min)	Opp til 270 mg

#### Gjentatt behandling

Dersom gjentatt behandling med atosiban er nødvendig, bør den innledes med en bolusinjeksjon av atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, etterfulgt av infusjon med atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av atosiban hos gravide kvinner under 18 år er ikke fastlagt. Det finnes ikke tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

##### Intravenøs bruk

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Atosiban skal ikke brukes ved følgende tilstander:

- Før 24 eller etter 33 fullgatte svangerskapsuker
- Prematur membranruptur > 30 svangerskapsuker
- Unormal føtal hjerterefreknens
- Ante partum-bløninger fra uterus, som krever øyeblikkelig forløsning
- Eklampsi og alvorlig preeklampsi, som krever forløsning
- Intrauterin fosterdø
- Mistanke om intrauterin infeksjon
- *Placenta praevia*
- *Abruptio placentae*
- Andre tilstander hos mor eller foster hvor fortsettelse av graviditet er risikofylt
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Når atosiban brukes til pasienter hvor prematur membranruptur ikke kan utelukkes, bør fordelene ved å forsinke forløsningen veies mot potensiell risiko for korioamnionitt.

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever

dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger kun begrenset klinisk erfaring ved bruk av atosiban ved flerlingesvangerskap eller mellom 24. og 27. svangerskapsuke, på grunn av lite antall behandlede pasienter. Fordelen av atosiban i disse undergrupper er derfor uviss.

Det er mulig å gjenta behandlingen med atosiban, men klinisk erfaring med flere gjentatte behandlinger (opptil tre ekstra behandlinger) er begrenset (se pkt. 4.2). Ved intrauterin vekstretardasjon avhenger beslutningen om å fortsette eller gjeninnlede atosiban-administreringen av en vurdering av fosterets modenhet.

Monitorering av uteruskontraksjoner og føtal hjertefrekvens bør overveies under administrering av atosiban og ved vedvarende uteruskontraksjoner. Ettersom atosiban er en oksytocinantagonist kan forbindelsen teoretisk bidra til uterusrelaksering og post partum-blødninger. Blodtapet bør derfor overvåkes etter forløsning. Det er imidlertid ikke observert utilstrekkelig uterusammentrekning post partum under kliniske studier.

Flerlingesvangerskap og legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere og betamimetika er assosiert med økt risiko for lungeødem. Av den grunn bør atosiban brukes med forsiktighet ved flerlingesvangerskap og/eller ved samtidig bruk av andre legemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Da *in vitro*-studier har vist at atosiban verken er substrat for cytokrom P450-systemet eller hemmer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymene, er det lite sannsynlig at atosiban deltar i cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

Det har blitt gjennomført interaksjonsstudier med betametason og labetalol hos friske, frivillige kvinner. Det ble ikke funnet klinisk relevante interaksjoner mellom atosiban og betametason eller labetalol.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Atosiban bør kun brukes når truende prematur fødsel er blitt diagnostisert mellom 24 og 33 fullgåtte svangerskapsuker.

##### Amming

Da frisettingen av oksytocin under amming kan forsterke uteruskontraksjoner og motvirke effekten av tokolysen, bør kvinner som under graviditeten allerede ammer et tidligere barn, avbryte ammingen under behandling med atosiban.

Det er ikke observert innvirkning på amming under kliniske studier med atosiban. Det er vist at små mengder atosiban passerer fra plasma til brystmelk hos ammende kvinner.

##### Fertilitet

Embryoføtal toksisitetstudier har ikke vist toksisk effekt av atosiban. Det har ikke vært utført studier med henblikk på fertilitet og tidlig embryoutvikling (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med atosiban ble mulige bivirkninger beskrevet for moren ved bruk av atosiban. I alt 48% av pasientene som ble behandlet med atosiban, opplevde bivirkninger i løpet av de kliniske studiene. De observerte bivirkningene var generelt milde. Den vanligste rapporterte bivirkningen hos moren er kvalme (14%).

Kliniske studier viste ingen spesifikke bivirkninger av atosiban for den nyfødte. Bivirkningene hos spedbarna var i området for normal variasjon og var sammenlignbare med forekomstene i både placebo- og betamimetikagruppene.

### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkningene oppført nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1000$ ). Innen hver frekvensgruppe listes bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser			Insomni	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			Pruritis, utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Uterine blødninger, uterin atoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet	Feber	

### Erfaring fra etter markedsføring

Respirasjonshendelser som dyspné og lungeødem, spesielt i forbindelse med samtidig administrering av andre legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere eller betamimetika, og/eller hos kvinner med flerlingesvangenskap, er rapportert etter markedsføring.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er rapportert få tilfeller av overdosering med atosiban. De oppsto uten spesifikke tegn eller symptomer. Det er ingen kjent spesifikk behandling i tilfeller av en overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, ATC-kode: G02CX01.

Atosiban SUN inneholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oksytocin), som er en kompetitiv antagonist til humant oksytocin på reseptornivå. I forsøk på rotter og marsvin ble det vist at atosiban bindes til oksytocinreseptorer, hvilket nedsetter kontraksjonshyppigheten og uterus muskulaturens tonus og resulterer i hemming av uteruskontraksjoner. Det ble dessuten vist at atosiban bindes til vasopressinreseptorer, slik at effekten av vasopressin hemmes. Atosiban viste ingen kardiovaskulære virkninger hos dyr.

Ved truende prematur føsel hos mennesker hemmer atosiban uteruskontraksjoner og induserer en inaktiv uterus ved anbefalt dose. Relaksering av uterus inntreffer hurtig etter injeksjon av atosiban, og uteruskontraksjonene reduseres signifikant innen 10 minutter, slik at en stabil inaktiv uterus ( $\leq 4$  kontraksjoner/time) oppnås i 12 timer.

Kliniske fase III-studier (CAP-001-studier) omfatter data fra 742 kvinner som fikk stilt diagnosen truende prematur fødsel ved 23.-33. svangerskapsuke, og ble randomisert til å motta enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningene) eller  $\beta$ -agonist (dosetitrert).

Primært endepunkt: Primær effektparameter var andel kvinner som forble uforløste uten behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. Data viste at henholdsvis 59,6% (n=201) og 47,7% (n=163) av atosiban- og  $\beta$ -agonistbehandlede kvinner (p=0,0004) var uforløste og ikke hadde behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. De fleste tilfellene av terapivikt i CAP-001-studiene var grunnet dårlig toleranse. Terapivikt forårsaket av utilstrekkelig effekt var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2%) enn hos  $\beta$ -agonistbehandlede kvinner (n=20, 5,8%).

I CAP-001-studiene var sannsynligheten for å forbli uforløst og ikke ha behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart den samme for atosiban- som for betamimetikabehandlede kvinner i 24.-28. svangerskapsuke. Dette resultatet er imidlertid basert på et meget lite prøvegrunnlag (n=129 pasienter).

Sekundære endepunkt: Sekundære effektparametre omfattet andel kvinner som forble uforløste innen 48 timer fra behandlingsstart. Det var ingen forskjell mellom atosiban- og betamimetikagruppen med hensyn til denne parameteren.

Gjennomsnittlig (SD) antall svangerskapsuker ved forløsningen var det samme i de to gruppene: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uker for henholdsvis atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,37). Hospitalisering på neonatal intensivavdeling var den samme for de to behandlingsgruppene (ca. 30%). Det var også varigheten av oppholdet og ventilasjonsbehandlingen. Gjennomsnittlig (SD) fødselsvekt var 2491 (813) gram i atosibangruppen og 2461 (831) gram i  $\beta$ -agonistgruppen (p=0,58).

Det var ingen umiddelbar forskjell mellom atosiban- og  $\beta$ -agonistgruppen med hensyn til utfall for mor og foster, men de kliniske studiene hadde ikke statistisk tyngde nok til å utelukke en mulig forskjell.

Av de 361 kvinnene som mottok atosibanbehandling i løpet av fase III-studiene, mottok 73 minst én gjentatt behandling, åtte mottok minst to gjentatte behandlinger og to mottok tre gjentatte behandlinger (se pkt. 4.4).

Da sikkerhet og effekt av atosiban hos kvinner med gestasjonsalder under 24 fullgatte uker ikke er dokumentert i kontrollerte randomiserte studier, anbefales det ikke at denne pasientgruppen behandles med atosiban (se pkt. 4.3).

