

8. juni 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Syntocinon, injektionsvæske, opløsning

0. **D.SP.NR.**
1709
1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Syntocinon
2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
Oxytocin (syntetisk) 10 IE/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
5 mg ethanol 94% w/w og 0,2 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. **LÆGEMIDDELFORM**
Injektionsvæske, opløsning
4. **KLINISKE OPLYSNINGER**
 - 4.1 **Terapeutiske indikationer**
Igangsættelse af fødsel. Vestimulation. Blødning i efterbyrdsperioden.
 - 4.2 **Dosering og indgivelsesmåde**

Administration

Syntocinon bør administreres som intravenøs (i.v.) dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af variabel hastigheds-infusionspumpe (fortyndes i 0,9 % natriumchlorid til infusion eller 5 % glucose).

Lægemidlet bør indgives eller fortyndes i infusionsposerne umiddelbart efter åbningen.

Den åbne ampul kan ikke opbevares.

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

Igangsættelse af fødsel:

Syntocinon bør administreres som intravenøs (i.v.) dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af variabel hastigheds-infusionspumpe. Til dråbeinfusion anbefales at fortynde 10 IE med 1000 ml natriumchlorid (0,9%) infusionsvæske eller, for patienter hvor infusion med natriumchlorid skal undgås kan infusionsvæske med 5% glucose opløsning benyttes. For at sikre en jævn fordeling, skal flasken eller posen vendes på hovedet flere gange før brug.

Initial infusionshastighed: 1–4 millienheder/min (6–24 ml/time, 2–8 dråber/minut). Infusionshastigheden kan øges gradvist med mindst 20 minutters interval (højeste stigningshastighed er 1–2 millienheder/minut) indtil der er opnået et vemønster, som ved normal fødsel. Ved graviditeter nær termin kan dette ofte opnået med infusion af mindre end 10 millienheder/min (60 ml/time, 20 dråber/min.). Højeste anbefalede infusionshastighed er 20 millienheder/min (120 ml/time, 40 dråber/min). I sjældne tilfælde, hvor der kræves en højere hastighed, hvilket kan forekomme ved fødsel af dødt foster eller ved igangsættelse af fødsel på et tidligere stadie af graviditeten, hvor uterus er mindre følsom overfor oxytocin, anbefales det at bruge en højere koncentration af Syntocinon opløsning, f.eks. 10 IE i 500 ml.

Ved anvendelse af motordrevet infusionspumpe, som giver mindre volumener end dråbeinfusion, skal den for infusionen egnede koncentration beregnes ud fra pumpens specifikationer.

Veernes frekvens, styrke og varighed samt fostrets hjertelyd skal monitoreres tæt under infusionen. Infusionshastigheden kan ofte reduceres, når der er opnået tilpas veaktivitet. Infusionen bør straks afbrydes ved optræden af kontraktionshyperaktivitet eller ved påvirkning af fostret.

Hvis der, hos kvinder ved termin eller nær termin, ikke etableres regelmæssige veer efter infusion af totalt 5 IE, anbefales det at afbryde forsøget med at indlede fødslen. Behandlingen kan genoptages den efterfølgende dag, igen startende med en infusionshastighed på 1–4 millienheder/min.

Ufuldstændig, uundgåelig, eller forpasset abort

5 IE ved i.v. infusion (5 IE fortyndet i fysiologisk elektrolytopløsning og administreret som langsom dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af hastigheds-infusionspumpe over 5 minutter) eller 5–10 IE intramuskulær injektion efterfulgt af i.v. infusion ved en hastighed på 20–40 millienheder/minut.

Ved kejsersnit:

5 IE ved i.v. infusion (5 IE fortyndet i natriumchloridinfusionsvæske eller 5% glucose-infusionsvæske og administreret som i.v. dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af en variabel hastigheds-infusionspumpe over 5 minutter) straks efter forløsning.

Forebyggelse af uterin blødning efter fødslen:

Den normale dosering er 5 IE ved i.v. infusion (5 IE fortyndet i natriumchloridinfusionsvæske eller 5% glucose-infusionsvæske og administreret som i.v. dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af en variabel hastigheds-infusionspumpe over 5 minutter) eller 5 – 10 IE i.m. efter fødsel af placenta. Hos kvinder der er behandlet med Syntocinon for at indlede eller fremme fødslen bør infusionen forsættes med højere hastighed gennem 3. stadie af fødslen (efterbyrdsperioden) og gennem de næste få timer

Behandling af uterin blødning efter fødslen

5 IE ved i.v. infusion (5 IE fortyndet i natriumchloridinfusionsvæske eller 5% glucose-infusionsvæske og administreret som i.v. dråbeinfusion eller bedst ved hjælp af en variabel hastigheds-infusionspumpe over 5 minutter) eller 5-10 IE i.m. i svære tilfælde efterfulgt af i.v. infusion af en opløsning indeholdende 5 til 20 IE oxytocin i 500 ml elektrolytholdig infusionsvæske, givet i en hastighed, som er tilstrækkelig til kontrol af mangelfuld uterustonos.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data hos pædiatriske patienter.

Ældre

Der foreligger ingen data hos ældre patienter (65 år eller derover).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hypertoniske uterine sammentrækninger, føtal påvirkning ved ikke umiddelbart forestående fødsel.

Enhver situation hvor spontan fødsel ikke er tilrådeligt og/eller vaginal forløsning af hensyn til fostret eller moderen er kontraindikeret: F.eks. signifikant disproportion mellem barnets hoved og bækken, unormal fosterstilling, placenta praevia og vasa praevia, abruptio placenta, foreliggende navlestreng eller navlestrengsfremfald, overstrækning eller nedsat modstand mod ruptur i uterus som ved gentagen graviditet, polyhydramnia, stort multipara og ved forekomst af uterusar som resultat af større kirurgi inklusiv klassisk kejsersnit.

Syntocinon må ikke administreres inden for 6 timer efter indgift af vaginale prostaglandiner (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Igangsætning af fødsel

Igangsætning af fødsel med Syntocinon bør kun foretages på god indikation på special-afdeling under omhyggelig monitorering.

Syntocinon bør ikke anvendes i længere perioder hos patienter med oxytocin-resistent vesvækkelse, alvorlig præeklampsi eller alvorlige kardiovaskulære lidelser.

Syntocinon bør ikke gives som i.v. bolusinjektion, da det kan give anledning til akut kortvarig hypotension ledsaget af rødmen og refleks-takykardi.

Kardiovaskulære lidelser

Syntocinon skal anvendes med forsigtighed hos patienter, som er prædisponerede for myokardieiskæmi på grund af bestående kardiovaskulær lidelse (som hypertrofisk kardiomyopati, hjerteklaplidelse og/eller iskæmisk hjertesygdom inklusive spasmer i koronararterier) og for at undgå signifikante ændringer i blodtryk og hjertefrekvens hos disse patienter.

QT syndrom

Syntocinon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt forlænget QT syndrom eller relaterede symptomer, og til patienter som bruger lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc intervallet (se pkt. 4.5).

Når Syntocinon administreres til igangsættelse af fødsel:

- Må det kun administreres som en i.v. infusion, og aldrig s.c., i.m. eller som i.v. bolusinjektion.
- Føtal distress og fosterdød: Kan administration af Syntocinon ved overdrevne doser resultere i overstimulation af uterus, som kan foranledige føtal påvirkning, asfyksi og fosterdød, eller foranledige hypertoni, tetania eller uterusruptur. Omhyggelig monitorering af fosterets hjerterytmte og uterusaktivitet (frekvens, styrke og varighed af sammentrækningerne) er essentiel, så dosis kan tilpasses individuelt respons.
- Særlig forsigtighed er nødvendigt i tilfælde af grænsetilfælde for disproportion mellem fosterets hoved og bækken, sekundær vesvækkelse, mild eller moderat grad af graviditetsinduceret hypertension eller hjertesygdom og hos patienter over 35 år eller med kejsersnit i det nedre uterinsegment i anamnesen.
- Dissemineret intravaskulær koagulation: I sjældne tilfælde kan farmakologisk igangsættelse af fødsel med uterotoniske stoffer inklusive oxytocin forøge risikoen for post partum dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Den farmakologiske igangsættelse i sig selv og ikke et specifikt stof er forbundet med en sådan risiko. Denne forøgede risiko gælder navnlig kvinder på 35 år eller ældre, kvinder med komplikationer igennem svangerskabet og kvinder over 40. uge i svangerskabet. Til disse kvinder bør Syntocinon anvendes med forsigtighed, og behandlerne skal være opmærksomme på tegn på DIC (f.eks. fibrinolyse).

Intrauterin død

I tilfælde af fosterdød i uterus og/eller tilstedeværelsen af mekonium-farvet fostervand, bør voldsomt fødselsforløb undgås, da det kan forårsage fostervandsemboli.

