

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,9 ml:n liuosampulli sisältää 6,75 mg atosibaania (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atosibaani on tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen raskaana oleville aikuisille naisille, silloin, kun

- kohdun supistukset ovat säännöllisiä ja ne kestävät vähintään 30 sekuntia siten, että niiden määrä on ≥ 4 supistusta 30 minuutissa
- kohdunkaula on auennut 1–3 cm (ensisyntyjillä 0–3) ja kohdunkaulan häviäminen on ≥ 50 %
- sikiön ikä on 24–33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atosibaanihoito on aloitettava ja annettava ennenaikaisen synnytyksen hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Atosibaania annetaan laskimonsisäisesti kolmena peräkkäisenä jaksona: aluksi antamalla bolusannos (6,75 mg) Atosiban 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, heti sen jälkeen suuriannoksinen jatkuva infuusio (kyllästysinfuusio 300 mikrog/min) 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraattia kolmen tunnin aikana, ja sen jälkeen pienempi annos (jatkoinfuusio 100 mikrog/min) 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraattia aina 45 tuntiin saakka. Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Koko atosibaanihoitajakson aikana annettu vaikuttavan aineen kokonaisannos ei saisi olla yli 330,75 mg atosibaania.

Laskimonsisäinen anto on aloitettava mahdollisimman pian ennenaikaisen supistustoiminnan diagnoosin jälkeen antamalla aluksi bolusinjektio. Bolusinjektion annon jälkeen hoitoa jatketaan infuusiona (ks. valmisteyhteenveto Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatille). Mikäli kohdun supistukset jatkuvat atosibaanihoidon aikana, tulee harkita muita hoitokeinoja.

Seuraavassa taulukossa esitetään bolusinjektion annostus ja sen jälkeen annettavan infuusion annostus:

Vaihe	Annostus	Injektio/infuusionopeus	Atosibaaniannos
1	0,9 ml bolusinjektio laskimoon annettuna 1 minuutin aikana	Ei oleellinen	6,75 mg
2	3 tunnin laskimoon annetun kyllästysinfuusion ajan	24 ml/h (300 µg/min)	54 mg
3	Jatkoinfuusio 45 tuntiin saakka laskimoon annettu infuusio	8 ml/h (100 µg/min)	270 mg saakka

Uusintahoito

Myös mahdollisesti tarvittava uusintahoito atosibaanilla tulee aloittaa bolusinjektiolla atosibaani 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, jonka jälkeen jatketaan infuusihoitoa atosibaani 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraatilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden tulee käyttää atosibaania varoen.

Pediatriset potilaat

Atosibaanin turvallisuutta ja tehoa käytettynä raskaana oleville, alle 18-vuotiaille naisille ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Atosibaania ei saa käyttää seuraavissa tiloissa:

- Sikiöikä alle 24 tai yli 33 täyttä viikkoa
- Ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen sikiöiän ollessa >30 viikkoa
- Sikiön syke on epänormaali
- Synnytystä edeltävä kohdun verenvuoto vaatii välitöntä synnytystä
- Eklampsia ja vakava pre-eklampsia vaativat synnytystä
- Sikiö kuollut kohtuun
- Kohdunsisäisen infektion epäily
- Eteisistukka
- Istukan irtoaminen
- Muut äidin tai sikiön tilat, joissa raskauden jatkaminen on vaarallista
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun atosibaania käytetään potilaille, joilla saattaa olla ennenaikainen sikiökalvojen repeytymisen vaara, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korionamnioniitin riskin valossa.

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Hoidettujen potilaiden pienen määrän vuoksi atosibaanin käytöstä monisikiöraskauksissa tai sikiöiän ollessa 24–27 viikkoa on vain vähän kokemusta. Näiden ryhmien atosibaanihoidosta saama hyöty on epävarmaa.

Atosibaanilla annettu uusintahoito on mahdollista, mutta kliinistä kokemusta on vain korkeintaan 3 uusintahoitokerrasta (ks. kohta 4.2).

Jos sikiön kasvu on hidastunut, päätös atosibaanihoidon jatkamisesta tai uudelleenaloittamisesta riippuu siitä, kuinka pitkälle sikiö on kehittynyt.

Kohdun supistuksia sekä sikiön sykettä olisi syytä tarkkailla atosibaania annettaessa sekä silloin, kun kohdun supistukset jatkuvat.

Atosibaani, joka on oksitosiinin antagonistina, saattaa teoriassa edesauttaa kohdun rentoutumista ja lisätä synnytyksen jälkeistä verenvuotoa, minkä vuoksi synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tulee seurata. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu riittämätöntä kohdun supistusta synnytyksen jälkeen.

Monisikiöraskaus ja tokolyytisesti aktiivisten valmisteiden, kuten kalsiumkanavan salpaajien ja beetamimeettien, käyttö on yhteydessä keuhkoedeeman kasvaneeseen riskiin. Tämän vuoksi atosibaania pitää käyttää varoen monisikiöraskauksissa ja/tai kun samanaikaisesti käytetään muita tokolyytisesti aktiivisia valmisteita (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska *in vitro* –tutkimuksissa on osoitettu, ettei atosibaani ole sytokromi P450 –järjestelmän substraatti eikä estä lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 –entsyymejä, on epätodennäköistä, että atosibaani osallistuisi sytokromi P450 –välitteisiin lääkeaineinteraktioihin.

Terveille vapaaehtoisille naisille on tehty interaktiotutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittävää interaktiota ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atosibaania saa käyttää vain silloin, kun ennenaikaiset kohdun supistukset todetaan raskauden keston ollessa 24–33 täyttä viikkoa.

Imetys

Jos nainen imettää vanhempaa lastaan raskaana ollessaan, tulisi imetys keskeyttää atosibaanin käytön ajaksi. Imetyksen aikaansaama oksitosiinin erityis voi lisätä kohdun supistuvuutta ja haitata tokolyytisen hoidon vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa atosibaanilla ei ole havaittu olevan vaikutusta imettämiseen. Pieniä atosibaanimääriä on havaittu siirtyvän plasmasta imettävien äitien rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Alkio- ja sikiötöksisuustutkimuksissa atosibaanilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Tutkimuksia koskien fertiliteettiä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä atosibaanitutkimuksissa kuvattiin mahdollisia atosibaanin äidille aiheuttamia haittavaikutuksia. Yhteensä 48 % atosibaanihoitoa saaneista potilaista koki haittavaikutuksia

kliinisissä tutkimuksissa. Havaitut vaikutukset olivat yleensä lieviä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus äideillä oli pahoinvointi (14 %).

Kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneillä ei havaittu erityisiä atosibaanin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vastasyntyneillä haittatapahtumat kuuluivat normaaliin vaihteluun, ja niiden ilmaantuvuutta voitiin verrata plaseboryhmään tai beetamimeettihoitoa saavaan ryhmään.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla olevassa taulukossa seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				Allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudosis			Kutina, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun verenvuoto, kohdun atonia
Yleisoireet ja muut antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktio	Kuume	

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Valmisteen markkinoilla olon aikana on raportoitu hengitykseen liittyviä tapahtumia, kuten hengenahdistusta ja keuhkoedeemaa, varsinkin kun samanaikaisesti on käytetty muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita, kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beetamimeettejä, ja/tai kun kyseessä ovat olleet naiset, joilla on monisikiöraskaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Muutama atosibaanin yliannostus on raportoitu, eikä niihin liittynyt mitään erikoisia merkkejä tai oireita. Yliannostukseen ei tunneta erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, ATC-koodi: G02CX01

Atosiban SUN sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitosiini), joka on ihmisen oksitosiinin kilpaileva antagonistinen reseptoritasolla. Rotilla ja marsuilla atosibaania osoitettiin sitoutuvan oksitosiinireseptoreihin vähentäen kohtulihakseen supistuvuutta ja lihastonusta ja estävän siten kohdun supistuvuutta. Atosibaania osoitettiin sitoutuvan myös vasopressiinireseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaania ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksenmukaisella annostuksella ennen aikaista kohdun supistuvuutta ja edistää kohdun rauhoittumista. Kohtu rentoutuu nopeasti sen jälkeen, kun atosibaania on annettu laskimonsisäisesti, ja kohdun supistukset vähenevät huomattavasti 10 minuutissa, ja kohtu rauhoittuu (≤ 4 supistusta/tunti) 12 tunnin ajaksi.

Faasi III:n kliinisiin tutkimuksiin (CAP-001-tutkimukset) osallistui 742 naista, joilla oli diagnosoitu ennen aikainen kohdun supistelu 23–33. raskausviikolla ja joille annettiin satunnaistetusti joko atosibaania (tämän selosteen mukaisesti) tai β -agonistia (annos titrattu).

Primaarinen päätetapahtuma: primaarinen päätetapahtuma oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvinnut vaihtoehtoja tokolyysiä 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tiedot osoittavat, että atosibaanihoitoa saaneista naisista 59,6 % ($n = 201$) ja β -agonistihoidon saaneista naisista 47,7 % ($n = 163$) ($p = 0,0004$) ei synnyttänyt eikä tarvinnut muuta tokolyysiä 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Suurin osa hoidon epäonnistumisista CAP-001-tutkimuksessa johtui huonosta siedettävyydestä. Riittämättömästä tehosta johtuvia hoidon epäonnistumisia oli merkittävästi enemmän ($p = 0,0003$) atosibaaniryhmässä ($n = 48$, 14,2 %) kuin β -agonistihoidon saaneiden naisten ryhmässä ($n = 20$, 5,8 %).

CAP-001-tutkimuksissa todennäköisyys, että synnytys lykkäytyi eikä muuta tokolyysiä tarvittu 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta, oli samanlainen atosibaani- ja beetamimeettiryhmän naisilla sikiöiän ollessa 24–28 viikkoa. Tämä havainto perustuu kuitenkin hyvin pieneen otokseen ($n = 129$ potilasta).

Sekundaariset päätetapahtumat: Sekundaarisiin tehokkuusparametreihin kuului niiden naisten osuus, joilla synnytys oli lykkäytynyt 48 tunnin jälkeen hoidon aloittamisesta. Eroa atosibaani- ja beetamimeettiryhmän välillä ei ollut tämän parametrin osalta.

Sikiöiän keskiarvo (SD) synnytyshetkellä oli molemmilla ryhmillä sama: 35,6 (3,9) viikkoa atosibaanilla hoidetussa ryhmässä ja 35,3 (4,2) viikkoa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,37$). Vastasyntyneiden tehohoitoyksikköön otto oli samanlaista molemmissa ryhmissä (noin 30 %), samoin kuin hoitoaika ja ventilaatiohoito. Syntymäpainon keskiarvo (SD) oli 2 491 (813) grammaa atosibaaniryhmässä ja 2 461 (831) grammaa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,58$).

Sikiön ja äidin osalta lopputulos ei näyttänyt eroavan atosibaanin ja β -agonistiryhmän kesken, mutta kliinisten tutkimusten voima ei ollut riittävä mahdollisen eron poissulkemiseksi.

Niistä 361 naisesta, jotka saivat atosibaanihoitoa faasi III:n tutkimuksissa, 73 sai vähintään yhden uusintahoidon, 8 sai vähintään kaksi uusintahoidon ja 2 sai kolme uusintahoidon (ks. kohta 4.4).

Koska atosibaanin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 24 täyttä viikkoa kestäneissä raskauksissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, ei atosibaanihoitoa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa sikiö-/imeväiskuolemien määrä plaseboryhmässä oli 5/295 (1,7 %) ja atosibaaniryhmässä 15/288 (5,2 %), joista kaksi tapahtui viiden ja kahdeksan kuukauden iässä. Atosibaaniryhmässä tapahtuneista kuolemista yksitoista koski raskauksia, joissa sikiöikä oli 20–24 viikkoa, mutta tässä alaryhmässä potilaiden jakautuminen oli epätasainen (19 naista atosibaaniryhmässä, 4 plaseboryhmässä). Silloin kun raskaus oli kestänyt yli 24 viikkoa, ei kuolleisuuslukuissa ollut eroja (plaseboryhmässä 1,7 % ja atosibaaniryhmässä 1,5 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä ei-raskaana olevilla koehenkilöillä, joille annettiin atosibaani-infuusioita (10–300 mikrog/min 12 tunnin aikana), vakaan tilan plasmapitoisuudet suurenvat suhteessa annokseen.

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Imeytyminen

Kun atosibaania annettiin infuusiona (300 mikrog/min 6–12 tunnin ajan) naisille, joilla oli kohdun ennaikaista supistustoimintaa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta (keskiarvo 442 ± 73 ng/ml, vaihteluväli 298–533 ng/ml).

Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti, alkuvaiheen (t_α) puoliintumisajan ollessa $0,21 \pm 0,01$ ja loppuvaiheen puoliintumisajan (t_β) $1,7 \pm 0,3$ tuntia. Puhdistuma oli keskimäärin $41,8 \pm 8,2$ litraa/h.

Jakautuminen

Jakaantumistilavuus oli keskimäärin $18,3 \pm 6,8$ litraa.

Atosibaani sitoutuu plasman proteiineihin raskaana olevilla naisilla 46–48 %:sti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaania ei jakaannu punasoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12.

Biotransformaatio

Ihmisellä plasmassa ja virtsassa tunnistettiin kaksi metaboliittia. Päämetaboliitin M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitosiini) suhde plasman atosibaanipitoisuuksiin oli 1,4 toisen tunnin kohdalla ja 2,8 infuusion lopussa. Ei tiedetä, kumuloituuko M1 kudoksiin.

Eliminaatio

Virtsasta atosibaania on todettu vain vähän; sen pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50 kertaa pienempi M1:n pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksitosiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

On epätodennäköistä, että atosibaani estäisi ihmisellä maksan sytokromi P450:n isoentsyymejä (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi viikkoa kestäneissä i.v.-toksisuustutkimuksissa (rotilla ja koirilla) ei havaittu lainkaan systeemisiä toksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat noin 10-kertaiset ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden. Niitä ei havaittu myöskään kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla (enintään 20 mg/kg/vrk s.c.). Suurin ihon alle annettu atosibaaniannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli noin kaksi kertaa suurempi kuin terapeuttinen annos ihmisistä hoidettaessa.

Tutkimuksia koskien fertilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostus kesti implantaatiovaiheesta raskauden myöhäisvaiheeseen, ei ilmennyt mitään vaikutuksia emoissa ja sikiöissä. Rotan sikiöllä altistus oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen sikiöön naisen saadessa laskimonsisäisiä infuusioita. Eläintutkimuksissa on havaittu, että atosibaanilla on maidoneritystä estävää vaikutusta, kuten oksitosiini-vaikutuksen estosta voidaan odottaa.

Atosibaani ei ollut onkogeeninen eikä mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Suolahappo (1M)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi injektiopullo sisältää 0,9 ml injektionestettä, joka vastaa 6,75 mg:a atosibaania. Väritön putkimainen lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutyyli-laippa ja harmaa kumisuljin ja joka on suljettu violetin värisellä alumiininapsautustiivisteellä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen valmisteen antamista.

Alkuvaiheen laskimonsisäisen injektion valmistus:

Ota ruiskuun 0,9 ml atosibaania 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä injektiopullosta, jonka merkitty tilavuus on 0,9 ml, ja anna se laskimoon hitaasti minuutin kestäväksi bolusannoksena asianmukaisessa lääkärin valvonnassa synnytysosastolla. Atosibaani 6,75 mg/0,9 ml -injektioneste tulee antaa välittömästi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/852/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n liuosampulli sisältää 37,5 mg atosibaania (asetaattina).

Yksi ml liuosta sisältää 7,5 mg atosibaania.

Kun valmiste on laimennettu, atosibaanipitoisuus on 0,75 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atosibaani on tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen raskaana oleville aikuisille naisille, silloin, kun

- kohdun supistukset ovat säännöllisiä ja ne kestävät vähintään 30 sekuntia siten, että niiden määrä on ≥ 4 supistusta 30 minuutissa
- kohdunkaula on auennut 1–3 cm (ensisyntyäjillä 0–3) ja kohdunkaulan häviäminen on ≥ 50 %
- sikiön ikä on 24–33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atosibaanihoito on aloitettava ja annettava ennenaikaisen synnytyksen hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Atosiban-valmistetta annetaan laskimonsisäisesti kolmena peräkkäisenä jaksona: aluksi antamalla bolusannos (6,75 mg) atosibaani 6,75 mg/0,9 ml -injektioinnestettä, heti sen jälkeen suuriannoksinen jatkuva infuusio (kyllästysinfuusio 300 mikrog/min) 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraattia kolmen tunnin aikana, ja sen jälkeen pienempi annos (jatkoinfuusio 100 mikrog/min) 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraattia aina 45 tuntiin saakka. Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Koko atosibaanihoitojakson aikana annettu vaikuttavan aineen kokonaisannos ei saisi olla yli 330,75 mg atosibaania.

Anto laskimoon on aloitettava mahdollisimman pian ennenaikaisen supistustoiminnan diagnoosin jälkeen antamalla aluksi bolusinjektio 6,75 mg/0,9 ml -atosibaani-injektioinnestettä (ks. tämän tuotteen valmisteyhteenveto). Bolusinjektioinnestettä annon jälkeen hoitoa jatketaan infusiona. Mikäli kohdun supistukset jatkuvat atosibaanihoidon aikana, tulee harkita muita hoitokeinoja.

Seuraavassa taulukossa esitetään bolusinjektion annostus ja sen jälkeen annettavan infuusion annostus:

Vaihe	Annostus	Injektio/infuusionopeus	Atosibaaniannos
1	0,9 ml bolusinjektio laskimoon annettuna 1 minuutin aikana	Ei oleellinen	6,75 mg
2	3 tunnin laskimoon annetun kyllästysinfuusion ajan	24 ml/h (300 µg/min)	54 mg
3	Jatkoinfuusio 45 tuntiin saakka laskimoon annettu infuusio	8 ml/h (100 µg/min)	270 mg saakka

Uusintahoito

Myös mahdollisesti tarvittava uusintahoito atosibaanilla tulee aloittaa bolusinjektioilla atosibaani 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, jonka jälkeen jatketaan infuusionhoitoa atosibaani 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraatilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden tulee käyttää atosibaania varoen.

Pediatriset potilaat

Atosibaanin turvallisuutta ja tehoa käytettynä raskaana oleville, alle 18-vuotiaille naisille ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Atosibaania ei saa käyttää seuraavissa tiloissa:

- Sikiöikä alle 24 tai yli 33 täyttä viikkoa
- Ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen sikiöiän ollessa >30 viikkoa
- Sikiön syke on epänormaali
- Synnytystä edeltävä kohdun verenvuoto vaatii välitöntä synnytystä
- Eklampsia ja vakava pre-eklampsia vaativat synnytystä
- Sikiö kuollut kohtuun
- Kohdunsisäisen infektion epäily
- Eteisistukka
- Istukan irtoaminen
- Muut äidin tai sikiön tilat, joissa raskauden jatkaminen on vaarallista
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun atosibaania käytetään potilaille, joilla saattaa olla ennenaikainen sikiökalvojen repeytymisen vaara, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korionamnioniitin riskin valossa.

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Hoidettujen potilaiden pienen määrän vuoksi atosibaanin käytöstä monisikiöraskauksissa tai sikiöiän ollessa 24–27 viikkoa on vain vähän kokemusta. Näiden ryhmien atosibaanihoidosta saama hyöty on epävarmaa.

Atosibaanilla annettu uusintahoito on mahdollista, mutta kliinistä kokemusta on vain korkeintaan 3 uusintahoitokerrasta (ks. kohta 4.2).

Jos sikiön kasvu on hidastunut, päätös atosibaanihoidon jatkamisesta tai uudelleenaloittamisesta riippuu siitä, kuinka pitkälle sikiö on kehittynyt.

Kohdun supistuksia sekä sikiön sykettä olisi syytä tarkkailla atosibaania annettaessa sekä silloin, kun kohdun supistukset jatkuvat.

Atosibaani, joka on oksitosiinin antagonistti, saattaa teoriassa edesauttaa kohdun rentoutumista ja lisätä synnytyksen jälkeistä verenvuotoa, minkä vuoksi synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tulee seurata. Kliinissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu riittämätöntä kohdun supistusta synnytyksen jälkeen.

Monisikiöraskaus ja tokolyttisesti aktiivisten valmisteiden, kuten kalsiumkanavan salpaajien ja beetamimeettien, käyttö on yhteydessä keuhkoedeeman kasvaneeseen riskiin. Tämän vuoksi atosibaania pitää käyttää varoen monisikiöraskauksissa ja/tai kun samanaikaisesti käytetään muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska *in vitro* –tutkimuksissa on osoitettu, ettei atosibaani ole sytokromi P450 –järjestelmän substraatti eikä estä lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 –entsyymejä, on epätodennäköistä, että atosibaani osallistuisi sytokromi P450 –välitteisiin lääkeaineinteraktioihin.

Terveille vapaaehtoisille naisille on tehty interaktiotutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittävää interaktiota ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atosibaania saa käyttää vain silloin, kun ennenaikaiset kohdun supistukset todetaan raskauden keston ollessa 24–33 täyttä viikkoa.

Imetys

Jos nainen imettää vanhempaa lastaan raskaana ollessaan, tulisi imetys keskeyttää atosibaanin käytön ajaksi. Imetyksen aikaansaama oksitosiinin erityis voi lisätä kohdun supistuvuutta ja haitata tokolyttisen hoidon vaikutusta.

Kliinissä tutkimuksissa atosibaanilla ei ole havaittu olevan vaikutusta imettämiseen. Pieniä atosibaanimääriä on havaittu siirtyvän plasmasta imettävien äitien rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa atosibaanilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä atosibaanitutkimuksissa kuvattiin mahdollisia atosibaanin äidille aiheuttamia haittavaikutuksia. Yhteensä 48 % atosibaanihoitoa saaneista potilaista koki haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Havaitut vaikutukset olivat yleensä lieviä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus äideillä oli pahoinvointi (14 %).

Kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneillä ei havaittu erityisiä atosibaanin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vastasyntyneillä haittatapahtumat kuuluivat normaaliin vaihteluun, ja niiden ilmaantuvuutta voitiin verrata plaseboryhmään tai beetamimeettihoitoa saavaan ryhmään.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla olevassa taulukossa seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				Allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudus			Kutina, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun verenvuoto, kohdun atonia
Yleisoireet ja muut antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktio	Kuume	

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Valmisteen markkinoilla olon aikana on raportoitu hengitykseen liittyviä tapahtumia, kuten hengenahdistusta ja keuhkoedeemaa, varsinkin kun samanaikaisesti on käytetty muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita, kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beetamimeettejä, ja/tai kun kyseessä ovat olleet naiset, joilla on monisikiöraskaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Muutama atosibaanin yliannostus on raportoitu, eikä niihin liittynyt mitään erikoisia merkkejä tai oireita. Yliannostukseen ei tunneta erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, ATC-koodi: G02CX01

Atosiban SUN sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oksisosiini), joka on ihmisen oksitosiinin kilpaileva antagonistireseptorasolla. Rotilla ja marsuilla atosibaenin osoitettiin sitoutuvan oksitosiinireseptoreihin vähentäen kohtulihaksen supistustiheyttä ja lihastonusta ja estävän siten kohdun supistelua. Atosibaanin osoitettiin sitoutuvan myös vasopressiinireseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaanilla ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksenmukaisella annostuksella ennen aikaista kohdun supistelua ja edistää kohdun rauhoittumista. Kohtu rentoutuu nopeasti sen jälkeen, kun atosibaania on annettu laskimonsisäisesti, ja kohdun supistukset vähenevät huomattavasti 10 minuutissa, ja kohtu rauhoittuu (≤ 4 supistusta/tunti) 12 tunnin ajaksi.

Faasi III:n kliinisiin tutkimuksiin (CAP-001-tutkimukset) osallistui 742 naista, joilla oli diagnosoitu ennen aikainen kohdun supistelu 23–33. raskausviikolla ja joille annettiin satunnaistetusti joko atosibaania (tämän selosteen mukaisesti) tai β -agonistia (annos titrattu).

Primaarinen päätetapahtuma: primaarinen päätetapahtuma oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvinneet vaihtoehtoista tokolyysiä 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tiedot osoittavat, että atosibaanihoitoa saaneista naisista 59,6 % (n = 201) ja β -agonistihoidon saaneista naisista 47,7 % (n = 163) (p = 0,0004) ei synnyttänyt eikä tarvinnut muuta tokolyysiä 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Suurin osa hoidon epäonnistumisista CAP-001-tutkimuksessa johtui huonosta siedettävyydestä. Riittämättömästä tehosta johtuvia hoidon epäonnistumisia oli merkittävästi enemmän (p = 0,0003) atosibaaniryhmässä (n = 48, 14,2 %) kuin β -agonistihoidon saaneiden naisten ryhmässä (n = 20, 5,8 %).

CAP-001-tutkimuksissa todennäköisyys, että synnytys lykkäytyi eikä muuta tokolyysiä tarvittu 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta, oli samanlainen atosibaani- ja beetamimeettiryhmän naisilla sikiöiän ollessa 24–28 viikkoa. Tämä havainto perustuu kuitenkin hyvin pieneen otokseen (n = 129 potilasta).

Sekundaariset päätetapahtumat: Sekundaarisiin tehokkuusparametreihin kuului niiden naisten osuus, joilla synnytys oli lykkäätynyt 48 tunnin jälkeen hoidon aloittamisesta. Eroa atosibaani- ja beetamimeettiryhmän välillä ei ollut tämän parametrin osalta.

Sikiöiän keskiarvo (SD) synnytyshetkellä oli molemmilla ryhmillä sama: 35,6 (3,9) viikkoa atosibaanilla hoidetussa ryhmässä ja 35,3 (4,2) viikkoa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä (p = 0,37). Vastasyntyneiden tehohoitoyksikköön otto oli samanlaista molemmissa ryhmissä (noin 30 %), samoin kuin hoitoaika ja ventilaatiohoito. Syntymäpainon keskiarvo (SD) oli 2 491 (813) grammaa atosibaaniryhmässä ja 2 461 (831) grammaa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä (p = 0,58).

Sikiön ja äidin osalta lopputulos ei näyttänyt eroavan atosibaanin ja β -agonistiryhmän kesken, mutta kliinisten tutkimusten voima ei ollut riittävä mahdollisen eron poissulkemiseksi.

Niistä 361 naisesta, jotka saivat atosibaani-hoitoa faasi III:n tutkimuksissa, 73 sai vähintään yhden uusintahoidon, 8 sai vähintään kaksi uusintahoitoa ja 2 sai kolme uusintahoitoa (ks. kohta 4.4).

Koska atosibaanin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 24 täyttä viikkoa kestäneissä raskauksissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, ei atosibaanihoitoa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa sikiö-/imeväiskuolemien määrä plaseboryhmässä oli 5/295 (1,7 %) ja atosibaaniryhmässä 15/288 (5,2 %), joista kaksi tapahtui viiden ja kahdeksan kuukauden iässä. Atosibaaniryhmässä tapahtuneista kuolemista yksitoista koski raskauksia, joissa sikiöikä oli 20–

24 viikkoa, mutta tässä alaryhmässä potilaiden jakautuminen oli epätasainen (19 naista atosibaaniryhmässä, 4 plaseboryhmässä). Silloin kun raskaus oli kestänyt yli 24 viikkoa, ei kuolleisuuslukuissa ollut eroja (plaseboryhmässä 1,7 % ja atosibaaniryhmässä 1,5 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä ei-raskaana olevilla koehenkilöillä, joille annettiin atosibaani-infuusioita (10–300 mikrog/min 12 tunnin aikana), vakaan tilan plasmapitoisuudet suurenivat suhteessa annokseen.

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Imeytyminen

Kun atosibaania annettiin infuusiona (300 mikrog/min 6–12 tunnin ajan) naisille, joilla oli kohdun ennen aikaista supistustoimintaa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta (keskiarvo 442 ± 73 ng/ml, vaihteluväli 298–533 ng/ml).

Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti, alkuvaiheen (t_α) puoliintumisajan ollessa $0,21 \pm 0,01$ ja loppuvaiheen puoliintumisajan (t_β) $1,7 \pm 0,3$ tuntia. Puhdistuma oli keskimäärin $41,8 \pm 8,2$ litraa/h.

Jakautuminen

Jakaantumistilavuus oli keskimäärin $18,3 \pm 6,8$ litraa.

Atosibaani sitoutuu plasman proteiineihin raskaana olevilla naisilla 46–48 %:sti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaania ei jakaannu punasoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12.

Biotransformaatio

Ihmisellä plasmassa ja virtsassa tunnistettiin kaksi metaboliittia. Päämetaboliitin M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitosiini) suhde plasman atosibaanipitoisuuksiin oli 1,4 toisen tunnin kohdalla ja 2,8 infuusion lopussa. Ei tiedetä, kumuloituu ko M1 kudoksiin.

Eliminaatio

Virtsasta atosibaania on todettu vain vähän; sen pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50 kertaa pienempi M1:n pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksitosiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

On epätodennäköistä, että atosibaani estäisi ihmisellä maksan sytokromi P450:n isoentsyymejä (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi viikkoa kestäneissä i.v.-toksisuustutkimuksissa (rotilla ja koirilla) ei havaittu lainkaan systeemisiä toksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat noin 10-kertaiset ihmisen terapeuttiseen annokseen nähden. Niitä ei havaittu myöskään kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa rotilla ja

koirilla (enintään 20 mg/kg/vrk s.c.). Suurin ihon alle annettu atosibaaniannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli noin kaksi kertaa suurempi kuin terapeuttinen annos ihmistä hoidettaessa.

Tutkimuksia koskien fertiliteettiä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostus kesti implantaatiovaiheesta raskauden myöhäisvaiheeseen, ei ilmennyt mitään vaikutuksia emoissa ja sikiöissä. Rotan sikiöllä altistus oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen sikiöön naisen saadessa laskimonsisäisiä infuusioita. Eläintutkimuksissa on havaittu, että atosibaanilla on maidoneritystä estävää vaikutusta, kuten oksitosiinivaikutuksen estosta voidaan odottaa.

Atosibaani ei ollut onkogeeninen eikä mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Suolahappo (1M)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa paitsi kohdassa 6.6 mainittujen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Laimennus on tehtävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen. Laskimonsisäistä antoa varten tehty laimennettu liuos tulee käyttää 24 tunnin kuluessa valmistamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi injektiopullo sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia, joka vastaa 37,5 mg:a atosibaania. Väritön putkimainen lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutyyli-laippa ja harmaa kumisuljin ja joka on suljettu violetin värisellä alumiininapsautustiivisteellä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen valmisteen antamista.

Laskimonsisäisen infuusioliuoksen valmistus:

Bolusannosta seuraavaa laskimoinfuusiota varten 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraatti on laimennettava johonkin seuraavista infuusionesteistä:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste, liuos
- Ringerin laktaatti liuos
- 5 %-inen glukoosi-liuos.

100 ml:n infuusiopussista vedetään 10 ml liuosta ja heitetään pois. Sen tilalle siirretään 10 ml 37,5 mg/5 ml -atosibaani-infuusiokonsentraattia kahdesta 5 ml:n injektiopullosta, jolloin atosibaanipitoisuus on 75 mg/100 ml.

Valmistettu laimennos on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Kyllästysinfuusio annetaan infusoimalla edellä kuvatulla tavalla valmistettu liuos 24 ml/tunti (18 mg/h) 3 tunnin aikana asianmukaisessa lääkärin valvonnassa synnytysosastolla. Kolmen tunnin kuluttua infuusionopeutta hidastetaan nopeuteen 8 ml/tunti.

Uudet 100 ml:n pussit valmistetaan kuvatulla tavalla infuusion jatkamista varten.

Jos valmistamiseen käytetään toisen kokoista infuusioliuospussia, tulee valmistus tehdä samassa suhteessa.

Tarkan annostuksen saavuttamiseksi on suositeltavaa käyttää säädettävää infuusiolaitetta virtausnopeuden määrittämiseen tippoina/min. I.v.-mikrotiputuskammiolla voidaan päästä kätevästi atosibaanille suositeltuja annostasoja varten tarvittaviin infuusionopeuksiin.

Jos muita lääkkeitä on annettava samaan aikaan laskimonsisäisesti, laskimokanyyli voidaan jakaa tai voidaan käyttää toista laskimonsisäistä antokohtaa. Tämä mahdollistaa infuusionopeuden jatkuvan erillisen kontrollin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/852/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
ALANKOMAAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaisia turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT PAHVIPAKKAUS

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektioneste, liuos
atosibaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,9 ml injektiopullo sisältää 6,75 mg atosibaania (asetaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, suolahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo (6,75 mg/0,9 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Vain laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

Liuos on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/852/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektioneste
atosibaani
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,9 ml (6,75 mg/0,9 ml)

6. MUUTA

EU/1/13/852/001

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT PAHVIPAKKAUS

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atosibaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 37,5 mg atosibaania (asetaattina)
Yksi ml liuosta sisältää 7,5 mg atosibaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, suolahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo (7,5 mg/ml)

Pitoisuus 0,75 mg/ml ohjeenmukaisesti laimennettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Vain laskimoon laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle
Laimennettu liuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/852/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml steriili konsentraatti
atosibaani
i.v. laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml (7,5 mg/ml)

6. MUUTA

EU/1/13/852/002

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injektioneste, liuos

atosibaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, kättilön tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Atosiban SUN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Atosiban SUN -valmistetta
3. Miten Atosiban SUN -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Atosiban SUN -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Atosiban SUN on ja mihin sitä käytetään

Atosiban SUN sisältää atosibaania. Sitä voidaan käyttää ehkäisemään lapsesi ennen aikaista syntymää. Atosiban SUN -valmistetta käytetään aikuisille, raskaana oleville naisille raskausviikoilla 24–33.

Atosiban SUN toimii vähentämällä kohdun supistusten voimakkuutta. Sen ansiosta supistukset myös harvenevat. Tämän valmiste aikaansaa estämällä elimistösi luonnollisen hormonin, oksitosiinin, kohtua supistavaa vaikutusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Atosiban SUN -valmistetta

Älä käytä Atosiban SUN -valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos raskautesi on kestänyt alle 24 viikkoa.
- jos raskautesi on kestänyt yli 33 viikkoa.
- jos lapsivetesä on tullut (kalvot ovat repeytyneet ennen aikaisesti) ja raskautesi on kestänyt 30 viikkoa tai kauemmin.
- jos syntymättömän lapsesi (sikiön) sydämen syke on epänormaali.
- jos sinulla esiintyy emättimen verenvuotoa ja lääkärisi haluaa käynnistää synnytyksen välittömästi.
- jos sinulla on vakava pre-eklampsia eli raskausmyrkytys ja lääkärisi haluaa käynnistää synnytyksen välittömästi. Vakavaan pre-eklampsiaan liittyy korkea verenpaine, nesteen kertyminen ja/tai valkuaista virtsassa.
- jos sinulla on eklampsia (raskauskouristus), joka muistuttaa vakavaa pre-eklampsiaa, mutta siihen liittyy lisäksi kouristelua. Tämä tarkoittaa, että synnytys on käynnistettävä välittömästi.
- jos syntymätön lapsesi on kuollut.
- jos sinulla on tai saattaa olla kohdunsisäinen infektio.

- jos istukkasi peittää synnytyskanavan.
- jos istukkasi on irtoamaisillaan kohdun seinästä.
- jos sinulla tai syntymättömällä lapsellasi on muita tiloja, joiden vuoksi raskauden jatkumisen katsotaan olevan vaarallista.

Älä käytä Atosiban SUN -valmistetta, jos jokin yllämainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärisi, kättilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, kättilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta

- jos luulet, että lapsivetesi on tullut (kalvojen enneaikainen repeytyminen).
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.
- jos raskautesi on viikoilla 24. – 27.
- jos sinulla on monisikiöraskaus.
- jos supistukset alkavat uudelleen, Atosiban SUN -hoito voidaan toistaa enintään kolme kertaa.
- jos syntymätön lapsesi on raskauden keston nähden pieni.
- synnytyksen jälkeen kohtusi supistumiskyky voi olla heikentynyt. Tämä saattaa aiheuttaa verenvuotoa.
- jos sinulla on monisikiöraskaus ja/tai sinulle annetaan lääkkeitä jotka voivat viivyttää lapsesi syntymää, kuten verenpainelääkettä. Tämä saattaa lisätä keuhkoedeeman riskiä (nesteiden kertyminen keuhkoihin).

Jos jokin yllämainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärisi, kättilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta.

Lapset ja nuoret

Atosiban SUN -valmisteen käyttöä raskaana oleville, alle 18-vuotiaille naisille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Atosiban SUN

Kerro lääkärillesi, kättilölle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana ja imetät vanhempaa lastasi, lopeta imetys Atosiban SUN -hoidon ajaksi.

3. Miten Atosiban SUN -valmistetta annetaan

Atosiban SUN -valmistetta antaa sinulle sairaalassa lääkäri, sairaanhoitaja tai kättilö. He määrittävät tarvitsemasi annoksen. He myös varmistavat, että liuos on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Atosiban SUN annetaan laskimoon (suonensisäisesti) kolmessa peräkkäisessä vaiheessa:

- Ensimmäinen laskimonsisäinen alkuinjektio 6,75 mg 0,9 ml:ssa annetaan hitaana minuutin kestävässä laskimoinjektiona.
- Seuraavaksi jatkuva infuusio (tippa) annoksella 18 mg/tunti 3 tunnin ajan.
- Lopuksi toinen jatkuva infuusio (tippa) annoksella 6 mg/tunti enintään 45 tunnin ajan, tai kunnes kohdun supistukset ovat rauhoittuneet.

Hoitokerta ei saa kestää yhteensä yli 48 tuntia.

Atosiban SUN -hoito voidaan uusida, mikäli supistuksesi alkavat uudelleen. Atosiban SUN -hoito voidaan toistaa enintään kolme kertaa.

Atosiban SUN -hoidon aikana supistuksiasi sekä syntymättömän lapsesi sydämen sykettä voidaan

seurata.

Enempää kuin kolmea uusintahoitokertaa yhden raskauden aikana ei suositella.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Äidillä havaitut haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä. Tunnettuja syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen kohdistuneita haittavaikutuksia ei ole.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä tämän lääkkeen käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (useammalla kuin 1:llä 10:stä)

- Pahoinvointi.

Yleiset (harvemmallalla kuin 1:llä 10:stä)

- Päänsärky.
- Huimauksen tunne.
- Kuumat aallot.
- Oksentelu.
- Nopea sydämen syke.
- Matala verenpaine. Oireina saattaa olla huimauksen ja heikotuksen tunne.
- Reaktio pistoskohdassa.
- Korkea verensokeri.

Melko harvinaiset (harvemmallalla kuin 1:llä 100:sta)

- Korkea ruumiinlämpö (kuume).
- Uniongelmat (unettomuus).
- Kutina.
- Ihottuma.

Harvinaiset (harvemmallalla kuin 1:llä 1000:sta)

- Synnytyksen jälkeen kohtusi supistumiskyky voi olla heikentynyt. Tämä saattaa aiheuttaa verenvuotoa.
- Allergiset reaktiot.

Saatat kokea hengenahdistusta tai keuhkoedeemaa (nesteiden kertymistä keuhkoihin) erityisesti, jos sinulla on monisikiöraskaus ja/tai saat lääkkeitä jotka voivat viivyttää lapsesi syntymää, kuten korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, kättilölle tai apteekkihenkilökunnalle, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Atosiban SUN -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, Käyt. viim. (KK/VVVV). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Valmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä värimuutoksia tai hiukkasia ennen antamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Atosiban SUN sisältää

- Vaikuttava aine on atosibaani.
- Yksi injektiopullo Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml -injektioestettä sisältää atosibaaniastetaattia, mikä vastaa 6,75 mg:a atosibaania 0,9 ml:
- Muut aineet ovat mannitoli, suolahappo ja injektioesteesiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml -injektioeste on kirkas, väritön ja partikkeliton liuos. Yksi pakkaus sisältää yhden 0,9 ml:n injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Εεστι/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Niederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

España

Laboratorios Ranbaxy S.L.
Passeig de Gràcia, 9
08007 Barcelona
Espanya
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Ranbaxy Italia S.p.A.
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

OHJEITA HOITOALAN AMMATILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:
(Katso myös kohta 3)

Käyttöohjeet

Ennen Atosiban SUN -valmisteen käyttöä on tarkistettava, että liuos on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Atosiban SUN annetaan laskimoon (suonensisäisesti) kolmessa peräkkäisessä vaiheessa:

- Ensimmäinen injektio 6,75 mg 0,9 ml:ssa annetaan hitaana minuutin kestäväenä laskimoinjektiona.
- Jatkuva infuusio nopeudella 24 ml/tunti 3 tunnin ajan.
- Jatkuva infuusio nopeudella 8 ml/tunti enintään 45 tunnin ajan, tai kunnes kohdun supistukset ovat rauhoittuneet.

Hoitokerran kokonaiskesto ei saisi ylittää 48 tuntia. Atosiban SUN -hoitajakso voidaan uusia, mikäli supistukset alkavat uudelleen. Atosiban SUN -uusintahoittoa ei suositella toistettavaksi enemmän kuin kolme kertaa yhden raskauden aikana.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

atosibaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, kättilön tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Atosiban SUN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Atosiban SUN -valmistetta
3. Miten Atosiban SUN -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Atosiban SUN -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Atosiban SUN on ja mihin sitä käytetään

Atosiban SUN sisältää atosibaania. Sitä voidaan käyttää ehkäisemään lapsesi ennen aikaista syntymää. Atosiban SUN -valmistetta käytetään aikuisille, raskaana oleville naisille raskausviikoilla 24–33.

Atosiban SUN toimii vähentämällä kohdun supistusten voimakkuutta. Sen ansiosta supistukset myös harvenevat. Tämän valmiste aikaansaa estämällä elimistösi luonnollisen hormonin, oksitosiinin, kohtua supistavaa vaikutusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Atosiban SUN -valmistetta

Älä käytä Atosiban SUN -valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos raskautesi on kestänyt alle 24 viikkoa.
- jos raskautesi on kestänyt yli 33 viikkoa.
- jos lapsivetesi on tullut (kalvot ovat repeytyneet ennen aikaisesti) ja raskautesi on kestänyt 30 viikkoa tai kauemmin.
- jos syntymättömän lapsesi (sikiön) sydämen syke on epänormaali.
- jos sinulla esiintyy emättimen verenvuotoa ja lääkärisi haluaa käynnistää synnytyksen välittömästi.
- jos sinulla on vakava pre-eklampsia eli raskausmyrkytys ja lääkärisi haluaa käynnistää synnytyksen välittömästi. Vakavaan pre-eklampsiaan liittyy korkea verenpaine, nesteen kertyminen ja/tai valkuaista virtsassa.
- jos sinulla on eklampsia (raskauskouristus), joka muistuttaa vakavaa pre-eklampsiaa, mutta siihen liittyy lisäksi kouristelua. Tämä tarkoittaa, että synnytys on käynnistettävä välittömästi.
- jos syntymätön lapsesi on kuollut.

- jos sinulla on tai saattaa olla kohdunsisäinen infektio.
- jos istukkasi peittää synnytyskanavan.
- jos istukkasi on irtoamaisillaan kohdun seinästä.
- jos sinulla tai syntymättömällä lapsellasi on muita tiloja, joiden vuoksi raskauden jatkumisen katsotaan olevan vaarallista.

Älä käytä Atosiban SUN -valmistetta, jos jokin yllämainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärisi, kätilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, kätilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta

- jos luulet, että lapsivetesi on tullut (kalvojen ennenaikainen repeytyminen).
- jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia.
- jos raskautesi on viikoilla 24. – 27.
- jos sinulla on monisikiöraskaus.
- jos supistukset alkavat uudelleen, Atosiban SUN -hoito voidaan toistaa enintään kolme kertaa.
- jos syntymätön lapsesi on raskauden keston nähden pieni.
- synnytyksen jälkeen kohtusi supistumiskyky voi olla heikentynyt. Tämä saattaa aiheuttaa verenvuotoa.
- jos sinulla on monisikiöraskaus ja/tai sinulle annetaan lääkkeitä jotka voivat viivyttää lapsesi syntymää, kuten verenpainelääkettä. Tämä saattaa lisätä keuhkoedeeman riskiä (nesteiden kertyminen keuhkoihin).

Jos jokin yllämainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärisi, kätilön tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Atosiban SUN -valmistetta.

Lapset ja nuoret

Atosiban SUN -valmisteen käyttöä raskaana oleville, alle 18-vuotiaille naisille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Atosiban SUN

Kerro lääkärillesi, kätilölle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana ja imetät vanhempaa lastasi, lopeta imetys Atosiban SUN -hoidon ajaksi.

3. Miten Atosiban SUN -valmistetta annetaan

Atosiban SUN -valmistetta antaa sinulle sairaalassa lääkäri, sairaanhoitaja tai kätilö. He määrittävät tarvitsemasi annoksen. He myös varmistavat, että liuos on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Atosiban SUN annetaan laskimoon (suonensisäisesti) kolmessa peräkkäisessä vaiheessa:

- Ensimmäinen laskimonsisäinen alkuinjektio 6,75 mg 0,9 ml:ssa annetaan hitaana minuutin kestäväenä laskimoinjektiona.
- Seuraavaksi jatkuva infuusio (tippa) annoksella 18 mg/tunti 3 tunnin ajan.
- Lopuksi toinen jatkuva infuusio (tippa) annoksella 6 mg/tunti enintään 45 tunnin ajan, tai kunnes kohdun supistukset ovat rauhoittuneet.

Hoitokerta ei saa kestää yhteensä yli 48 tuntia.

Atosiban SUN -hoito voidaan uusia, mikäli supistuksesi alkavat uudelleen. Atosiban SUN -hoito voidaan toistaa enintään kolme kertaa.

Atosiban SUN -hoidon aikana supistuksiasi sekä syntymättömän lapsesi sydämen sykettä voidaan seurata.

Enempää kuin kolmea uusintahoitokertaa yhden raskauden aikana ei suositella.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Äidillä havaitut haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä. Tunnettuja syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen kohdistuneita haittavaikutuksia ei ole.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä tämän lääkkeen käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (useammalla kuin 1:llä 10:stä)

- Pahoinvointi.

Yleiset (harvemmillä kuin 1:llä 10:stä)

- Päänsärky.
- Huimauksen tunne.
- Kuumat aallot.
- Oksentelu.
- Nopea sydämen syke.
- Matala verenpaine. Oireina saattaa olla huimauksen ja heikotuksen tunne.
- Reaktio pistoskohdassa.
- Korkea verensokeri.

Melko harvinaiset (harvemmillä kuin 1:llä 100:sta)

- Korkea ruumiinlämpö (kuume).
- Uniongelmat (unettomuus).
- Kutina.
- Ihottuma.

Harvinaiset (harvemmillä kuin 1:llä 1000:sta)

- Synnytyksen jälkeen kohtusi supistumiskyky voi olla heikentynyt. Tämä saattaa aiheuttaa verenvuotoa.
- Allergiset reaktiot.

Saatat kokea hengenahdistusta tai keuhkoedeemaa (nesteen kertymistä keuhkoihin) erityisesti, jos sinulla on monisikiöraskaus ja/tai saat lääkkeitä jotka voivat viivyttää lapsesi syntymää, kuten korkean verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, kätilölle tai apteekkihenkilökunnalle, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Atosiban SUN -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, Käyt. viim. (KK/VVVV).

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Suonensisäiseen annostukseen tarkoitettujen laimennokset on käytettävä 24 tunnin kuluessa valmistuksesta.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä värimuutoksia tai hiukkasia ennen antamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Atosiban SUN sisältää

- Vaikuttava aine on atosibaani.
- Yksi injektiopullo Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml –infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää atosibaaniastetaattia, mikä vastaa 37,5 mg:a atosibaania 5 ml:ssa.
- Muut aineet ovat mannitoli, suolahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkas, väritön ja partikkeliton liuos.

Yksi pakkaus sisältää yhden 5 ml injektiopullon liuosta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Niederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

España

Laboratorios Ranbaxy S.L.
Passeig de Gràcia, 9
08007 Barcelona
Espanya
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Ranbaxy Italia S.p.A.
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

OHJEITA HOITOALAN AMMATILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:
(Katso myös kohta 3)

Käyttöohjeet

Ennen Atosiban SUN -valmisteen käyttöä on tarkistettava, että liuos on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Atosiban SUN annetaan laskimoon (suonensisäisesti) kolmessa peräkkäisessä vaiheessa:

- Ensimmäinen injektio 6,75 mg 0,9 ml:ssa annetaan hitaana minuutin kestäväenä laskimoinjektiona.
- Jatkuva infuusio nopeudella 24 ml/tunti 3 tunnin ajan.
- Jatkuva infuusio nopeudella 8 ml/tunti enintään 45 tunnin ajan, tai kunnes kohdun supistukset ovat rauhoittuneet.

Hoitokerran kokonaiskesto ei saisi ylittää 48 tuntia. Atosiban SUN -hoitajakso voidaan uusia, mikäli supistukset alkavat uudelleen. Atosiban SUN -uusintahoittoa ei suositella toistettavaksi enemmän kuin kolme kertaa yhden raskauden aikana.

Laskimonsisäisen infuusionesteen valmistus

Laskimonsisäinen infuusioneste valmistetaan laimentamalla Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml – infuusiokonsentraatti, liuosta varten joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) – injektionesteeseen, Ringerin laktaattiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosi-liuokseen. Tämä tehdään ottamalla 100 ml:n pussista 10 ml nestettä pois ja siirtämällä sen tilalle 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml – infuusiokonsentraattia, liuosta varten kahdesta 5 ml:n injektiopullosta, jolloin atosibaani-pitoisuus on 75 mg/100 ml. Jos valmistamiseen käytetään toisen kokoista infuusioliuospussia, tulee valmistus tehdä samassa suhteessa.

Atosiban SUN -valmisteen kanssa samaan infuusionestepussiin ei saa sekoittaa muita lääkevalmisteita.