I en placebokontrollert studie døde fem av 295 (1,7%) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15 av 288 (5,2%) i atosibangruppen, hvorav to ved henholdsvis fem og åtte måneders alder. Elleve av de 15 dødsfallene i atosibangruppen forekom i graviditeter med gestasjonsalder på 20 til 24 uker, men pasientfordelingen i denne subgruppen var ujevn (19 kvinner på atosiban og fire på placebo). For kvinner med gestasjonsalder over 24 uker var det ingen forskjell i mortalitetsraten (1,7% i placebogruppen og 1,5% i atosibangruppen).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Hos friske, ikke-gravide personer som mottok atosibaninfusjoner (10-300 mikrogram/min over 12 timer) økte ”steady state” plasmakonsentrasjonen proporsjonalt med dosen.

Clearance, distribusjonsvolum og halveringstid ble funnet å være uavhengig av dosen.

### Absorpsjon

Hos kvinner i truende prematur fødsel som mottok atosiban som infusjon (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), ble ”steady state” plasmakonsentrasjon oppnådd innen én time etter innledningen av infusjonen (middelverdi  $442 \pm 73$  ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Etter avsluttet infusjon falt plasmakonsentrasjonen hurtig, med innledende ( $t_a$ ) og terminal ( $t_b$ ) halveringstid på henholdsvis  $0,21 \pm 0,01$  og  $1,7 \pm 0,3$  timer. Middelerdi for clearance var  $41,8 \pm 8,2$  liter/time.

### Distribusjon

Middelverdi for distribusjonsvolumet var  $18,3 \pm 6,8$  liter.

Plasmaproteinbindingen av atosiban hos gravide kvinner er 46-48%. Det er ikke kjent om det foreligger betydelig forskjell mellom frie fraksjoner hos mor og foster. Atosiban fordeles ikke til røde blodceller.

Atosiban passerer placenta. Etter en infusjon på 300 mikrogram/min hos friske, gravide kvinner ved fullgått svangerskap, var føtal/maternal-konsentrasjonsforhold av atosiban 0,12.

### Biotransformasjon

To metabolitter ble identifisert i plasma og urin hos forsøkspersoner. Forholdene mellom konsentrasjonen av 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>]-oksytocin) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis andre time og infusjonens avslutning. Det er ukjent om M1 akkumuleres i vev.

### Eliminasjon

Atosiban finnes kun i små mengder i urin. Urinkonsentrasjonen er ca. 50 ganger lavere enn konsentrasjonen av M1. Mengden av atosiban som utskilles i fæces er ukjent. Hovedmetabolitten M1

er omtrent ti ganger mindre potent enn atosiban med hensyn på å hemme oksytocininduserte uteruskontraksjoner *in vitro*. Metabolitten M1 utskilles i melk (se pkt. 4.6).

#### Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er lite sannsynlig at atosiban hemmer hepatiske cytokrom P450-isoformer hos menneske (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke observert systemiske, toksiske effekter, verken i løpet av to ukers intravenøse toksisitetstudier (på rotter og hunder) med doser ca. 10 ganger høyere enn den terapeutiske dosen for menneske, eller i løpet av tre måneders toksisitetstudier på rotter og hunder (opp til 20 mg/kg/dag s.c.). Den høyeste subkutane atosibandosen som ikke fremkalte noen bivirkninger, var omtrent to ganger høyere enn terapeutisk dose for menneske.

Det har ikke vært utført studier med henblikk på fertilitet og tidlig embryoutvikling. Reproduksjonstoksikologiske studier med dosering fra implantasjon fram til siste del av svangerskapet, viste ingen effekter på mor eller foster. Rottefostre ble utsatt for en eksponering som var omtrent fire ganger høyere enn hva menneskefostre mottar under intravenøs infusjon til kvinner. Dyrestudier har vist hemming av laktasjonen som forventet, ut fra oksytocinets hemmende virkning.

Atosiban var verken onkogen eller mutagen i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mannitol  
Saltsyre 1M  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de nevnt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Når hetteglasset er åpnet, skal fortynningen utføres umiddelbart.  
Fortynnet oppløsning for intravenøs bruk bør anvendes innen 24 timer etter tilberedning.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.



Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 5 ml oppløsning, svarende til 37,5 mg atosiban. Fargeløst, rørformet hetteglass (type I) med bromobutyl flenset grå gummipropp og forseglet med en fiolett «flip-off» aluminiumforsegling.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

### Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning:

For intravenøs infusjon, etter bolusdosen, skal atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, fortynnes med en av følgende oppløsninger:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-laktatoppløsning
- 5% w/v glukoseoppløsning

Trekk ut 10 ml av en 100 ml infusjonspose og kassér det. Erstatt den uttatte mengden med 10 ml atosiban 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, fra to 5 ml hetteglass for å få en konsentrasjon på 75 mg atosiban i 100 ml.