Vandforgiftning

Syntocinon har lettere antidiuretisk effekt. Derfor kan længerevarende i.v. anvendelse ved høje doser kombineret med store væskemængder forårsage vandforgiftning associeret med hyponatriæmi. Den samlede antidiuretiske effekt af oxytocin og i.v. væskeadministration kan lede til overhydrering og derved forårsage en form for akut pulmonært ødem uden hyponatriæmi. For at undgå disse sjældne komplikationer bør følgende forsigtighedsregler følges når høje doser Syntocinon administreres gennem en længere periode: En elektrolytholdig fortyndingsvæske skal anvendes (ikke dextrose), volumen af infusionsvæsken skal holdes nede (ved infusion af Syntocinon i en højere koncentration end anbefalet til igangsættelse af fødsel ved termin), oralt væskeindtag skal begrænses, der

bør føres væskebalanceskema og serum-elektrolytter bør måles ved mistanke om elektrolyt-forstyrrelser.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion på grund af muligheden for væskeophobning og muligheden for ophobning af oxytocin (se pkt. 5.2).

Anafylaksi hos kvinder med latexallergi

Der er blevet rapporteret anafylaksi efter brug af oxytocin hos kvinder med en kendt latexallergi. Grundet den eksisterende strukturelle homologi mellem oxytocin og latex kan latexallergi/intolerance være en væsentlig prædisponerende risikofaktor for anafylaksi efter brug af oxytocin.

Der bør i forbindelse med Syntocinon-infusion ikke gives store glucosemængder (over 5-10 g/time) under fødslen, idet sekundær hypoglykæmi hos barnet er set i enkelte tilfælde.

Dette lægemiddel indeholder 5 mg alkohol (ethanol) pr. dosisenhed. Mængden i dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 0.12 ml øl eller 0.05 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion, der resulterer i, at samtidig brug frarådes

Prostaglandiner og disses analoger

Prostaglandiner og disses analoger påvirker sammentrækningen af myometriet. Oxytocin kan derfor potentielt øge prostaglandinernes og disses analogers uterotiske virkning og vice versa (se pkt. 4.3).

Lægemidler, der forlænger QT intervallet

Oxytocin skal betragtes som potentielt arytmogent, især hos patienter med andre risikofaktorer for torsades de pointes-takykardi, som f.eks. lægemidler, der forlænger QT intervallet eller hos patienter med langvarigt QT syndrom i anamnesen (se pkt. 4.4).

Interaktioner, der skal tages i betragtning

Inhalationsanæstetika

Inhalationsanæstetika (f.eks. cyclopropan, halothan, sevofluran, desfluran) har en afslappende virkning på uterus og fremkalder en mærkbar hæmning af uterustonius, hvorved de kan reducere oxytocins uterotiske virkning.

Vasokonstriktorer/sympatomimetika

Oxytocin kan øge vasokonstriktorer og sympatomimetikas pressoeffekt, også hvis disse er indeholdt i lokal-anæstetika.

Kaudale anæstetika

Hvis givet under eller efter sakral anæstesi kan oxytocin potentielt øge pressoeffekten af sympatomimetiske vasokonstriktorer.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Der findes ingen standardundersøgelser af teratogenicitet og reproduktionsevne med oxytocin (se pkt. 5.3). Baseret på den brede erfaring med dette stof, dets kemiske struktur og farmakologiske egenskaber, forventes det ikke at udgøre nogen risiko for fosterskader når det anvendes ifølge indikation og under iagttagelse af de forhold som er nævnt i pkt. 4.3 og 4.4.

Amning:

Oxytocin udskilles i modermælk i små mængder. Syntocinon forventes dog ikke at have skadelige effekter hos den nyfødte, da det skal passere mavetarmkanalen, hvor det hurtigt inaktiveres.

Oxytocin stimulerer nedløbsrefleksens i mammae, hvorved mælkeudtømmingen kan lettes og brystspænding aftage.

Fertilitet:

Der findes ingen data vedrørende oxytocin indflydelse på reproduktionsevnen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Oxytocin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Når Syntocinon anvendes som i.v. infusion til igangsættelse af fødsel kan administration ved for høje doser resultere i overstimulation af uterus, som kan foranledige føtale påvirkning, asfyksi og fosterdød, eller foranledige hypertoni, tetania eller uterusruptur.

Hurtig i.v. bolusinjektion af oxytocin ved doser på adskillige IE kan forårsage akut kortvarig hypotension ledsaget af rødmen og refleks-takykardi (se pkt. 4.). Disse hurtige hæmodynamiske ændringer kan resultere i myokardieiskæmi, specielt hos patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom. Hurtig i.v. bolusinjektion af oxytocin i doser på adskillige IE kan også give anledning til forlængelse af QTc intervallet.

I sjældne tilfælde (dvs. incidensrate $< 0,0006$) vil den farmakologiske induktion af arbejdskraft ved hjælp af uterotoniske agenser, herunder oxytocin, øge risikoen for postpartum DIC (se pkt. 4.4).

Vandforgiftning

Vandforgiftning associeret med maternel og neonatal hyponatriæmi er blevet rapporteret i tilfælde, hvor høje doser Syntocinon er blevet administreret med store mængder ikke-elektrolytholdig væske over en længere periode (se pkt. 4.4).

Den kombinerede antidiuretiske effekt af oxytocin og i.v. væskeadministration kan føre til overhydrering, som fører til en hæmodynamisk form for akut pulmonært ødem uden hyponatriæmi (se pkt. 4.4).

Nedenstående bivirkninger er blevet indberettet uafhængigt af administrationsmetoden.

Bivirkningerne, der er anført i skemaet herunder, er baseret på resultaterne af kliniske forsøg samt erfaring efter markedsføringen.

Bivirkningerne fra erfaringen efter markedsføringen af Syntocinon, stammer fra spontant indberettede tilfælde og tilfælde beskrevet i litteraturen. Eftersom disse reaktioner indberettes frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt på pålidelig vis at estimere deres hyppighed, hvorfor denne kategoriseres som ikke kendt.

Bivirkningerne anføres efter systemorganklasser i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger hos moder

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Dissemineret intravaskulær koagulation.	Ikke kendt
Immunsystemet	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion associeret med dyspnø og hypotension; anafylaktisk/anafylaktoid shock.	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Vandforgiftning, hyponatriæmi.	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine.	Almindelig
Hjerte	Takykardi, bradykardi. Arytmi. Myokardieiskæmi, electrokardiogram QTc forlængelse.	Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hypotension.	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Akut pulmonalt ødem.	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning.	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt. Angioødem.	Sjælden Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Uterin hypertonus tetaniske kontraktioner af uterus, uterusruptur.	Ikke kendt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Flushing.	Ikke kendt
--	-----------	------------

Tabel 2 Bivirkninger hos fostret/den nyfødte

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Neonatal hyponatriæmi.	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Føtal distress syndrom, asfyksi, død.	Ikke kendt

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og konsekvenser af overdosering er nævnt i pkt. 4.4 og pkt. 4.8. Derudover er abruptio placentae og/eller fostervandsemboli som konsekvens af overstimulation af uterus blevet rapporteret.

Behandling:

Når tegn eller symptomer på overdosering forekommer under kontinuerlig i.v. administration af Syntocinon, bør infusionen afbrydes med det samme og oxygen skal gives til moderen. I tilfælde af vandforgiftning er det væsentligt at begrænse væskeindtag, fremme diuresen, korrigere ubalance i elektrolytter og behandle eventuelle kramper.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: H 01 BB 02: hypofysebaglap-hormoner.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Oxytocin er et cyklisk nonapeptid, der fremstilles ved hjælp af kemisk syntese. Denne syntetiske form er identisk med det naturlige hormon, der er et hypofysebaglapshormon, som frigøres til det systemiske kredsløb som respons til det ammende barns sutten og veer. Oxytocin stimulerer den glatte muskulatur i uterus, specielt fra sidst i graviditeten, i vefasen og umiddelbart postpartum.

På disse tidspunkter er der et forhøjet antal oxytocinreceptorer i myometriet. Oxytocinreceptorerne er G-protein-koblede receptorer. Når receptoren aktiveres af oxytocin, udløses der en frigivelse af calcium fra de intracellulære lagre, hvilket fører til sammentrækning af myometriet. Oxytocin fremkalder rytmiske sammentrækninger i det øverste segment af uterus, der i hyppighed, styrke og varighed svarer til dem, der ses i vefasen. Da det er syntetisk, indeholder Syntocinon ikke vasopressin, men selv i dets rene form har oxytocin en vis, svag iboende vasopressinlignende aktivitet.

Baseret på *in vitro*-undersøgelser har langvarig eksponering for oxytocin vist sig at kunne forårsage desensibilisering af oxytocinreceptorerne formodentlig på grund af nedregulering af de oxytocinbindende steder, destabilisering af oxytocinreceptorernes mRNA og internalisering af oxytocinreceptorerne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmaniveauer og start/varighed af effekt:

Intravenøs injektion og intramuskulær injektion:

Virkningen af Syntocinon indtræder efter henholdsvis 1 og 2-4 minutter ved intravenøs og intramuskulær administration. Virkningsvarigheden for intramuskulær administration er 30-60 minutter, mens den kan være kortere ved intravenøs administration.

Intravenøs infusion:

Når Syntocinon gives kontinuerligt intravenøst i vestimulerende doser, indtræder den uterine virkning gradvist og når steady state indenfor 20-40 minutter.

Plasmakoncentrationer af oxytocin er sammenlignelige med dem, man observerer i starten af en fødsel. F.eks. var plasmakoncentrationen 2 til 5 mikroenheder/ml hos 10 gravide kvinder, som ved termin blev behandlet med 4 millienheder/min. Ved reduktion af infusionshastigheden eller seponering, falder den uterine påvirkning hurtigt, men kan eventuelt fortsætte på et lavt niveau.

Absorption

Oxytocin absorberes hurtigt fra i.m. injektionsstedet. Plasmakoncentrationen af oxytocin efter i.v. infusion med 4 millienheder per minut hos gravide kvinder ved termin var 2 til 5 mikroenheder/ml.

Distribution

Steady-state distributionsvolumen er 12,2 l eller 0,17 l/kg målt hos 6 raske mænd efter i.v. injektion. Oxytocins plasmaproteinbinding er meget lav. Det passerer placenta i begge retninger. Oxytocin kan muligvis findes i små mængder i modermælk.

Biotransformation

Oxytocinase er en glykoproteinaminopeptidase, der produceres under graviditeten og viser sig i plasma. Det er i stand til at nedbryde oxytocin. Dette produceres både af moderen og af fostret. Lever og nyrer spiller en afgørende rolle i metabolismen og elimineringen af oxytocin fra plasma. Således bidrager både lever-, nyre- og det systemiske kredsløb til biotransformationen af oxytocin.

Elimination

Oxytocins halveringstid i plasma spænder fra 3 til 20 min. Metabolitterne udskilles i urin,

mens mindre end 1% af oxytocinet udskilles uændret i urinen. Den metaboliske clearance er 20 ml/kg/min hos gravide kvinder.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført undersøgelser med patienter med nedsat nyrefunktion. I betragtning af oxytocins udskillelse og dets reducerede udskillelse med urinen på grund af dets antidiuretiske egenskaber kan muligheden for akkumulering af oxytocin imidlertid resultere i en vedvarende effekt.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført undersøgelser med patienter med nedsat leverfunktion. Farmakokinetiske forandringer hos patienter med nedsat leverfunktion er usandsynlige eftersom det metaboliserende enzym, oxytocinase, ikke kun findes i leveren og fordi oxytocinasekoncentrationen i placenta stiger kraftigt hen imod terminen. Derfor er det ikke sikkert, at biotransformation af oxytocin hos patienter med nedsat leverfunktion resulterer i væsentlige ændringer i den metaboliske clearance af oxytocin (se pkt. 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Præ-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af enkeltdosis akut toksicitet, genotoksicitet og mutagenicitet.

Mutagenicitet

Der er rapporteret om et *in vitro* genotoksicitets- og mutagenicitetsforsøg med oxytocin. Undersøgelserne var negative vedrørende kromosomforandringer og søster kromatid udveksling i humane perifere lymphocytkulturer. Der blev ikke set signifikante ændringer i mitotisk indeks. Oxytocin viste ingen genotoksiske egenskaber. Oxytocins genotoksiske potentiale er ikke blevet bestemt *in vivo*.

Carcinogenicitet, teratogenicitet og reproduktionstoksicitet

Behandling af rotter tidligt i graviditeten med oxytocindoser, der betragtes som tilstrækkeligt langt over den maksimale anbefalede dosis til mennesker, medførte fostertab i en undersøgelse.

Der findes ikke data fra standard teratogenicitets-, reproduktions- og carcinogenicitetsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Chlorbutanol;
ethanol;
natriumacetat;
natriumchlorid
eddikesyre;
vand, rensat

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede ampuller

5 år (2 °C – 8 °C).

3 måneder (under 25 °C).

Opløsning til infusion

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding i 5% glucose infusionsvæske er dokumenteret i 8 timer ved 25 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding i 0,9% natriumchlorid infusionsvæske er dokumenteret i 72 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen til infusion bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider- og betingelser er på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Ved opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Lægemidlet bør indgives eller fortyndes i infusionsposerne umiddelbart efter åbningen.

Den åbne ampul kan ikke opbevares.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hver glasampul indeholder 1 ml opløsning.

Pakningsstørrelse: 5 x 1 ml.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99 n. 5

40133 Bologna

Italien

Repræsentant

CD Pharma Srl a socio unico

Viale Cassiodoro 16

20145 Milano

Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

02456

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. december 1957

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. juni 2020