

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 0,9 ml Lösung enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose Lösung ohne Partikel.

pH: 4,0 bis 5,0

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Atosiban Ever Pharma wird angewendet zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von  $\geq 4$  pro 30 Minuten.
- Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0 – 3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung  $\geq 50$  %.
- Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche.
- Normale Herzfrequenz des Fetus.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Behandlung mit Atosiban Ever Pharma sollte von einem in der Behandlung von vorzeitigen Wehen erfahrenen Arzt eingeleitet und begleitet werden.

Atosiban Ever Pharma wird intravenös in drei aufeinander folgenden Stufen verabreicht: Zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte dreistündige Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) mit Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (nachfolgende Infusion 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Atosiban Ever Pharma -Therapie verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten.

Mit der intravenösen Behandlung mittels der initialen Bolusinjektion sollte so bald wie möglich nach der Diagnose der vorzeitigen Wehen begonnen werden. Nach Injektion der Bolusdosis wird die Infusion durchgeführt (siehe Fachinformation von Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml oder Atosiban Ever Pharma 75 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Bei Fortbestehen der

Wehentätigkeit während der Behandlung mit Atosiban Ever Pharma muss eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt das vollständige Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgende Infusionen:

Schritt	Behandlungsschema	Infusionsrate	Atosiban-Dosis
1	0,9 ml intravenöser Bolus-Injektion über 1 Minute	Nicht zutreffend	6,75 mg
2	dreistündige intravenöse Sättigungsinfusion	24 ml/Stunde (300 µg/min)	54 mg
3	Anschließende intravenöse Infusion bis zu 45 Stunden	8 ml/Stunde (100 µg/min)	bis zu 270 mg

#### Wiederholung der Behandlung

Sollte eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban erforderlich sein, muss diese ebenfalls mit einer Bolusinjektion von Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung beginnen, gefolgt von einer Infusion mit Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

#### *Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion*

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban Ever Pharma bei Schwangeren unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Atosiban Ever Pharma darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche
- Vorzeitigem Blasensprung >30. Schwangerschaftswoche
- Gestörter Herzfrequenz des Fetus
- Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen
- Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen
- Intrauterinem Fruchttod
- Verdacht auf intrauterine Infektion
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wird Atosiban Patientinnen verabreicht, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung nicht ausgeschlossen werden kann, muss der Nutzen einer Aufschiebung der Entbindung sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Auftreten einer Chorioamnionitis abgewogen werden.

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zum Einsatz von Atosiban bei Mehrlingsschwangerschaften oder während der 24. - 27. Schwangerschaftswoche liegen wegen der geringen Anzahl der behandelten Patientinnen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Der Nutzen von Atosiban bei diesen Patientinnen ist daher nicht gesichert.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban Ever Pharma ist möglich. Es liegen jedoch nur eingeschränkte klinische Erfahrungen mit mehrfachen Wiederholungen der Behandlung, d. h. bis zu 3 Wiederholungen, vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Entscheidung zur Fortsetzung oder erneuten Initiierung der Atosiban Ever Pharma -Behandlung von der Beurteilung des fetalen Reifezustandes abhängig.

Während der Verabreichung von Atosiban und bei fortdauernder Wehentätigkeit sollte eine Kontrolle der Wehentätigkeit und der Herzfrequenz des Fetus erwogen werden.

Als Antagonist von Oxytocin kann Atosiban theoretisch die Relaxation des Uterus und postpartale Blutungen begünstigen. Daher muss nach der Entbindung der Blutverlust überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurde jedoch keine inadäquate Uteruskontraktion post partum beobachtet.

Mehrlingsschwangerschaften und Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumkanalblocker und  $\beta$ -Sympathomimetika werden mit einem erhöhten Risiko für Lungenödeme in Verbindung gebracht. Deshalb sollte Atosiban im Fall von Mehrlingsschwangerschaften und/oder gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban an Cytochrom P 450 vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen beteiligt ist. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Atosiban nicht als Substrat für das Cytochrom P 450 System fungiert und Cytochrom P 450 Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, nicht hemmt.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Labetalol und Betamethason wurden an gesunden Probandinnen durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Atosiban und Betamethason oder Labetalol festgestellt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Atosiban darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Falls während der Schwangerschaft bereits ein Kind gestillt wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Atosiban Ever Pharma unterbrochen werden, da die Freisetzung von Oxytocin während des Stillens die Uteruskontraktion verstärken und den Effekt der Tokolyse aufheben kann.

In klinischen Prüfungen mit Atosiban wurden keine Wirkungen auf das Stillen beobachtet. Geringe Mengen Atosiban gelangen aus dem Plasma in die Muttermilch stillender Mütter.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität haben keine toxischen Wirkungen von Atosiban gezeigt. Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen wurden bei der Mutter während der Verabreichung von Atosiban mögliche Nebenwirkungen durch Atosiban beschrieben. Insgesamt traten im Verlauf der klinischen Studien bei 48% der mit Atosiban behandelten Patientinnen Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht. Übelkeit (14 %) ist bei den Müttern die am häufigsten berichtete Nebenwirkung.

Beim Neugeborenen ergaben die klinischen Prüfungen keinerlei spezifische Nebenwirkungen durch Atosiban. Die beim Kind beobachteten Nebenwirkungen lagen im Rahmen der normalen Streuung und waren in der Häufigkeit mit der Placebo- und Beta-Sympathomimetika-Gruppe vergleichbar.

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

#### Erfahrungen nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde über respiratorische Ereignisse wie Dyspnoe und Lungenödem berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumantagonisten und Betamimetika und/oder bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden einige Fälle der Überdosierung mit Atosiban beschrieben. Sie traten jedoch ohne spezifische Anzeichen oder Symptome auf. Eine spezifische Behandlung bei Überdosierung ist nicht bekannt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX01

Atosiban Ever Pharma enthält Atosiban (INN), ein synthetisches Peptid ([Mpa1, D-Tyr(Et)<sub>2</sub>, Thr<sub>4</sub>, Orn<sub>8</sub>]-Oxytocin), das als kompetitiver Antagonist von humanem Oxytocin auf Rezeptorebene wirkt. Bei Ratten und Meerschweinchen bindet Atosiban an Oxytocin-Rezeptoren und senkt die Kontraktionsfrequenz und den Tonus der Uterusmuskulatur, was zur Unterdrückung der Wehentätigkeit führt. Außerdem wurde gezeigt, dass Atosiban an den Vasopressin-Rezeptor bindet und so die Wirkung von Vasopressin hemmt. Am Tier zeigte Atosiban keine kardiovaskulären Wirkungen.

Bei frühzeitiger Wehentätigkeit beim Menschen wirkt Atosiban bei empfohlener Dosierung der Wehentätigkeit entgegen und sorgt für eine Ruhigstellung des Uterus. Nach Verabreichung von Atosiban setzt rasch eine Uterusrelaxation ein, wobei die Wehen innerhalb von 10 Minuten signifikant verringert werden, so dass eine stabile Ruhigstellung des Uterus ( $\leq 4$  Wehen/Stunde) für 12 Stunden erreicht wird.

Klinische Phase III Studien (CAP-001 Studien) beinhalten Daten von 742 Patientinnen, bei denen frühzeitige Wehentätigkeit in der 23. - 33. Schwangerschaftswoche festgestellt wurde und die randomisiert entweder Atosiban (entsprechend dieser Vorschrift) oder einen  $\beta$ -Agonisten (dosistitriert) erhielten.

Primäre Endpunkte: Das Hauptzielkriterium war der Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt erfolgte und bei denen keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die Daten zeigen, dass bei 59,6 % (n=201) bzw. 47,7 % (n=163) der mit Atosiban bzw.  $\beta$ -Agonist behandelten Frauen (p=0,0004) keine Geburt erfolgte und keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die meisten Behandlungsversager in den CAP-001 Studien wurden durch eine geringe Verträglichkeit verursacht. Behandlungsversager durch ungenügende Wirksamkeit traten signifikant häufiger (p=0,0003) bei den mit Atosiban behandelten Frauen (n=48, 14,2%) als bei den mit  $\beta$ -Agonist behandelten Frauen (n=20, 5,8 %) auf.

Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Geburt erfolgt und dass keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung benötigt wird, war in den CAP-001 Studien für die in der 24. - 28. Schwangerschaftswoche mit Atosiban bzw. mit Beta-Sympathomimetika behandelten Frauen vergleichbar. Dennoch basieren diese Ergebnisse auf einer sehr geringen Patientenzahl (n=129 Patientinnen).

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

Die mittlere (SD) Schwangerschaftswoche bei Geburt war bei beiden Gruppen gleich: 35,6 (3,9) bzw. 35,3 (4,2) Wochen in der Atosiban- bzw. der  $\beta$ -Agonist-Gruppe ( $p=0,37$ ). Die Häufigkeit der Einweisung in eine Neugeborenen-Intensivstation war bei beiden Gruppen gleich (ca. 30 %), ebenso die Dauer des Aufenthalts und der Ventilationstherapie. Das mittlere (SD) Geburtsgewicht betrug 2.491 (813) g in der Atosiban-Gruppe und 2.461 (831) g in der  $\beta$ -Agonist-Gruppe ( $p=0,58$ ).

Die Ergebnisse für den Fetus und die Mutter schienen sich zwischen der Atosiban- und der  $\beta$ -Agonisten-Gruppe nicht zu unterscheiden, doch die Aussagekraft der klinischen Studien war nicht ausreichend, um einen möglichen Unterschied auszuschließen.