Rekonstituert legemiddel er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Belastningsinfusjonen gis ved å injisere 24 ml/time (dvs. 18 mg/time) av ovennevnte fremstilte oppløsning i løpet av en tre timers periode under kvalifisert medisinsk tilsyn på en fødeavdeling. Etter tre timer reduseres infusjonshastigheten til 8 ml/time.

Fremstill nye 100 ml poser på samme måte som beskrevet ovenfor, slik at infusjonen kan fortsette.

Dersom det brukes en infusjonspose med annet volum, må en omregning utføres.

For å oppnå korrekt dosering anbefales det å bruke en kontrollert infusjonsenhet for å tillate justering av flowhastigheten i dråper/min. En intravenøs dråpeteller kan gi passende infusjonshastigheter innenfor de anbefalte doseringer for atosiban.

Dersom det er behov for å gi andre legemidler intravenøst på samme tid, kan intravenøs kanyle deles eller annet intravenøst injeksjonssted benyttes. Dette gir mulighet for vedvarende uavhengig kontroll over infusjonshastigheten.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/852/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 31 juli 2013

Dato for siste fornyelse: 28 mai 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NEDERLAND

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
atosiban

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass à 0,9 ml oppløsning inneholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, saltsyre 1M, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til intravenøs bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bruk hvis krympepakning er manipulert.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Injeksjonsvæsken skal anvendes umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/852/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
atosiban  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

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

**6. ANNET**

EU/1/13/852/001

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
atosiban

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass oppløsning à 5 ml inneholder 37,5 mg atosiban (som acetat).  
Hver ml oppløsning inneholder 7,5 mg atosiban.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, saltsyre 1M, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass (7,5 mg/ml)

Gir 0,75 mg/ml når fortynnet som anbefalt.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bruk hvis krympepakning er manipulert.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Fortynnet oppløsning skal anvendes innen 24 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/852/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:

SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml sterilt konsentrat  
atosiban  
i.v. etter fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. ANNET**

EU/1/13/852/002

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning** atosiban

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, jordmor eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Atosiban SUN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Atosiban SUN
3. Hvordan du bruker Atosiban SUN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Atosiban SUN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Atosiban SUN er og hva det brukes mot**

Atosiban SUN inneholder atosiban. Atosiban SUN kan brukes til å utsette for tidlig fødsel av barnet ditt. Atosiban SUN brukes til gravide voksne kvinner som er i 24.-33. svangerskapsuke.

Atosiban SUN virker ved å gjøre sammentrekningene av livmoren (uterus) mindre kraftige. Samtidig gjør legemidlet at sammentrekningene ikke skjer like ofte. Atosiban SUN virker ved å blokkere effekten av et naturlig hormon i kroppen kalt oksytocin, som gjør at livmoren (uterus) trekker seg sammen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Atosiban SUN**

##### **Bruk ikke Atosiban SUN dersom:**

- du er allergisk ovenfor atosiban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er kommet kortere enn 24. svangerskapsuke.
- du er kommet lenger enn 33. svangerskapsuke.
- fostervannet har gått (for tidlig ruptur av fosterhinnen) og du er forbi 30. svangerskapsuke.
- det ufødte barnet (fosteret) har unormal hjerterytme.
- du blør fra skjeden og legen mener at barnet skal forløses umiddelbart.
- du har alvorlig svangerskapsforgiftning (preeklampsi) som krever øyeblikkelig forløsning. (alvorlig svangerskapsforgiftning innebærer veldig høyt blodtrykk, væskeansamling og/eller proteiner i urinen).
- du har fødselskramper (eklampsi) som ligner på alvorlig preeklampsi men du også har sterke krampetrekninger. Dette betyr at ditt ufødte barn krever øyeblikkelig forløsning.
- det ufødte barnet er dødt.
- du har eller kan ha en betennelse i livmoren.
- morkaken dekker fødselskanalen.
- morkaken holder på å løsne fra livmorveggen.

- du eller det ufødte barnet lider av noen annen tilstand som kan gjøre det farlig å fortsette svangerskapet.

Ikke bruk Atosiban SUN hvis noen av punktene over gjelder for deg. Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek – før du bruker Atosiban SUN – dersom du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek før du bruker Atosiban SUN dersom:

- fostervannet kan ha gått (for tidlig ruptur av fosterhinnen).
- du har nyre- eller leverproblemer.
- du er mellom 24. og 27. svangerskapsuke.
- du er gravid med mer enn ett barn.
- sammentrekningene av livmoren kommer tilbake; behandling med Atosiban SUN kan gjentas opp til tre ganger ekstra.
- fosteret er for lite i forhold til svangerskapets varighet.
- Livmorens evne til å trekke seg sammen kan være nedsatt, hvilket kan medføre blødninger.
- du er gravid med mer enn ett foster og/eller får legemidler som kan utsette fødsel, slik som legemidler brukt ved høyt blodtrykk; dette kan øke risikoen for lungeødem (ansamling av væske i lungene).

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek – før du bruker Atosiban SUN – dersom noen av punktene over gjelder for deg (eller du er usikker).

### **Barn og ungdom**

Atosiban SUN er ikke undersøkt hos gravide kvinner under 18 år.

### **Andre legemidler og Atosiban SUN**

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Dersom du er gravid og ammer et tidligere barn, bør du stoppe ammingen mens du bruker Atosiban SUN.

## **3. Hvordan du bruker Atosiban SUN**

Du vil få Atosiban SUN på sykehus av lege, jordmor eller sykepleier. De vil avgjøre hvor mye du trenger. De vil også passe på at oppløsningen er klar og uten partikler.

Atosiban SUN gis i en blodåre (intravenøst) i tre trinn:

- Den innledende injeksjonen å 6,75 mg i 0,9 ml vil injiseres sakte i blodåren over ett minutt.
- Deretter vil en kontinuerlig infusjon (drypp) å 18 mg per time gis over 3 timer.
- Deretter vil en kontinuerlig infusjon (drypp) å 6 mg per time gis i opp til 45 timer eller til livmorsammentrekningene har stoppet.

Behandlingen må høyst vare i 48 timer totalt.

Ytterligere behandling med Atosiban SUN kan gjennomføres dersom livmorsammentrekningene starter igjen. Behandling med Atosiban SUN kan gjentas opp til tre ganger ekstra.

Under behandling med Atosiban SUN kan livmorsammentrekningene samt det ufødte barnets hjerterytme overvåkes.

Det anbefales å ikke utføre mer enn totalt fire behandlinger under en graviditet.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger sett hos moren er stort sett milde. Det er ingen kjente bivirkninger for det ufødte eller nyfødte barnet.

Følgende bivirkninger kan inntreffe med dette legemidlet:

##### **Svært vanlige bivirkninger (rammer mer enn 1 av 10 brukere)**

- Kvalme.

##### **Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 brukere)**

- Hodepine.
- Svimmelhet.
- Hetetokter.
- Oppkast.
- Hjertebank.
- Lavt blodtrykk; tegn kan være svimmelhet eller ørhet.
- Reaksjoner på injeksjonsstedet.
- Høyt blodsukker.

##### **Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 brukere)**

- Feber (temperaturstigning).
- Søvnløshet (insomni).
- Kløe.
- Utslett.

##### **Sjeldne bivirkninger (rammer færre enn 1 av 1000 brukere)**

- Livmorens evne til å trekke seg sammen kan være nedsatt, hvilket kan medføre blødninger.
- Allergiske reaksjoner.

Det kan hende at du opplever kortpustethet eller lungeødem (ansamling av væske i lungene), spesielt hvis du er gravid med mer enn ett foster og/eller får legemidler som kan utsette fødsel, slik som legemidler brukt ved høyt blodtrykk.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Atosiban SUN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Injeksjonsvæsken skal anvendes umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Atosiban SUN**

- Virkestoff er atosiban.
- Hvert hetteglass med Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder atosibanacetat tilsvarende 6,75 mg atosiban i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, saltsyre 1M og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Atosiban SUN ser ut og innholdet i pakningen**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

En pakke inneholder ett hetteglass inneholdende 0.9 ml oppløsning.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**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/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**

Ranbaxy Pharmacie Generiques  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Ranbaxy Italia S.p.A.  
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**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUKSJONER FOR HELSEPERSONELL

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:  
Se også pkt. 3.

### **Brukerveiledning**

Før Atosiban SUN anvendes, skal oppløsningen inspiseres for å sikre at den er klar og uten partikler.

Atosiban SUN gis intravenøst i tre påfølgende trinn:

- Den innledende injeksjonen à 6,75 mg i 0,9 ml injiseres sakte i en vene over ett minutt.
- En kontinuerlig infusjon med en hastighet à 24 ml/time gis over 3 timer.
- En kontinuerlig infusjon med en hastighet à 8 ml/time gis i opp til 45 timer eller til livmorsammentrekningene har avtatt.

Behandlingen må høyst vare i 48 timer totalt. Ytterligere behandlingssykler med Atosiban SUN kan gjennomføres hvis livmorsammentrekningene starter igjen. Det anbefales å ikke utføre mer enn totalt fire behandlinger under en graviditet.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning atosiban

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, jordmor eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Atosiban SUN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Atosiban SUN
3. Hvordan du bruker Atosiban SUN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Atosiban SUN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Atosiban SUN er og hva det brukes mot**

Atosiban SUN inneholder atosiban. Atosiban SUN kan brukes til å utsette for tidlig fødsel av barnet ditt. Atosiban SUN brukes til gravide voksne kvinner som er i 24.-33. svangerskapsuke.

Atosiban SUN virker ved å gjøre sammentrekningene av livmoren (uterus) mindre kraftige. Samtidig gjør legemidlet at sammentrekningene ikke skjer like ofte. Atosiban SUN virker ved å blokkere effekten av et naturlige hormon i kroppen kalt oksytocin, som gjør at livmoren (uterus) trekker seg sammen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Atosiban SUN**

##### **Bruk ikke Atosiban SUN dersom:**

- du er allergisk ovenfor atosiban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er kommet kortere enn 24. svangerskapsuke.
- du er kommet lenger enn 33. svangerskapsuke.
- fostervannet har gått (for tidlig ruptur av fosterhinnen) og du er forbi 30. svangerskapsuke.
- det ufødte barnet (fosteret) har unormal hjerterytme.
- du blør fra skjeden og legen mener at barnet skal forløses umiddelbart.
- du har alvorlig svangerskapsforgiftning (preeklampsi) som krever øyeblikkelig forløsning. (alvorlig svangerskapsforgiftning innebærer veldig høyt blodtrykk, væskeansamling og/eller proteiner i urinen).
- du har fødselskramper (eklampsi) som ligner på alvorlig preeklampsi men du også har sterke krampetrekninger. Dette betyr at ditt ufødte barn krever øyeblikkelig forløsning.
- det ufødte barnet er dødt.
- du har eller kan ha en betennelse i livmoren.
- morkaken dekker fødselskanalen.
- morkaken holder på å løsne fra livmorveggen.

- du eller det ufødte barnet lider av noen annen tilstand som kan gjøre det farlig å fortsette svangerskapet.

Ikke bruk Atosiban SUN hvis noen av punktene over gjelder for deg. Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek – før du bruker Atosiban SUN – dersom du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek før du bruker Atosiban SUN dersom:

- fostervannet kan ha gått (for tidlig ruptur av fosterhinnen).
- du har nyre- eller leverproblemer.
- du er mellom 24. og 27. svangerskapsuke.
- du er gravid med mer enn ett barn.
- sammentrekningene av livmoren kommer tilbake; behandling med Atosiban SUN kan gjentas opp til tre ganger ekstra.
- fosteret er for lite i forhold til svangerskapets varighet.
- Livmorens evne til å trekke seg sammen kan være nedsatt, hvilket kan medføre blødninger.
- du er gravid med mer enn ett foster og/eller får legemidler som kan utsette fødsel, slik som legemidler brukt ved høyt blodtrykk; dette kan øke risikoen for lungeødem (ansamling av væske i lungene).

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek – før du bruker Atosiban SUN – dersom noen av punktene over gjelder for deg (eller du er usikker).

### **Barn og ungdom**

Atosiban SUN er ikke undersøkt hos gravide kvinner under 18 år.

### **Andre legemidler og Atosiban SUN**

Rådfør deg med lege, jordmor eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Dersom du er gravid og ammer et tidligere barn, bør du stoppe ammingen mens du bruker Atosiban SUN.

## **3. Hvordan du bruker Atosiban SUN**

Du vil få Atosiban SUN på sykehus av lege, jordmor eller sykepleier. De vil avgjøre hvor mye du trenger. De vil også passe på at oppløsningen er klar og uten partikler.

Atosiban SUN gis i en blodåre (intravenøst) i tre trinn:

- Den innledende injeksjonen à 6,75 mg i 0,9 ml vil injiseres sakte i blodåren over ett minutt.
- Deretter vil en kontinuerlig infusjon (drypp) à 18 mg per time gis over 3 timer.
- Deretter vil en kontinuerlig infusjon (drypp) à 6 mg per time gis i opp til 45 timer eller til livmorsammentrekningene har stoppet.

Behandlingen må høyst vare i 48 timer totalt.

Ytterligere behandling med Atosiban SUN kan gjennomføres dersom livmorsammentrekningene starter igjen. Behandling med Atosiban SUN kan gjentas opp til tre ganger ekstra.

Under behandling med Atosiban SUN kan livmorsammentrekningene samt det ufødte barnets hjerterytme overvåkes.

Det anbefales å ikke utføre mer enn totalt fire behandlinger under en graviditet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger sett hos moren er stort sett milde. Det er ingen kjente bivirkninger for det ufødte eller nyfødte barnet.

Følgende bivirkninger kan inntreffe med dette legemidlet:

##### **Svært vanlige bivirkninger (rammer mer enn 1 av 10 brukere)**

- Kvalme.

##### **Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 brukere)**

- Hodepine.
- Svimmelhet.
- Hetetokter.
- Oppkast.
- Hjertebank.
- Lavt blodtrykk; tegn kan være svimmelhet eller ørhet.
- Reaksjoner på injeksjonsstedet.
- Høyt blodsukker.

##### **Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 brukere)**

- Feber (temperaturstigning).
- Søvnløshet (insomni).
- Kløe.
- Utslett.

##### **Sjeldne bivirkninger (rammer færre enn 1 av 1000 brukere)**

- Livmorens evne til å trekke seg sammen kan være nedsatt, hvilket kan medføre blødninger.
- Allergiske reaksjoner.

Det kan hende at du opplever kortpustethet eller lungeødem (ansamling av væske i lungene), spesielt hvis du er gravid med mer enn ett foster og/eller får legemidler som kan utsette fødsel, slik som legemidler brukt ved høyt blodtrykk.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Atosiban SUN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Fortynnet oppløsning til intravenøs bruk skal anvendes innen 24 timer etter tilberedning.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Atosiban SUN**

- Virkestoff er atosiban.
- Hvert hetteglass med Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder atosibanacetat tilsvarende 37,5 mg atosiban i 5 ml.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, saltsyre 1M og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Atosiban SUN ser ut og innholdet i pakningen**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Én pakke inneholder ett hetteglass inneholdende 5 ml oppløsning.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Εesti/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/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/  
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/  
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

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

### **España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona



España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Ranbaxy Pharmacie Generiques  
11-15, Quai de Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 1 41 44 44 50

**Italia**

Ranbaxy Italia S.p.A.  
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**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUKSJONER FOR HELSEPERSONELL

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:  
Se også pkt. 3.

### **Brukerveiledning**

Før Atosiban SUN anvendes, skal oppløsningen inspiseres for å sikre at den er klar og uten partikler.

Atosiban SUN gis intravenøst i tre påfølgende trinn:

- Den innledende injeksjonen à 6,75 mg i 0,9 ml injiseres sakte i en vene over ett minutt.
- En kontinuerlig infusjon med en hastighet à 24 ml/time gis over 3 timer.
- En kontinuerlig infusjon med en hastighet à 8 ml/time gis i opp til 45 timer eller til livmorsammentrekningene har avtatt.

Behandlingen må høyst vare i 48 timer totalt. Ytterligere behandlingssykler med Atosiban SUN kan gjennomføres hvis livmorsammentrekningene starter igjen. Det anbefales å ikke utføre mer enn totalt fire behandlinger under en graviditet.

### **Tilberedning av intravenøs infusjon**

Den intravenøse infusjonen tilberedes ved å fortynne Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning, Ringer-laktatoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning. Dette gjøres ved å trekke ut 10 ml oppløsning fra en 100 ml infusjonspose og erstatte dette med 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, fra to 5 ml hetteglass, for å oppnå en konsentrasjon på 75 mg atosiban i 100 ml. Dersom det brukes en infusjonspose med annet volum, må en omregning utføres.

Atosiban SUN skal ikke blandes med andre legemidler i infusjonsposen.