

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKSTER

OxyGrindeks 5 IE/ml, concentraat voor oplossing voor infusie; oplossing voor injectie

oxytocine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

OxyGrindeks behoort tot een groep van geneesmiddelen, genaamd oxytocica. OxyGrindeks bevat synthetisch oxytocine, dat identiek is aan het natuurlijke hormoon oxytocine. Oxytocine veroorzaakt ritmische samentrekkingen van de baarmoeder. Het stimuleert tevens de melkafgifte uit de borstklier.

OxyGrindeks wordt gegeven als een intraveneuze infusie en kan worden gebruikt:

- om weeën op te wekken.
- tijdens en onmiddellijk na de bevalling om de baring op gang te helpen.
- om bloedingen te voorkomen of onder controle te houden.

Als u vragen heeft over hoe OxyGrindeks werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag het dan aan uw arts.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- wanneer samentrekkingen van de baarmoeder ongewoon sterk zijn.
- wanneer er een belemmering is die de bevalling kan tegenwerken of wanneer de bevalling of vaginale geboorte niet raadzaam is, zoals in de volgende gevallen:
 - als het kind te groot is in verhouding tot uw bekken.
 - wanneer het ongeboren kind niet in hoofdligging is.
 - wanneer de placenta de baarmoederhals afsluit.
 - bij voortijdige loslating van de placenta.
 - wanneer van het ongeboren kind de bloedvaten in de placenta of navelstreng voor de geboorte-uitgang liggen.
 - wanneer u zwanger bent van een meerling.
 - wanneer er te veel vruchtwater in de baarmoeder aanwezig is.
 - wanneer u meer dan 4 voldragen zwangerschappen heeft meegemaakt.

- wanneer u vroeger een klassieke keizersnede of een operatie aan uw baarmoeder heeft ondergaan.
- wanneer het ongeboren kind zuurstoftekort of gestoorde hartslagfrequentie heeft (“foetal distress”).
- wanneer minder dan 6 uur geleden vaginale prostaglandines (bepaalde geneesmiddelen om de baring in te leiden) aan u zijn toegediend en wanneer minder dan 30 minuten geleden een vaginaal afleversysteem met prostaglandines bij u is verwijderd (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als de bevalling kan worden bemoeilijkt omdat het kind te groot is in verhouding tot uw bekken.
- wanneer u mild tot matige bloeddrukverhoging heeft.
- wanneer u een bepaalde hart- en vaatziekte heeft waardoor het risico bestaat dat de bloedtoevoer naar het hart kan worden verminderd.
- wanneer u een bepaalde hartafwijking heeft (lang-QT-syndroom) waarbij spontaan ernstige hartritmestoornissen kunnen optreden, of wanneer u geneesmiddelen gebruikt die ritmestoornissen kunnen veroorzaken.
- als u eerder een keizersnede heeft gehad.
- als u OxyGrindeks voor langere tijd nodig heeft. OxyGrindeks mag niet langdurig worden toegediend:
 - wanneer u weënzwakte heeft die niet reageert op OxyGrindeks.
 - wanneer u pre-eclampsie heeft (gekenmerkt door hoge bloeddruk, eiwitten in de urine en zwellingen).
 - wanneer u ernstige hart- en vaataandoeningen heeft.
- als u 35 jaar of ouder bent, complicaties heeft ervaren tijdens de zwangerschap, of als de zwangerschapsperiode meer dan 40 weken heeft geduurd. De kans op een bepaalde ernstige bloedstollingsstoornis (gedissemineerde intravasculaire stolling) is dan verhoogd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast OxyGrindeks nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Bepaalde hormonen (de zogenaamde prostaglandines) kunnen de stimulerende werking van oxytocine versterken en omgekeerd (zie rubriek 2, ‘Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken’).

Bepaalde narcosemiddelen die via inhalatie worden toegediend (inhalatie-anesthetica, zoals cyclopropan, halothaan, sevofluraan, desfluraan) kunnen het effect van OxyGrindeks op de baarmoeder verlagen. OxyGrindeks kan hartritmestoornissen veroorzaken en gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die ook hartritmestoornissen kunnen veroorzaken wordt daarom afgeraden.

Wanneer oxytocine wordt toegediend tijdens of na plaatselijke verdoving (ruggenprik), kan het de bloeddrukverhogende werking van het verdovingsmiddel versterken.

Bij gelijktijdige toediening kan oxytocine de bloeddrukverhogende werking van ergotalkaloïden (bepaalde groep geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van migraine) versterken.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

OxyGrindeks kan voor de aangegeven indicaties gebruikt worden, maar zeer zorgvuldig en alleen in combinatie met controle van de baarmoederactiviteit en het hartritme van het kind.

Borstvoeding

Oxytocine kan in kleine hoeveelheden worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn echter geen schadelijke effecten gevonden bij zuigelingen. U kunt daarom OxyGrindeks gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

OxyGrindeks kan weëen opwekken. Daarom wordt het besturen van een voertuig of het bedienen van machines afgeraden.

3. HOE WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Volg bij het gebruik van OxyGrindeks nauwgezet het advies van uw arts. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

OxyGrindeks wordt meestal eerst verdund voor gebruik en wordt gegeven als een infusie in uw aderen. Soms wordt OxyGrindeks onverdund toegediend in een spier of in een ader. De toe te dienen hoeveelheid hangt af van de reden van gebruik.

Uw arts zal bepalen hoe, hoeveel en hoelang OxyGrindeks aan u wordt toegediend.

De standaarddosis is 5 IE via een infuus in een ader.

Bij behandeling tegen heftige bloedingen na de baring kan OxyGrindeks eventueel ook in een spier toegediend worden in een dosis van 5 – 10 IE, in ernstige gevallen gevolgd door 5 – 20 IE via een infuus in de aderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij de moeder:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)

- Hoofdpijn
- Versnelde of vertraagde hartslag
- Misselijkheid; braken

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten)

- Hartritmestoornissen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten)

- Ernstige allergische reactie, gepaard gaande met kortademigheid, verlaagde bloeddruk of shock (sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke snelle pols, klamme huid, verminderd bewustzijn)
- Huiduitslag

Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak deze optreden

- Ernstige bloedstollingsstoornis (gedissemineerde intravasculaire stolling)
- Watervergiftiging door het gebruik van zeer hoge doseringen oxytocine gedurende langere tijd in combinatie met grote hoeveelheden van bepaalde vloeistoffen (tekenen zijn o.a. hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, gebrek aan energie, buikpijn (anders dan weeën))
- Te lage hoeveelheid natrium in het bloed; vasthouden van vocht
- Hartinfarct; verminderde doorbloeding van het hart; bepaalde hartritmestoornissen (verlengd QTc interval, versnelde hartslag)
- Verlaagde bloeddruk; blozen
- Vochtophoping in de longen (pulmonair oedeem)
- Spasmen van de spieren van de baarmoeder; scheuren van de baarmoeder; overstimulering van de weeënactiviteit;

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het kind:

Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak deze optreden

- Te lage hoeveelheid natrium in het bloed
- Geelzucht
- Zuurstofgebrek
- Verstikking door te weinig zuurstof of te veel kooldioxide in het bloed
- Overlijden.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE WORDT DIT MIDDEL BEWAARD?

Bewaren beneden de 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Houd het geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Deze is te vinden op de etiket op de doos. De houdbaarheidsdatum refereert aan de laatste dag van de gegeven maand.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is oxytocine.
- De andere stoffen in dit middel zijn; azijnzuur; chloorbutanol (5 mg/ml); water voor injectie.

Hoe ziet OxyGrindeks er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

OxyGrindeks concentraat voor oplossing voor infusie / oplossing voor injectie wordt geleverd in doosjes met 10 ampullen van 1 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

B-Medical B.V.
Splinterlaan 156A
2352 SM Leiderdorp

Fabrikant/ Ompakker:

AS Grindeks
Krustpils straat 53
LV-1057 Riga
Letland

Ingeschreven in het register onder RVG 115541//03714

Land van herkomst: Litouwen

Dit geneesmiddel wordt in Litouwen op de markt gebracht onder de naam Oxytocin-Grindeks

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in januari 2015

Informatie voor de beroepsgroepen van een Parallelimport-Product

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OxyGrindeks 5 IE/ml, concentraat voor oplossing voor infusie; oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul van 1 ml bevat 5 IE oxytocine (= 5 IE/ml). Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie; oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Antepartum

- Inleiden van de baring om medische redenen, zoals bijv. bij overdragen zwangerschap, bij voortijdig aflopen van het vruchtwater of pre-eclampsie.
- Stimuleren van de weeënactiviteit in bijzondere gevallen van weeënzwakte.

Postpartum

- Ter verkrijging van een goede uteruscontractie bij het sluiten van de uterus na sectio caesarea.
- Preventie en behandeling van postpartale bloedingen en postpartale atonia uteri.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Inleiden van de baring of bij weeënzwakte:

OxyGrindeks dient te worden toegediend als i.v. druppelinfluus of, bij voorkeur, met behulp van een regelbare infusiepomp. Voor het druppelinfluus wordt aanbevolen 5 IE OxyGrindeks toe te voegen aan 500 ml van een fysiologische zoutoplossing (zoals natriumchloride 0,9%). Voor vrouwen aan wie toediening van natriumchloride ongewenst is, kan een 5% glucose oplossing worden gebruikt als verdunningsvloeistof (zie tevens rubriek 4.4). Om zeker te zijn van een goede menging van het druppelinfluus, moet de infusiefles of -zak voor gebruik meerdere malen omgekeerd worden.

De initiële infusiesnelheid van 1-4 mIE per minuut (= 2-8 druppels/min) mag geleidelijk met tussenpozen van minstens 20 minuten en in stappen van 1-2 mIE/minuut verhoogd worden tot een normaal contractiepatroon verkregen wordt. Bij à terme zwangerschappen kan vaak worden volstaan met een infusiesnelheid van minder dan 10 mIE per minuut (= 20 druppels/min) en is de aanbevolen maximale dosering max. 20 mIE per minuut (= 40 druppels/min).

Voor de inleiding van de baring of voor stimulatie van weeën dient OxyGrindeks alleen te worden toegediend als i.v. infusie en nooit s.c., i.m. of als i.v. bolusinjectie.

Wanneer gebruik wordt gemaakt van een mechanische infusiepomp die kleinere volumes aflevert dan bij een druppelinfluus gebruikelijk is, kan bij de gewenste dosering de concentratie worden berekend aan de hand van de specificaties van de pomp.

Tijdens de infusie dienen frequentie, kracht en duur van de contracties en ook de foetale hartfrequentie nauwgezet te worden gecontroleerd. Nadat de gewenste uterusactiviteit is verkregen kan in vele gevallen de

infusiesnelheid worden verlaagd. De infusie met oxytocine dient onmiddellijk gestopt te worden bij te sterke uterusactiviteit of foetal distress.

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 1

Indien regelmatige contracties na infusie van 500 ml (= 5 IE oxytocine) bij à terme vrouwen niet tot stand zijn gekomen, moet de poging de baring in te leiden afgebroken worden; in het algemeen kan de poging de volgende dag herhaald worden, opnieuw beginnend met een infusie van 1-4 mIE/min.

Sectio caesarea:

5 IE i.v. (5 IE verdund met fysiologische zoutoplossing en toegediend als i.v. druppelinfuus of, bij voorkeur, met behulp van een regelbare infusiepomp gedurende 5 minuten) direct na de geboorte van het kind.

Preventie van postpartale bloedingen:

5 IE langzaam i.v. (5 IE verdund met fysiologische zoutoplossing en toegediend als i.v. druppelinfuus of, bij voorkeur, met behulp van een regelbare infusiepomp gedurende 5 minuten) of 5-10 IE i.m. na de geboorte van de placenta. Bij vrouwen die OxyGrindeks als i.v. infusie kregen ter inleiding van de baring of wegens weeënzwakte, dient de infusie in het derde tijdperk van de baring en in de eerste uren van de nageboorteperiode versneld te worden voortgezet.

Behandeling van postpartale bloedingen, postpartale atonia uteri:

5 IE langzaam i.v. (5 IE verdund met fysiologische zoutoplossing en toegediend als i.v. druppelinfuus of, bij voorkeur, met behulp van een regelbare infusiepomp gedurende 5 minuten) of 5-10 IE i.m., in ernstige gevallen gevolgd door i.v. infusie van 5-20 IE in 500 ml elektrolyten-bevattend vocht met de inloopsnelheid die noodzakelijk is om de atonie te corrigeren.

Speciale populaties

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen en bij pediatrie patiënten.

4.3 Contra-indicaties

- - Bekende overgevoeligheid voor oxytocine of voor één van de bestanddelen van OxyGrindeks.
- - Hypertone uteruscontracties, "foetal distress" (verlaging van de hartfrequentie van het kind, meconiumhoudend vruchtwater, foetale asfyxie) wanneer geboorte van het kind niet spoedig te verwachten is.
- - Elke situatie waarin om foetale of maternale redenen een spontane baring ongewenst is en/of een vaginale baring is gecontraïndiceerd, zoals wanverhouding hoofd-bekken, bepaalde liggingsafwijkingen; placenta praevia of vasa praevia, abruptio placentae, voorliggen of prolaberan van de navelstreng; excessieve uitrekking van de uterus of verhoogd risico op uterusruptuur (bijv. bij meerlingzwangerschap, polyhydramnion, pariteit van meer dan 4, vroegere sectio caesarea of andere operaties waarbij de uterus betrokken was).

OxyGrindeks mag niet worden toegediend binnen 6 uur na toediening van vaginale gel en niet binnen 30 minuten na verwijdering van een vaginaal afleversysteem met prostaglandines (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Inleiden van de baring

De inleiding van de baring door middel van oxytocica dient alleen te worden toegepast op strenge medische indicatiestelling (en niet om sociale redenen) en dan alleen onder klinische omstandigheden en onder gekwalificeerd medisch toezicht.

OxyGrindeks mag niet langdurig worden toegediend aan vrouwen met weeënzwakte die niet reageren op oxytocine, ernstige pre-eclampsische toxicose of ernstige cardiovasculaire aandoeningen.

OxyGrindeks mag niet worden toegediend als een snelle intraveneuze bolusinjectie, omdat hierdoor snelle, kortdurende hypotensie kan ontstaan, gepaard gaande met flushing en reflxtachycardie. Deze snelle hemodynamische veranderingen kunnen leiden tot myocard ischemie, vooral bij patiënten met reeds bestaande hart- en vaatziekten. Een snelle intraveneuze bolusinjectie van enkele IE oxytocine kan ook leiden tot QTc verlenging.

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 2

Cardiovasculaire aandoeningen

OxyGrindeks dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een predispositie hebben tot myocardiale ischemie als gevolg van reeds bestaande hart- en vaatziekten (zoals hypertrofische cardiomyopathie, hartklepafwijkingen en/of ischemische hartziekte inclusief coronaire vaatspasmen), om belangrijke wijzigingen in de bloeddruk en de hartslag bij deze patiënten te voorkomen.

QT-syndroom

OxyGrindeks dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met bekend 'lang QT- syndroom' of gerelateerde symptomen en aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Wanneer OxyGrindeks wordt toegediend voor inleiding van de baring of voor stimulatie van weeën:

- - Dient het alleen te worden toegediend als i.v. infusie en nooit s.c., i.m. of als i.v. bolusinjectie.
- - “Foetal distress” en vruchtdood: toediening van oxytocine in uitzonderlijk hoge doseringen

resulteert in overstimulatie van de baarmoeder, wat kan leiden tot “foetal distress”, asfyxie en dood, of kan leiden tot hypertonie, tetanische contracties of ruptuur van de uterus. Zorgvuldige begeleiding is belangrijk (hartfrequentie van het kind, zo mogelijk tocometrie), zodat de dosering aan de individuele respons kan worden aangepast.

- - Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met een lichte wanverhouding hoofd- bekken, secundaire weeënzwakte, milde of matige zwangerschapshypertensie of cardiale afwijkingen, een anamnese van een laag-uteriene sectio caesarea of bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar.
- - Gedissemineerde intravasale stolling: het is gebleken dat bij vrouwen van 35 jaar of ouder, bij vrouwen die complicaties hebben ervaren tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met een zwangerschapsperiode van meer dan 40 weken, er een verhoogd risico van postpartum gedissemineerde intravasale stolling (DIS) aanwezig is bij de inleiding van de baring door uterotone middelen, zoals oxytocine. Bovendien kunnen deze factoren de risico's die gepaard gaan met het opwekken van weeën verder verhogen. Voorzichtigheid is daarom geboden met het gebruik van oxytocine of andere uterotone middelen bij deze vrouwen. Gedurende de directe postpartale fase zal nauwkeurig in de gaten gehouden moeten worden of er klinische verschijnselen van DIS optreden, zoals bloedingen en verhoogde kans op trombose.

Intra-uteriene vruchtdood

Een sterke weeënactiviteit dient te worden vermeden bij intra-uteriene vruchtdood en/of bij meconiumhoudend vruchtwater omdat anders een vruchtwaterembolie kan ontstaan.

Waterintoxicatie

Omdat oxytocine een licht antidiuretisch effect heeft, kan langdurige intraveneuze toediening van hoge doses gelijktijdig met grote hoeveelheden vocht (bijv. bij postpartale bloedingen) leiden tot waterintoxicatie met hyponatriëmie. Het gecombineerde antidiuretische effect van oxytocine en de i.v. vochttoediening kan vochtverbelasting veroorzaken, leidend tot een hemodynamische vorm van acute pulmonaire oedeem zonder hyponatriëmie. Om deze, niet vaak voorkomende, complicatie te vermijden dienen de volgende voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen bij langdurige toediening van hoge doses oxytocine: men dient gebruik te maken van een elektrolyten bevattende infusievloeistof (geen glucose); het volume van de toegediende vloeistof dient laag te worden gehouden (bijv. door oxytocine geconcentreerder toe te dienen dan wordt aanbevolen voor inductie of stimuleren van weeën à terme); orale vloeistofinname dient te worden beperkt; de vochtbalans dient te worden bijgehouden en de serumconcentraties van elektrolyten dienen te worden gecontroleerd wanneer een verstoring van de balans wordt vermoed.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis vanwege de mogelijkheid van vochtretentie en accumulatie van oxytocine (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties waardoor gelijktijdig gebruik niet wordt aanbevolen

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 3

Prostaglandines en analogen

Prostaglandines en analogen vergemakkelijken contractie van het myometrium en derhalve kan oxytocine het effect van prostaglandines en analogen op de uterus potentiëren en vice versa (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Oxytocine moet worden beschouwd als potentieel aritmogeen, met name bij patiënten met andere risicofactoren voor torsades de pointes zoals geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of bij patiënten met een voorgeschiedenis van verlengd QT-interval (zie rubriek 4.4).

Interacties waarmee rekening gehouden dient te worden

Inhalatie-anesthetica

Inhalatie-anesthetica (bijv. cyclopropan, halothaan, sevofluraan, desfluraan) hebben een relaxerend effect op de uterus en veroorzaken een merkbare remming van de uterine tonus, en kunnen zodoende het uterotone effect van oxytocine verzwakken.

Vasoconstrictors/sympathomimetica

Oxytocine kan het bloeddrukverhogende effect van vasoconstrictors en sympathomimetica versterken, zelfs als dit bestanddelen zijn van lokale anesthetica.

Caudale anesthetica

Bij combinatie met ergot-alkaloïden of, bijvoorbeeld tijdens of na caudale anesthesie, met sympathicomimetica (met name pseudo-efedrine en efedrine) kan oxytocine het bloeddrukverhogende effect van deze middelen versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt niet op teratogene effecten, maar vertoont wel associatie met hyperstimulatie van de baarmoeder en anti-diuretische effecten met nadelige effecten op de foetus van oxytocine. Beperkt proefdieronderzoek duidt niet op reproductietoxiciteit. OxyGrindeks kan voor de aangegeven indicatie gebruikt worden, maar zeer zorgvuldig en alleen in combinatie met monitoring van baarmoederactiviteit en foetale hartritme.

Borstvoeding

Oxytocine kan in kleine hoeveelheden worden teruggevonden in de moedermelk. Echter, er zijn geen schadelijke effecten gevonden bij zuigelingen. OxyGrindeks kan gebruikt worden bij borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over een nadelig effect van oxytocine op de vruchtbaarheid bekend.

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

OxyGrindeks kan baarmoedercontracties induceren. Daarom wordt het besturen van een voertuig of het bedienen van machines afgeraden.

4.8 Bijwerkingen

Wanneer oxytocine per infuus wordt toegediend voor het stimuleren van weeënactiviteit kan, zelfs bij juiste toediening en onder adequate supervisie, overstimulering optreden bij patiënten met een voor oxytocine overgevoelige uterus. Hierdoor ontstaat de mogelijkheid van circulatiebelemmering, asfyxie of overlijden van het kind of hypertonie, tetanische contracties of ruptuur van de uterus.

Onder zeldzame omstandigheden (dat wil zeggen met een incidentie van $<0,0006$) verhoogt de farmacologische weeën-inductie door gebruik van uterotone middelen (ongeacht het type middel dat gebruikt is) het risico op postpartale gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS) (zie rubriek 4.4).

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 4

De volgende bijwerkingen zijn gemeld ongeacht de wijze van toediening. Deze bijwerkingen zijn onder de orgaanklasse gerangschikt naar frequentie, beginnend bij de meest voorkomende, en naar afnemende ernst, volgens de volgende definitie:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens).

De bijwerkingen die zijn vermeld in onderstaande tabellen zijn gebaseerd op zowel klinische onderzoeken als post-marketing rapportages.

De bijwerkingen die zijn vermeld in onderstaande tabellen zijn gebaseerd op zowel klinische onderzoeken als postmarketing ervaring (spontane meldingen en meldingen in de literatuur). De frequentie van deze bijwerkingen wordt aangeduid met 'niet bekend'.

Tabel 1: bijwerkingen bij de moeder

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend:	Gedissemineerde intravasculaire stolling‡
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Anafylactoïde reacties, Anafylactische shock
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend:	Water intoxicatie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend:	Hyponatriemie*, vochttopstapeling*

Zenuwstelselaandoeningen	
V aak:	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	
V aak:	Tachycardie, bradycardie
Soms:	Aritmieën
Niet bekend:	Myocard infarct†, myocard ischemie†, QTc interval verlengd†, reflex tachycardie‡
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend:	Hypotensie‡, blozen‡
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoening	
Niet bekend:	Pulmonair oedeem*
Maagdarmstelselaandoeningen	
V aak:	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden:	Rash
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Niet bekend:	Baarmoederruptuur ‡, hypertone baarmoeder ‡, overstimulatie van baarmoeder ‡

Tabel 2: bijwerkingen bij de foetus/neonaat

* In gevallen waarin gedurende langere tijd overmatige doses oxytocine werden toegediend gelijktijdig met grote hoeveelheden elektrolytvrij vocht is melding gemaakt van waterintoxicatie met maternale en foetale hyponatriëmie (zie tevens rubriek 4.4). Het gecombineerde antidiuretische

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend:	Neonatale hyponatriëmie*
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Niet bekend:	"foetal distress", asfyxie, dood, neonatale icterus‡

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 5

effect van oxytocine en de i.v. vochttoediening kan vochtoverbelasting veroorzaken, leidend tot een

hemodynamische vorm van acute pulmonaire oedeem zonder hyponatriëmie (zie rubriek 4.4). † (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

‡ (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Symptomen:

Symptomen en consequenties van overdosering zijn zoals beschreven in de rubrieken 4.4 en 4.8. Tevens is melding gemaakt van abruptio placentae en/of vruchtwaterembolie ten gevolge van overstimulatie van de uterus.

Behandeling:

In geval van continue i.v. infusie: stopzetten van de infusie en toediening van zuurstof aan de moeder. Bij waterintoxicatie is verder het volgende noodzakelijk: beperking van de vochtinname, bevordering van de diurese, herstel van de elektrolytenbalans en behandeling van eventuele convulsies met diazepam.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oxytocine en prostaglandine-analogen, ATC-code: H01B B02.

Werkingsmechanisme

Het werkzaam bestanddeel van OxyGrindeks is een synthetisch nonapeptide dat identiek is aan het hypofyse-achterkwabhormoon oxytocine. Oxytocine stimuleert de gladde spieren van de uterus en wordt afgegeven tijdens de baring en in reactie op zogen. De uterusstimulatie is vooral krachtig tegen het einde van de zwangerschap, tijdens de baring en onmiddellijk post partum, omdat dan het aantal oxytocinereceptoren in het myometrium verhoogd is. De oxytocine-receptoren zijn gekoppeld aan G- eiwitten. Activering van de oxytocine-receptor leidt tot afgifte van calcium uit de intracellulaire opslagplaatsen en daarmee tot contractie van het myometrium. Oxytocine wekt ritmische contracties op in het bovenste segment van de uterus, vergelijkbaar in frequentie, kracht en duur met die welke worden waargenomen tijdens de baring. Het oxytocine is vrij van vasopressine, maar heeft wel enige zwakke intrinsieke anti-diuretische activiteit.

Op basis van in vitro studies is gemeld dat langdurige blootstelling aan oxytocine desensibilisatie van oxytocine-receptoren veroorzaakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaspiegels en aanvang/duur van effect

Intraveneuze infusie

Bij toediening van OxyGrindeks via continue intraveneuze infusie in doseringen die geschikt zijn voor het inleiden van de baring of het stimuleren van de weeënactiviteit zet het effect op de uterus geleidelijk in en na 20-40 minuten wordt een constant effect bereikt.

De plasmaspiegel van oxytocine die gemeten wordt bij continue intraveneuze toediening is afhankelijk van de infusiesnelheid. In een studie met à terme zwangere vrouwen die een intraveneuze infusie van 4 mIE per minuut kregen, bedroeg de oxytocine plasmaspiegel 2-5 mIE/ml (dit is vergelijkbaar met de oxytocine plasmaspiegel in het eerste tijdperk van de spontane baring).

Na het stopzetten van de infusie of na een aanzienlijke reductie van de infusiesnelheid (bijv. bij overstimulatie) neemt de uterusactiviteit snel af maar kan met een lagere intensiteit blijven bestaan.

Intraveneuze en intramusculaire injectie

Na intraveneuze toediening voor de preventie of behandeling van postpartale bloedingen treedt de werking binnen 1 minuut in, na intramusculaire toediening binnen 2-4 minuten. Na intramusculaire toediening houdt het contracterend effect 30 tot 60 minuten aan, na intraveneuze toediening kan dit iets korter zijn.

SmPC OxyGrindeks injectie 02122013 6

Absorptie

Oxytocine wordt snel geabsorbeerd vanuit de intramusculaire injectieplaats. De plasmaspiegels van oxytocine na intraveneuze infusie van 4 mIE/minuut bij à terme zwangere vrouwen waren 2 tot 5 mIE/ml.

Distributie

Oxytocine verdeelt zich over de extracellulaire vloeistof, waarbij minimale hoeveelheden de foetus bereiken. Het steady-state verdelingsvolume, bepaald bij 6 gezonde mannen, is ongeveer 12,2 l of 0,17 l/kg. Het verdelingsvolume van oxytocine in zwangere vrouwen is vergelijkbaar. De plasma- eiwitbinding is verwaarloosbaar. Oxytocine passeert de placenta in beide richtingen. Oxytocine kan in kleine hoeveelheden worden gevonden in moedermelk.

Biotransformatie/Metabolisme

Tijdens de zwangerschap wordt oxytokinase geproduceerd door zowel de moeder als de foetus. Oxytokinase is een glycoproteïne aminopeptidase dat in het plasma terecht komt. Dit enzym is betrokken bij de afbraak van oxytocine. De lever en de nieren spelen een belangrijke rol in het metabolisme en de klaring van oxytocine vanuit het plasma. Zodoende leveren de lever, de nieren en de systemische circulatie een bijdrage aan de biotransformatie van oxytocine.

Eliminatie

De halfwaardetijd van oxytocine kan variëren van 3 tot 20 minuten. De metabolieten worden uitgescheiden in de urine, waarbij minder dan 1% van de oxytocine onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabole klaring bedraagt ongeveer 17 ml/kg/minuut bij zwangere vrouwen.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Echter, gelet op de uitscheiding van oxytocine en de verminderde uitscheiding in de urine als gevolg van anti-diuretische eigenschappen, kan de mogelijke accumulatie van oxytocine resulteren in een verlengde werking.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische veranderingen bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn niet waarschijnlijk, omdat het metaboliserende enzym, oxytokinase, niet beperkt is tot de lever alleen en de oxytokinase niveaus in de placenta gedurende de zwangerschap aanzienlijk zijn toegenomen. Daarom zal de biotransformatie van oxytocine bij een verminderde leverfunctie waarschijnlijk niet tot wezenlijke veranderingen in de metabole klaring van oxytocine leiden (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van oxytocine duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek van acute toxiciteit, genotoxiciteit en in beperkte mate van reproductietoxiciteit. Standaardonderzoeken naar teratogeniciteit, voortplanting en carcinogeniciteit met oxytocine zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

chloorbutanol (5 mg/ml)

Azijnzuur

water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Deze is te vinden op het etiket op de doos. De houdbaarheidsdatum refereert aan de laatste dag van de gegeven maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 10 ampullen à 1 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

B-Medical B.V.
Splinterlaan 156A
2352 SM Leiderdorp

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

Ingeschreven in het register onder RVG 115541//03714

Land van herkomst: Litouwen

Dit geneesmiddel wordt in Litouwen op de markt gebracht onder de naam Oxytocin-Grindeks

Deze informatie voor de beroepsgroepen is voor de laatste keer goedgekeurd in januari 2015