



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxytocin 3 I.E. HEXAL®
3 I.E./ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Oxytocin 5 I.E. HEXAL®
5 I.E./ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Oxytocin 10 I.E. HEXAL®
10 I.E./ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxytocin 3 I.E. HEXAL
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 I.E. Oxytocin

Oxytocin 5 I.E. HEXAL
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 I.E. Oxytocin

Oxytocin 10 I.E. HEXAL
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 I.E. Oxytocin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 8,5-10 mg Natriumchlorid pro ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung vor der Geburt:

- Geburtseinleitung aus medizinischen Gründen am Termin
- primäre und sekundäre Wehenschwäche
- Wehenstimulierung (Oxytocin-Belastungstest)

Anwendung nach der Geburt:

- Blutungsprophylaxe nach Abort
- Prophylaxe einer verstärkten Nachgeburtsblutung
- Förderung und Beschleunigung der Ablösung und Ausstoßung der Plazenta (Mutterkuchen)
- Prophylaxe und Therapie einer Subinvolution des Uterus (mangelhafte Rückbildung der Gebärmutter) im Wochenbett
- atonische Blutungen in der Nachgeburtsperiode: Oxytocin sollte bei dieser Indikation als Mittel der zweiten Wahl

nur dann angewandt werden, wenn andere uteruskontrahierende Substanzen wie Methylethylergometrin, Prostaglandine oder deren Derivate kontraindiziert bzw. nicht verträglich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Oxytocin sollte nur nach strenger Indikationsstellung aus medizinischen Gründen, nur in der Klinik und nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Für die individuelle Dosierung ist eine sorgfältige Überwachung der Geburt erforderlich (CTG, Blutdruck und Puls der Mutter).

Art der Anwendung

Oxytocin HEXAL wird i.m. injiziert oder als i.v.-Infusion verabreicht.

Dosierung und Dauer der Anwendung

Geburtseinleitung aus medizinischen Gründen am Termin, primäre und sekundäre Wehenschwäche

Bei der Geburtseinleitung oder zur Wehenverstärkung darf Oxytocin HEXAL nur als intravenöse Dauerinfusion und **niemals** als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Einzelinjektion verabreicht werden.

Oxytocin HEXAL wird als intravenöse Tropfinfusion oder, vorzugsweise, mittels einer Infusionspumpe mit variabler Geschwindigkeit verabreicht. Für die Tropfinfusion soll 1 I.E. Oxytocin in 100 ml einer isotonischen Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit soll $0,5-2 \times 10^{-3}$ I.E./Min., d. h. 0,05 bis 0,2 ml entsprechend 1-4 Tropfen/Min. betragen. Die Dosierung kann je nach Wehentätigkeit in Zeitabständen von nicht weniger als 15 Minuten schrittweise um $1-2 \times 10^{-3}$ I.E./Min. gesteigert werden, bis ein mit einer spontanen Wehentätigkeit vergleichbares Kontraktionsmuster vorliegt. Am Geburtstermin oder kurz zuvor wird dies häufig mit einer Infusion von weniger als 10×10^{-3} I.E./Min. (1 ml entsprechend 20 Tropfen/min) erreicht. Bei normalen Geburtswehen sollte die Infusionsmenge nicht weiter gesteigert werden. Die empfohlene maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt $20-30 \times 10^{-3}$ I.E./Min. (2 bis 3 ml, entsprechend 40-60 Tropfen/Min.).

Wenn nach der Infusion von 500 ml (5 I.E.) noch keine regelmäßigen Kontraktionen der Gebärmutter eingesetzt haben, sollte der Versuch der Geburtseinleitung abgebrochen werden. Am folgenden Tag kann im Allgemeinen ein erneuter Versuch unternommen werden.

Während der ganzen Infusionsdauer müssen die Häufigkeit, Stärke und Dauer der Kontraktionen sowie die fetale Herzfre-

quenz sorgfältig überwacht werden. Sobald eine angemessene Wehentätigkeit erreicht ist, kann die Infusionsgeschwindigkeit vermindert werden. Bei übermäßiger Wehentätigkeit und/oder Anzeichen für eine placentare Mangelversorgung („fetal distress“) ist die Infusion sofort abzubrechen.

Während eines Kaiserschnitts nach der Entwicklung des Kindes

Unmittelbar nach Exzision des Kindes können 5 I.E. als Infusion (30×10^{-3} I.E./Min.) prophylaktisch appliziert werden.

Nachgeburtsperiode (atonische Blutungen)

5-10 I.E. i.m. oder 5-6 I.E. als Infusion.

Wegen der die Wasserausscheidung hemmenden (antidiuretischen) Wirkung von Oxytocin HEXAL (siehe Abschnitt 4.8) sind bei der Verabreichung von Oxytocin HEXAL in hohen Dosen folgende Maßnahmen zu beachten:

Es soll eine isotonische Natriumchlorid-Lösung (nicht Glukose) verwendet werden, wobei das infundierte Flüssigkeitsvolumen niedrig gehalten werden muss. Gleichzeitig ist die orale Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken und die Flüssigkeitsbilanz zu überwachen. Bei Verdacht auf ein gestörtes Elektrolyt-Gleichgewicht müssen die Serumelektrolyte kontrolliert werden.

Zur Ausräumung nach Aborten

3-6 I.E. Oxytocin als i.v.-Infusion oder i.m.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine Studien mit Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien mit älteren Patienten durchgeführt (65 Jahre oder älter).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- hypertone Wehentätigkeit
- „fetal distress“ (sofern die Geburt nicht unmittelbar bevorsteht)

Alle Zustandsbilder, bei welchen aus fötalen oder mütterlichen Gründen auch eine spontane Wehentätigkeit vermieden werden muss und/oder die vaginale Geburt kontraindiziert ist z. B.:

- mechanisches Geburtshindernis (z. B. Kopf/Becken-Missverhältnis)



- Lageanomalien (z. B. Beckenendlage)
- Placenta praevia (vor/in den inneren Muttermund verlagertes Mutterkuchen)
- Vasa praevia
- Abruptio placentae (vorzeitige Plazentalösung)
- Nabelschnurverschlingung oder -vorfall
- drohende Uterusruptur (Gebärmutterriss)
- Hydramnion
- Präeklampsie (schwangerschaftsspezifische Krankheit, die durch Bluthochdruck, Eiweißausscheidung im Urin sowie Wasseransammlung im Gewebe gekennzeichnet ist)
- Neigung zu Tetanus uteri (Dauerkontraktion der Gebärmutter)
- unreife Cervix (Gebärmutterhals)
- drohende Asphyxia fetalis (akuter schwerwiegender Sauerstoffmangel des Kindes infolge ungenügender Sauerstoffzufuhr)

Oxytocin darf nicht innerhalb von 6 Stunden nach vaginaler Verabreichung von Prostaglandinen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patientinnen mit Wehenschwäche, die auf Oxytocin ungenügend ansprechen, und bei Patientinnen mit schweren kardiovaskulären Störungen sollte Oxytocin nicht über längere Zeit angewendet werden.

Oxytocin sollte nicht als intravenöse Bolusinjektion verabreicht werden, da es zu einer akuten kurzfristigen Hypotonie in Verbindung mit Hautrötung und Reflextachykardie kommen kann.

Kardiovaskuläre Störungen

Oxytocin sollte bei Patientinnen, die eine Prädisposition für Myokardischämie aufgrund einer vorbestehenden kardiovaskulären Störung (z. B. hypertrophe Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankung und/oder ischämische Herzerkrankung, einschließlich Vasospasmen der Koronararterien) aufweisen, mit Vorsicht verabreicht werden, um signifikante Schwankungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz zu vermeiden.

QT-Syndrom

Oxytocin sollte bei Patientinnen mit bekanntem Long-QT-Syndrom oder verwandten Symptomen und bei Patientinnen, die Arzneimittel anwenden, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Oxytocin zur Geburtseinleitung oder zur Wehenverstärkung verabreicht wird:

- Oxytocin darf nur als intravenöse Infusion und niemals als subkutane, intra-

muskuläre oder intravenöse Bolusinjektion verabreicht werden.

- **Fetaler Distress und Fetal Tod:**
Bei einer Überdosierung von Oxytocin kann es zu einer Uterusüberstimulation kommen, die zu einem fetalen Distress, einer fetalen Asphyxie und zum Tod des Kindes führen kann, oder es kann zu hypertonen Wehen, einem Tetanus uteri oder einer Uterusruptur kommen. Eine sorgfältige Überwachung der fetalen Herzfrequenz und der Uterusaktivität (Frequenz, Stärke und Dauer der Kontraktionen) ist erforderlich, um die Dosis an das jeweilige Ansprechen der Patientin anzupassen.

• Besondere Kontrolle von Mutter und Kind ist erforderlich bei:

- Zustand nach gynäkologischen Operationen mit Eröffnung des Cavum uteri (Gebärmutterhöhle), z. B. Myomentfernung
- mehr als vier vorausgegangenen Geburten
- älteren Mehrgebärenden
- Vorliegen eines Borderline-Schädel-Becken-Missverhältnisses
- einer sekundären Wehenschwäche
- einer leichten bzw. mittelschweren schwangerschaftsbedingten Hypertonie oder Herzkrankheit
- Patientinnen über 35 Jahre
- einem Kaiserschnitt im unteren Uterinsegment in der Krankengeschichte

• Disseminierte intravasale Gerinnung:

In Einzelfällen kann infolge der pharmakologischen Geburtseinleitung mittels Uterotonika, einschließlich Oxytocin, das Risiko einer postpartalen disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) steigen. Die pharmakologische Einleitung an sich und nicht die angewendete Substanz steht mit diesem Risiko in Zusammenhang. Das Risiko ist insbesondere dann erhöht, wenn die Frau zusätzliche Risikofaktoren für eine DIG aufweist, wie beispielsweise ein Alter von 35 Jahren oder älter, Komplikationen während der Schwangerschaft und ein Gestationsalter von über 40 Wochen. Bei diesen Frauen sollte Oxytocin bzw. ein alternatives Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden und der Arzt sollte Anzeichen einer DIG besonders beachten.

Wasserintoxikation

Da Oxytocin eine leicht antidiuretische Wirkung besitzt, kann es bei hoch dosierter intravenöser Dauerinfusion in Verbindung mit hoher Flüssigkeitszufuhr, die bei der Behandlung eines beginnenden Aborts (Abortus incipiens), eines verhaltenen Aborts oder postpartaler Blutungen auf-

treten kann, zu einer Wasserintoxikation, verbunden mit Hyponatriämie, kommen. Die antidiuretische Wirkung von Oxytocin in Verbindung mit der intravenösen Verabreichung von Flüssigkeit kann zu einer Flüssigkeitsüberladung führen, die eine hämodynamische Form eines akuten pulmonalen Ödems ohne Hyponatriämie verursachen kann. Um diese seltenen Komplikationen zu vermeiden, sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wenn hohe Oxytocin-Dosen über einen längeren Zeitraum verabreicht werden: Es muss eine elektrolythaltige Infusionslösung (nicht Glukose) verwendet werden, wobei das intravenös verabreichte Flüssigkeitsvolumen niedrig gehalten werden sollte (durch Infusion von Oxytocin mit einer höheren Konzentration als der Dosis, die zur Geburtseinleitung bzw. Wehenverstärkung bei einer Termingeburt empfohlen wird). Gleichzeitig muss die orale Flüssigkeitsaufnahme reduziert und die Flüssigkeitsbilanz überwacht werden. Bei Verdacht auf einen gestörten Elektrolythaushalt sollten die Serumelektrolyte kontrolliert werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden, da es zu einer möglichen Wasserretention und Oxytocin-Ansammlung kommen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Intrauteriner Fruchttod

Bei intrauterinem Fruchttod und bei Vorliegen von mekoniumhaltigem Fruchtwasser muss im Hinblick auf das Risiko einer Fruchtwasserembolie eine hyperaktive (gesteigerte) Wehentätigkeit vermieden werden.

Die Grenze von 16×10^{-3} I.E./Min. sollte nur kurzfristig überschritten werden, da nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass bei länger dauernder höherer Dosierung beim Kind eine Hyperbilirubinämie (vermehrter Gehalt des Blutes an Bilirubin, einem Gallenfarbstoff) gefördert wird. Ferner kommt es bei hyperaktiver Wehentätigkeit sehr häufig zu kindlichen Netzhautblutungen.

Oxytocin HEXAL sollte nicht gleichzeitig parenteral mit Oxytocin-haltigen Präparaten zur Laktationsförderung angewendet werden.

Die Gabe von Oxytocin HEXAL nach lang dauernder Wehentätigkeit kann mit einer möglichen Krampfneigung des Säuglings verbunden sein.

Anaphylaxie bei Frauen mit Latexallergie

Es gibt Berichte über das Auftreten von Anaphylaxie nach der Gabe von Oxytocin



an Frauen mit Latexallergie. Aufgrund der bestehenden strukturellen Homologie zwischen Oxytocin und Latex kann die Latexallergie/-unverträglichkeit ein wichtiger prädisponierender Risikofaktor für Anaphylaxie nach der Gabe von Oxytocin sein.

Oxytocin HEXAL enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die dazu führen, dass eine gleichzeitige Verabreichung nicht empfohlen wird:

Prostaglandine und ihre Analoga

Prostaglandine und ihre Analoga unterstützen die Myometriumkontraktion, sodass Oxytocin zu einer Verstärkung der Wirkung von Prostaglandinen und ihrer Analoga - und umgekehrt - führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Als Mindestabstand zwischen der Prostaglandinapplikation und der nachfolgenden Oxytocinapplikation wird ein Intervall von sechs Stunden empfohlen.

Arzneimittel zur Verlängerung des QT-Intervalls

Oxytocin sollte als potenziell arrhythmogen angesehen werden, insbesondere bei Patientinnen mit weiteren Risikofaktoren für Torsades de pointes, wie beispielsweise Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patientinnen mit einem Long-QT-Syndrom in der Krankengeschichte (siehe Abschnitt 4.4).

Der uteruskontrahierende Effekt von Oxytocin wird durch Methylergometrin verstärkt.

Zu berücksichtigende Wechselwirkungen

Inhalationsanästhetika

Inhalationsanästhetika (z. B. Cyclopropan, Halothan, Sevofluran, Desfluran) haben eine entspannende Wirkung auf den Uterus und verursachen eine deutliche Schwächung des Uterustonius, wodurch die uterotone Wirkung von Oxytocin reduziert werden kann.

Vasokonstriktoren/Sympathomimetika

Oxytocin kann die vasopressorischen Wirkungen von Vasokonstriktoren und Sympathomimetika, einschließlich Lokalanästhetika, verstärken.

Kaudale Anästhetika

Bei Verabreichung während oder nach einer Kaudalblockade kann Oxytocin die blutdrucksteigernde Wirkung von sympathomimetischen Vasokonstriktoren verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Basierend auf der langjährigen Erfahrung

mit dieser Substanz, ihrer chemischen Struktur und ihren pharmakologischen Eigenschaften sind nach gegenwärtigem Kenntnisstand bei sachgerechter Anwendung keine fetalen Abnormitäten zu erwarten.

Stillzeit

Oxytocin kann in geringer Menge in die Muttermilch übergehen. Es sind jedoch keine schädlichen Auswirkungen auf das Neugeborene zu erwarten, da das Arzneimittel in den Verdauungstrakt übergeht, wo es schnell inaktiviert wird.

Fertilität

Wegen der gegebenen Indikationen nicht anwendbar für Oxytocin.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei intravenöser Verabreichung von Oxytocin zur Geburtseinleitung oder Wehenverstärkung kann es bei einer Überdosierung zu einer Uterusüberstimulation kommen, die zu einem fetalen Distress, einer fetalen Asphyxie und zum Tod des Kindes führen kann, oder es kann zu hypertonen Wehen, einem Tetanus uteri oder einer Uterusruptur kommen.

Bei einer schnellen intravenösen Bolusinjektion von Oxytocin in Dosen, die mehrere I.E. ausmachen, kann es zu einer akuten kurzfristigen Hypotonie in Verbindung mit Hautrötung und Reflextachykardie kommen (siehe Abschnitt 4.4). Diese schnellen hämodynamischen Veränderungen können, insbesondere bei Patientinnen mit vorbestehender kardiovaskulärer Störung, zu Myokardischämie führen. Bei einer schnellen intravenösen Bolusinjektion von Oxytocin in Dosen, die mehrere I.E. ausmachen, kann es darüber hinaus zu einer QTc-Verlängerung kommen.

In seltenen Fällen (d. h. Inzidenzrate von < 0,0006) kann infolge der pharmakologischen Geburtseinleitung mittels Uterotonika, einschließlich Oxytocin, das Risiko einer postpartalen disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) steigen (siehe Abschnitt 4.4).

Wasserintoxikation

Es wurde von Wasserintoxikation in Verbindung mit maternaler bzw. neonataler Hyponatriämie in Fällen berichtet, in denen hohe Oxytocin-Dosen zusammen mit großen elektrolytfreien Flüssigkeitsvolumina über einen längeren Zeitraum verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Die antidiuretische Wirkung von Oxytocin in

Verbindung mit der intravenösen Verabreichung von Flüssigkeit kann zu einer Flüssigkeitsüberladung führen, die wiederum eine hämodynamische Form eines akuten pulmonalen Ödems ohne Hyponatriämie verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde, unabhängig von der Art der Anwendung, über folgende Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen (Tabelle 1, Tabelle 2) sind gemäß den MedDRA-Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeit, die am häufigsten auftretenden zuerst, aufgeführt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf klinischen Studienergebnissen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Bei den Nebenwirkungen, die von Erfahrungen mit Oxytocin nach Markteinführung stammen, handelt es sich um spontane Fallberichte und um Berichte aus der Literatur. Da diese Wirkungen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe gemeldet werden, lässt sich deren Häufigkeit nicht verlässlich ermitteln. Diese Wirkungen werden daher unter der Kategorie „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei der Mutter
Tabelle 2 Nebenwirkungen beim Fetus/Neugeborenen

(Tabellen siehe nächste Seite)

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome und Folgen einer Überdosierung sind in den Abschnitten 4.4 und



Tabelle 1 Nebenwirkungen bei der Mutter	
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allergische Reaktionen
Selten:	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, die mit Dyspnoe, Hypotonie oder Schock einhergeht
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Bradykardie
Gelegentlich:	Arrhythmie
Nicht bekannt:	Myokardischämie, Verlängerung des QT-Intervalls
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Blutdruckanstieg
Nicht bekannt:	ausgeprägter Blutdruckabfall v. a. bei schneller intravenöser Injektion (während der Nachgeburtsperiode)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten:	Ausschlag, Hautrötung
Nicht bekannt:	Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten:	verminderte Wasserausscheidung, Wasserintoxikation, maternale Hyponatriämie (mögliche Folgen: Hirnödem, Krämpfe und Koma)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Sehr häufig:	zu starke Wehentätigkeit mit gelegentlichem Tetanus uteri (Dauerkontraktion der Gebärmutter) und daraus resultierend eine kindliche Hypoxie (Sauerstoffmangel)
Nicht bekannt:	Uterusruptur
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt:	akutes Lungenödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt:	Hitzegefühl
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	disseminierte intravasale Gerinnung

Tabelle 2 Nebenwirkungen beim Fetus/Neugeborenen	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt:	fetaler Distress, fetale Asphyxie und Tod
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Hyponatriämie des Neugeborenen

4.8 beschrieben. Außerdem wurde über Plazenta-Ablösung und/oder Fruchtwasserembolie als Folge einer uterinen Überstimulation berichtet.

Behandlung

Erste Maßnahme bei Überdosierung - einhergehend mit Dauerkontraktion der Gebärmutter (Tetanus uteri) - ist das Abstellen der Oxytocin-Infusion. Die Gebärende soll Sauerstoff erhalten. Bei Wasserintoxikation müssen die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt, die Diurese gefördert und

der Elektrolythaushalt korrigiert und mögliche Krampfanfälle kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenhinterlappenhormone
ATC-Code: H01BB02

Oxytocin ist ein zyklisches vollsynthetisches Nonapeptid. Diese synthetische

Form ist identisch mit dem natürlich vorkommenden Hormon, das im Hypophysenhinterlappen gespeichert wird und als Antwort auf Stillen und Wehen in den systemischen Kreislauf freigesetzt wird. Oxytocin stimuliert die glatte Muskulatur des Uterus stärker gegen Ende der Schwangerschaft, während der Wehen und unmittelbar nach der Geburt. In dieser Zeit ist die Zahl der spezifischen Oxytocin-Rezeptoren im Myometrium erhöht. Oxytocin-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Eine Aktivierung der Rezeptoren durch Oxytocin löst eine Freisetzung von Calcium aus dem intrazellulären Speicher aus und dies bedingt die Uteruskontraktion. Oxytocin ruft rhythmische Kontraktionen des unteren Uterussegments hervor, vergleichbar in Häufigkeit, Stärke und Dauer zu solchen während der Wehen. Aufgrund der synthetischen Herkunft enthält Oxytocin kein Vasopressin, dennoch hat Oxytocin in seiner Reinform eine schwache spezifische Vasopressin-ähnliche antidiuretische Wirkung.