Von den 361 Patientinnen, an denen in den Studien der Phase III eine Behandlung mit Atosiban durchgeführt wurde, wurde die Behandlung bei 73 mindestens einmal, bei 8 mindestens zweimal und bei 2 dreimal wiederholt (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban bei Frauen vor der 24. vollendeten Schwangerschaftswoche nicht durch kontrollierte, randomisierte, Studien gesichert sind, wird die Anwendung von Atosiban bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Placebo-kontrollierten Studie traten 5/295 (1,7 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen in der Placebo-Gruppe auf. In der Atosiban-Gruppe waren 15/288 (5,2 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen, von denen zwei im Alter von fünf und acht Monaten auftraten. Elf der 15 Todesfälle in der Atosiban-Gruppe traten in der 20. bis 24. Schwangerschaftswoche auf, obwohl die Patientenverteilung in dieser Untergruppe ungleichmäßig war (19 Frauen in der Atosiban-Gruppe, vier in der Placebo-Gruppe). Bei Frauen ab der 24. Schwangerschaftswoche gab es keine Unterschiede in der Mortalitätsrate (1,7 % in der Placebo-Gruppe und 1,5 % in der Atosiban-Gruppe).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde, nicht schwangere Probandinnen, denen Atosiban-Infusionen (10 bis 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen.

Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

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

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

Das mittlere Distributionsvolumen betrug  $18,3 \pm 6,8$  l.

Die Plasmaproteinbindung von Atosiban beträgt bei Schwangeren 46 bis 48 %. Es ist nicht bekannt, ob sich der freie Anteil zwischen Mutter und Fetus substantiell unterscheidet. Atosiban geht nicht in die roten Blutkörperchen über.

Atosiban ist plazentagängig. Nach Infusion von 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  bei gesunden Schwangeren am Termin ergab sich ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fetus und Mutter.

In humanen Urin- und Plasmaproben wurden zwei Metaboliten identifiziert. Das Verhältnis des Hauptmetaboliten M1 (des-Orn8, Gly-NH2 9) -29)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-Oxytocin zu den Atosiban-Konzentrationen im Plasma betrug 1,4 und 2,8 in der zweiten Stunde bzw. bei Infusionsende. Es ist nicht bekannt, ob M1 im Gewebe akkumuliert.

Atosiban findet sich nur in geringen Mengen im Urin, die Konzentration im Urin ist ca. 50-mal niedriger als die von M1. Der Anteil mit den Faeces ausgeschiedenem Atosiban ist nicht bekannt. Der Hauptmetabolit M1 hat auf die in vitro Hemmung Oxytocin-induzierter Wehentätigkeit eine ca. 10-mal geringere Wirkung als Atosiban. Der Metabolit M1 wird mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban hepatische Cytochrom P 450 Isoformen beim Menschen hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zweiwöchige intravenöse Toxizitätsstudien (in Ratten und Hunden) mit Dosen, die etwa 10-mal höher waren als die therapeutische Humandosis, sowie dreimonatige Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden (bis zu 20 mg/kg/Tag s.c.) ergaben keine toxischen systemischen Wirkungen. Die höchste subkutane Atosiban-Dosis, nach der es zu keinen Nebenwirkungen kam, betrug ca. das Doppelte der therapeutischen Humandosis.

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Atosiban-Gaben von der Implantation bis zur Spätschwangerschaft zeigten keine Wirkungen auf die Muttertiere und Feten. Der Rattenfetus wurde einer ungefähr 4-mal höheren Dosis ausgesetzt als der menschliche Fetus während der Verabreichung der intravenösen Infusion an die Mutter. Untersuchungen am Tier zeigten eine Hemmung des Stillvermögens, wie aufgrund der Hemmung der Oxytocinwirkung zu erwarten ist.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E 421)  
Salzsäure 1 M (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss das Arzneimittel sofort angewendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Farblose Durchstechflasche aus Glas (2 ml, Typ I), die mit einem grauen unbeschichteten Bromobutyl-Gummistopfen, Typ I und einem Flip-off-Verschluss aus Polypropylen und Aluminium versiegelt ist.

Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche mit 0,9 ml.

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

Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung visuell auf Feststoffpartikel und Farbveränderungen geprüft werden.

Vorbereitung der initialen intravenösen Injektion:

Entnehmen Sie 0,9 ml aus einer 0,9-ml-Durchstechflasche Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung und verabreichen Sie die Lösung langsam als intravenöse Bolusdosis innerhalb einer Minute unter entsprechender ärztlicher Aufsicht in einer Entbindungsstation. Die Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung muss sofort verwendet werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr. 137295

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 01. September 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

05.2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten