

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Elke ml concentraat bevat 7,5 mg atosiban.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

pH: 4,0 tot 5,0

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Behandeling met Atosiban Ever Pharma dient geïnitieerd en gevolgd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van premature weeën.

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

De intraveneuze therapie met een eerste bolus-injectie met Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml (zie Samenvatting van de productkenmerken van dit product) moet zo spoedig mogelijk na de diagnose van premature weeën worden begonnen. Na de bolus-injectie wordt de behandeling voortgezet met het infuus. Mochten tijdens de toediening van Atosiban Ever Pharma de uteruscontracties voortduren, dan moet

alternatieve therapie worden overwogen.

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

Stadium	Behandelregime	Infusiesnelheid	Dosis atosiban
1	0,9 ml intraveneuze bolusinjectie gegeven over 1 minuut	Niet van toepassing	6,75 mg
2	3 uur intraveneus oplaadinfuus	24 ml/uur (300 microgram/min)	54 mg
3	Intraveneus vervolginfuus tot 45 uur	8 ml/uur (100 microgram/min)	Tot 270 mg

### Herhalingsbehandeling

Mocht een herhalingsbehandeling met atosiban nodig zijn, dan dient opnieuw te worden begonnen met een bolus-injectie van Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml, oplossing voor injectie, gevolgd door een infusie met Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

#### *Patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie*

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een lever- of nierinsufficiëntie. Een nierinsufficiëntie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een dosisaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast.

#### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Atosiban Ever Pharma bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

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

### 4.3 Contra-indicaties

Atosiban Ever Pharma moet in de volgende situaties niet worden gebruikt:

- Doorlopen zwangerschap van minder dan 24 of meer dan 33 volledige weken;
- Voortijdig breken van de vruchtvliezen bij >30 weken zwangerschap;
- Abnormale hartslag van de foetus;
- Uteriene hemorragie ante partum waardoor onmiddellijke bevalling noodzakelijk is;
- Eclampsie en ernstige pre-eclampsie die onmiddellijke bevalling noodzakelijk maken;
- Foetale dood in utero;
- Verdenking op intra-uteriene infectie;
- Placenta praevia;
- Abruptio placenta;
- Iedere andere conditie van moeder of foetus die voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk maakt;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Er is geen ervaring met de behandeling met atosiban bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Een nierinsufficiëntie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een dosisaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie dient atosiban met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

Herhalingsbehandeling met Atosiban Ever Pharma is mogelijk, maar over meervoudige herhalingsbehandelingen zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, tot maximaal 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.2).

In het geval van vertraging van de groei in utero, hangt de beslissing om de toediening van Atosiban Ever Pharma voort te zetten of te herhalen af van een evaluatie van de foetale maturiteit.

Gedurende toediening van atosiban en in geval de contracties voortduren, dient bewaking van de uteriene contracties en van de hartslag van de foetus te worden overwogen.

Atosiban kan als antagonist van oxytocine theoretisch bijdragen tot het verslappen van de uterus en tot bloedingen postpartum; daarom dient het bloedverlies na de bevalling te worden gecontroleerd. Onvoldoende contractie van de uterus postpartum is tijdens de klinische onderzoeken echter niet waargenomen.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Atosiban mag alleen worden gebruikt bij een diagnose van premature weeën bij een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken. Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap een eerder kind al borstvoeding geeft dan moet deze borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Atosiban Ever Pharma aangezien het bij borstvoeden vrijgekomen oxytocine de uteruscontractie kan doen toenemen en het effect van de tocolytische therapie kan tegenwerken.

##### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

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

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

### Post-marketing ervaring

Post-marketing zijn respiratoire gebeurtenissen als dyspneu en pulmonaal oedeem gemeld, die met name in verband worden gebracht met gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumantagonisten en bèta-mimetica en/of bij vrouwen met een meervoudige

zwangerschap.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige gynaecologische middelen, ATC code: G02CX01

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

Bij premature weeën bij mensen gaat atosiban bij de aanbevolen dosering de baarmoedercontracties tegen en wordt een rusttoestand van de baarmoeder verkregen. Deze rusttoestand treedt kort na toediening van atosiban in, binnen tien minuten worden de baarmoeder-contracties aanzienlijk verminderd, zodat de baarmoeder gedurende 12 uur rustig blijft ( $\leq 4$  contracties per uur).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fase III klinische onderzoeken (CAP-001 studies) omvatten gegevens van 742 vrouwen met premature weeën na een zwangerschap van 23-33 weken die in een gerandomiseerd onderzoek werden behandeld met ofwel atosiban (volgens het voorschrift in deze samenvatting), ofwel met een  $\beta$ -agonist (getitreerde dosis).

Primair eindpunt: het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Uit de gegevens blijkt dat bij 59,6 % (n=201) en 47,7 % (n=163) van de met respectievelijk atosiban en  $\beta$ -agonist behandelde vrouwen (p=0,0004) de bevalling uitbleef zonder dat alternatieve tocolyse nodig was binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling. Het merendeel van de mislukte behandelingen in CAP-001 werd veroorzaakt door een geringe verdraagbaarheid. Mislukte behandelingen veroorzaakt door onvoldoende werkzaamheid waren significant (p = 0,0003) meer frequent bij de met atosiban (n = 48 – 14,2 %) dan bij de met  $\beta$ -agonist behandelde vrouwen (n = 20 - 5,8 %).

In de CAP-001 studies was de kans op het uitblijven van bevalling en op het niet nodig hebben van alternatieve tocolyse binnen 7 dagen na de start of de behandeling, overeenkomstig voor de met atosiban

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

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

### Distributie

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

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

Na beëindiging van de infusie nam de plasmaspiegel snel af met een aanvangshalfwaardetijd ( $t_{\alpha}$ ) en eindhalfwaardetijd ( $t_{\beta}$ ) van respectievelijk  $0,21 \pm 0,01$  en  $1,7 \pm 0,3$  uur. De gemiddelde waarde voor klaring was  $41,8 \pm 8,2$  liter/uur. Het gemiddelde verdelingsvolume was  $18,3 \pm 6,8$  liter.

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

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

#### Biotransformatie

In het plasma en de urine van proefpersonen werden twee metabolieten gevonden. De concentratieverhoudingen van de belangrijkste metaboliet M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sup>2</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D- Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-oxytocine) en atosiban in plasma waren na twee uur en aan het eind van de infusieperiode respectievelijk 1,4 en 2,8. Het is niet bekend of M1 zich ophoopt in weefsels.

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

#### Eliminatie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling van patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Een nierinsufficiëntie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een dosisaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie dient atosiban met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Zoutzuur 1M (voor pH afstelling)  
Natriumhydroxide (voor pH afstelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 48 uur bij kamertemperatuur met en zonder bescherming tegen licht en onder gekoelde condities. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het product normaal niet langer dan 24 uur worden bewaard bij 2 °C – 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Kleurloze glazen injectieflacons (5 ml, type I) verzegeld met een grijze ongecoate broombutyl rubberen stop, type I, en een flip-off dop van polypropyleen en aluminium.

Een doos bevat 1 injectieflacon van 5 ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

#### *Bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie:*

Voor intraveneuze infusie, na de aanvangsbolus, moet Atosiban Ever Pharma 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie worden verdund in een van de volgende oplossingen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie,
- Ringer's lactaatoplossing,



- 5 % (g/v) isotone glucoseoplossing.

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

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

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

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

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

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Oostenrijk

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

RVG 117776

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2017  
Datum van laatste verlenging: 1 september 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 4 mei 2021