Basierend auf *In-vitro*-Studien verursacht die längere Anwendung von Oxytocin eine Desensibilisierung der Oxytocin-Rezeptoren wahrscheinlich aufgrund der Down-Regulierung der Oxytocin-Bindungsstelle, Destabilisierung der OxytocinrezeptormRNA und Internalisierung der Oxytocin-Rezeptoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oxytocin ist nach oraler Zufuhr unwirksam.

Bei i.m.-Anwendung gelangt Oxytocin innerhalb von Minuten in die Blutbahn. Oxytocin-Plasmaspiegel bei schwangeren Frauen am errechneten Termin, die 4 Millieinheiten pro Minute als intravenöse Infusion erhalten haben, waren 2-5 Micro-Einheiten/ml.

Verteilung

Das in 6 gesunden Männern nach i.v. Injektion ermittelte Verteilungsvolumen liegt im Fließgleichgewicht bei 12,2 l oder 0,17 l/kg. Plasmaproteinbindung ist unwesentlich für Oxytocin. Es passiert die Plazenta in beiden Richtungen. Oxytocin kann in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergehen.

Biotransformation

Oxytocinase ist eine Glycoprotein-Aminopeptidase, die während der Schwangerschaft produziert wird und ins Plasma abgegeben wird. Sie kann Oxytocin abbauen. Sie wird sowohl von der Mutter als auch vom Fetus produziert. Die Leber und die Niere spielen eine große Rolle bei der Metabolisierung und der Clearance von



Oxytocin aus dem Plasma. Daher leisten die Leber, die Niere und der systemische Kreislauf einen Beitrag zur Biotransformation von Oxytocin.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Oxytocin liegt bei 3 bis 20 Minuten. Die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden, während weniger als 1% von Oxytocin unverändert über den Urin ausgeschieden werden. Die metabolische Clearance-Rate liegt bei 20 ml/kg/min bei Schwangeren.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Jedoch kann, in Anbetracht der Ausscheidung von Oxytocin und seiner reduzierten Ausscheidung über den Urin aufgrund seiner antidiuretischen Eigenschaften, eine mögliche Akkumulation von Oxytocin bei längerer Anwendung resultieren.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Pharmakokinetische Veränderungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind unwahrscheinlich, da metabolisierende Enzyme und Oxytocinase nicht begrenzt auf die Leber alleine sind und die Oxytocinase-Spiegel in der Plazenta am errechneten Termin signifikant erhöht sind. Daher bewirken Leberfunktionsstörungen möglicherweise keine substanzziellen Änderungen in der metabolischen Clearance von Oxytocin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Einzeldosis-Studien zur akuten Toxizität, Genotoxizität und Mutagenität lassen die präklinischen Daten für Oxytocin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegt eine *In-vitro*-Studie zu Genotoxizität und Mutagenität von Oxytocin vor. Alle Untersuchungen waren sowohl in Bezug auf chromosomale Aberrationen als auch auf Schwesterchromatiden-Austausch in humanen peripheren Lymphozytenkulturen negativ. Der mitotische Index änderte sich nicht. Oxytocin hat keine genotoxischen Eigenschaften. Das genotoxische Potenzial wurde jedoch nicht *in vivo* bestimmt.

Karzinogenität, Teratogenität und Reproduktionstoxizität

Die Behandlung von Ratten in einem frühen Stadium der Trächtigkeit mit Dosen, die ausreichend hoch über der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen liegen, verursachte in einer Studie einen Verlust des Embryos. Mit Oxytocin wurden keine

standardisierten Teratogenitäts-, Reproduktionstoxizitäts- und Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 10 %
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die Lösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern.

Nach Anbruch oder Herstellung der gebrauchsfertig verdünnten Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertig verdünnten Infusionslösung im PE-Beutel und in Glasflaschen wurde bei 4 °C und 25 °C für 72 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet oder maximal 24 Stunden bei 2-8 °C gelagert werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Ampullen aus farblosem Glas

Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweis

Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen - Anfeilen nicht erforderlich:

Farbpunkt nach oben.

Im Ampullenspieß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.

Ampullenspieß vom Punkt nach hinten wegbrechen.



7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxytocin 3 I.E. HEXAL
6288768.00.00

Oxytocin 5 I.E. HEXAL
6288768.01.00

Oxytocin 10 I.E. HEXAL
6288768.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

29. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig