

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,9 ml otopine sadrži 6,75 mg atosibana (u obliku atosibanacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina, bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atosiban je indiciran za odgađanje prijetućeg prijevremenog poroda u odraslih trudnica sa:

- pravilnim kontrakcijama maternice u trajanju od najmanje 30 sekundi i frekvencijom od ≥ 4 u 30 minuta
- dilatacijom cerviksa od 1 do 3 cm (0-3 za nulipare) i skraćanjem za $\geq 50\%$
- gestacijska dob od 24 do 33 navršena tjedna
- normalna fetalna frekvencija srca

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje lijekom atosiban treba započeti i voditi liječnik s iskustvom u liječenju prijevremenog poroda.

Atosiban se daje intravenski u tri uzastopne faze: inicijalna bolus doza (6,75 mg), atosibanom 6,75 mg/0,9 ml otopinom za injekcije, nakon čega odmah slijedi kontinuirana infuzija visoke doze (infuzija udarne doze 300 mikrograma/min) atosibana 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju tijekom tri sata, te potom niža doza atosibana 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju (naredna infuzija od 100 mikrograma/min) do 45 sati. Liječenje ne smije trajati duže od 48 sati. Ukupna primijenjena doza tijekom punog tijeka terapije lijekom atosiban ne bi smjela biti veća od 330,75 mg atosibana.

Intravensku terapiju primjenom inicijalne bolus injekcije potrebno je započeti što je moguće ranije nakon postavljanja dijagnoze prijevremenog poroda. Nakon injiciranja bolusa, potrebno je nastaviti s infuzijom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, koncentrat za otopinu za infuziju). Ukoliko su kontrakcije maternice i dalje prisutne za vrijeme liječenja lijekom atosiban, potrebno je razmisliti o drugoj terapiji.

Sljedeća tablica prikazuje kompletno doziranje bolus injekcije, nakon koje slijedi infuzija:

Korak	Režim	Brzina infuzije	Doza atosibana
1	0,9 ml intravenska bolus injekcija tijekom 1 minute	nije primjenjivo	6,75 mg
2	3 sata intravenske infuzije udarne doze	24 ml/sat (300 µg/min)	54 mg
3	Sljedeća intravenska infuzija do 45 sati	8 ml/sat (100 µg/min)	Sve do 270 mg

Ponovno liječenje

Ukoliko je potrebno ponovljeno liječenje atosibanom, ono također treba započeti s bolus injekcijom atosibana 6,75 mg/0,9 ml, otopina za injekciju nakon čega slijedi infuzija atosibana 37,5 mg/5 ml, koncentrata za otopinu za infuziju.

Posebne populacije

Bolesnice s oštećenjima bubrega ili jetre

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnica s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost atosibana u trudnica starosne dobi manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu

Upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Atosiban se ne smije primjenjivati kod sljedećih stanja:

- Gestacijska dob ispod 24 ili iznad 33 navršena tjedna
- Prijevremena ruptura vodenjaka >30 gestacijskog tjedna
- Abnormalna fetalna frekvencija srca
- Antepartalna krvarenje iz maternice, koje zahtijeva trenutni porod
- Eklampsija i teška preeklampsija koja zahtijeva porod
- Intrauterina fetalna smrt
- Suspektna intrauterina infekcija
- *Placenta praevia*
- *Abrupcija placentae*
- Bilo koje drugo stanje majke ili fetusa, kod kojeg je nastavak trudnoće opasan
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se atosiban koristi u bolesnica u kojih se ne može isključiti prijevremena ruptura vodenjaka, potrebno je procijeniti korist odgode poroda s obzirom na potencijalni rizik korioamnionitisa.

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana

izlučuje urinom. U bolesnica s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Postoji samo ograničeno kliničko iskustvo s primjenom atosibana kod višeplođnih trudnoća, ili u skupini s gestacijskom dobi između 24 i 27 tjedana, s obzirom na mali broj liječenih bolesnica. Stoga nije sigurna korist od atosibana u ovim podskupinama.

Moguće je ponovno liječenje lijekom atosiban, ali dostupno je samo ograničeno kliničko iskustvo s višekratnim ponovnim liječenjem, do ukupno 3 ponovna liječenja (vidjeti dio 4.2).

U slučaju intrauterinog zastoja u rastu, odluka o nastavku ili ponovnom započinjanju liječenja lijekom atosiban ovisi o procjeni zrelosti fetusa.

Treba pratiti kontrakcije maternice i fetalne frekvencije srca tijekom primjene atosibana kao i u slučaju perzistentnih kontrakcija maternice.

Atosiban, kao antagonist oksitocina, teoretski može olakšati relaksaciju maternice i postpartalno krvarenje te je stoga potrebno obratiti pozornost na gubitak krvi nakon poroda. Međutim, tijekom kliničkih ispitivanja nisu opažene neprikladne kontrakcije maternice nakon poroda.

Višeplođna trudnoća i medicinski proizvodi s tokolitičkom aktivnosti kao što su blokatori kalcijevih kanala i beta-mimetici povezani su s povećanim rizikom od edema pluća. Zato je potrebno pažljivo koristiti atosiban u slučaju višeplođne trudnoće i/ili konkomitantne primjene drugih lijekova s tokolitičkom aktivnosti (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Malo je vjerojatno da je atosiban uključen u interakcije među lijekovima koje su posredovane citokromom P450, budući da su *in vitro* ispitivanja pokazala da atosiban nije supstrat za sustav citokroma P450 i ne inhibira metabolizam lijekova putem enzima citokroma P450.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih ženskih dobrovoljaca s labetalolom i betametazonom. Nisu opažene klinički relevantne interakcije između atosibana i betametazona ili labetalola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Atosiban se smije primijeniti samo kod dijagnoze prijevremenog poroda između navršenog 24 i 33 tjedna trudnoće.

Dojenje

Ako za vrijeme trudnoće žena već doji starije dijete, treba prestati s dojenjem tijekom trajanja liječenja lijekom atosiban budući da otpuštanje oksitocina tijekom dojenja može pojačati kontrakcije maternice i djelovati suprotno učinku tokolitičke terapije.

U kliničkim ispitivanjima s atosibanom nisu opaženi učinci na dojenje. Dokazano je da male količine atosibana prelaze iz plazme u majčino mlijeko dojilja.

Plodnost

Ispitivanje embrio-fetalne toksičnosti s atosibanom nisu pokazale njegov toksični učinak. Ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije relevantno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opisane su moguće nuspojave na majku tijekom primjene atosibana u kliničkim ispitivanjima. Ukupno 48% bolesnica liječenih atosibanom opisalo je nuspojave za vrijeme kliničkih ispitivanja. Uočene nuspojave općenito su bile umjerene težine. Najčešća prijavljena nuspojava kod majki je mučnina (14%).

Klinička ispitivanja nisu otkrila nikakve specifične nuspojave atosibana na novorođenče. Nuspojave u djeteta bile su u rasponu normalne varijacije i usporedive s incidencijom obje skupine, s placebom i s beta-mimeticima.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava navodi se prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija po organskim sustavima (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijska reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji			Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji		Tahikardia		
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, navala vrućine		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Svrbež, osip	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Krvarenje iz maternice, atonija maternice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu injiciranja	Pireksija	

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilježe se respiratorni događaji poput dispneje i edema pluća, posebno u slučaju istovremene primjene drugih lijekova s tokolitičkom aktivnosti kao što su kalcijevi antagonisti i beta-mimeticima, i/ili višeprodna trudnoća u žena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Opisano je nekoliko slučajeva predoziranja atosibanom, koji su se dogodili bez ikakvih specifičnih znakova ili simptoma. Nije poznata specifična terapija u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki lijekovi, ATK oznaka: G02CX01

Atosiban SUN sadrži atosiban (INN), sintetski peptid ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oksitocin) koji je kompetitivni antagonist ljudskog oksitocina na razini receptora. Pokazano je da se atosiban u štakora i zamoraca veže na receptore za oksitocin, smanjuje frekvenciju kontrakcija i tonus muskulature maternice, što rezultira supresijom kontrakcija maternice. Također je pokazano da se atosiban veže na vazopresinski receptor, čime inhibira učinak vazopresina. Atosiban nije imao kardiovaskularnih učinaka u životinja.

U slučaju prijetućeg prijevremenog poroda u žena, atosiban u preporučenoj dozi antagonizira kontrakcije maternice i inducira smirivanje maternice. Nastup relaksacije maternice nakon davanja atosibana je brz, pri čemu dolazi do značajnog smanjivanja kontrakcija maternice unutar 10 minuta i postizanja stabilnog smirivanja (≤ 4 kontrakcija/sat) tijekom 12 sati.

Klinička ispitivanja faze III (CAP-001 ispitivanje) uključuju podatke od 742 žene u kojih je postavljena dijagnoza prijetućeg prijevremenog poroda u 23-33 tjedna trudnoće i koje su randomizirane prema davanju atosibana (sukladno ovoj uputi) ili β -agonista (s titriranjem dozom).

Primarni ishod: primarni ishod djelotvornosti bio je udio žena koje nisu rodile i koje nisu zahtijevale dodatnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Podaci pokazuju da 59,6% (n=201) odnosno 47,7% (n=163) žena liječenih atosibanom odnosno β -agonistom (p=0,0004), nije rodilo i nije zahtijevalo alternativnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Većina slučajeva neuspješnog liječenja u CAP-001 bila je uzrokovana slabom podnošljivošću. Neuspjeh liječenja uzrokovan nedovoljnom djelotvornošću bio je značajno (p=0,0003) češći s atosibanom (n=48; 14,2%), nego u žena liječenih β -agonistom (n=20; 5,8%).

U CAP-001 ispitivanjima je vjerojatnost izostanka poroda i potrebe za alternativnom tokolizom unutar 7 dana od početka liječenja bila slična u žena liječenih atosibanom i beta-mimeticima u gestacijskoj dobi od 24-28 tjedana. Međutim, ovaj nalaz se temelji na vrlo malom uzorku (n=129 bolesnika).

Sekundarni ishodi: parametri sekundarne djelotvornosti uključivali su udio žena u koje nisu rodile unutar 48 h od započinjanja liječenja. Nije bilo razlike između skupina s atosibanom i beta-mimeticima s obzirom na ovaj parametar.

Srednja vrijednost (SD) gestacijske dobi pri porodu bila je jednaka u obje skupine: 35,6 (3,9) odnosno 35,3 (4,2) tjedana za skupinu s atosibanom, odnosno β -agonistom (p=0,37). Prijem u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja također je bio sličan za obje liječene skupine (otprilike 30%), kao i trajanje boravka i terapije respiratorom. Srednja vrijednost (SD) porođajne težina iznosila je 2491 (813) gram u skupini s atosibanom i 2461 (831) gram u skupini s β -agonistom (p=0,58).

Čini se da ishod u fetusa i majke nije bio različit između skupina s atosibanom i β -agonistom, ali klinička ispitivanja nisu imala dovoljnu snagu za isključivanje moguće razlike.

Među 361 ženom koja je liječena atosibanom u ispitivanjima faze III, 73 su primile najmanje jedno ponovno liječenje, 8 je primilo najmanje 2 ponovna liječenja, dok su 2 primile najmanje 3 ponovna liječenja (vidjeti dio 4.4).

Budući da sigurnost i djelotvornost atosibana u žena s gestacijskom dobi manjom od navršena 24 tjedna nije utvrđena u kontroliranim randomiziranim ispitivanjima, ne preporučuje se liječenje atosibanom u ovoj skupini bolesnica (vidjeti dio 4.3).

U placebo-kontroliranom ispitivanju smrtnost fetusa/dojenčeta iznosila je 5/295 (1,7%) u skupini s placebom i 15/288 (5,2%) u skupini s atosibanom, pri čemu su dva slučaja zabilježena u petom i osmom mjesecu života. Jedanaest od 15 smrtnih slučajeva u skupini s atosibanom odnosilo se na trudnoće u gestacijskoj dobi od 20 do 24 tjedna, iako je distribucija bolesnica u ovoj podskupini bila nejednaka (19 žena na atosibanu, 4 na placebo). Nije bilo razlike u stopi smrtnosti u žena s gestacijskom dobi većom od 24 tjedna (1,7% u skupini s placebom i 1,5% u skupini s atosibanom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U zdravih žena koje nisu bile trudne i primale su infuziju atosibana (10 do 300 mikrograma/min tijekom 12 sati), koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se razmjerno dozi.

Pokazano je da klirens, volumen distribucije i poluvrijeme života ne ovise o dozi.

Apsorpcija

U žena s prijevremenim porodom koje su primale infuziju atosibana (300 mikrograma/min tijekom 6 do 12 sati), stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postignuto je unutar jednog sata nakon početka infuzije (srednja vrijednost 442 ± 73 ng/ml, raspon 298 do 533 ng/ml).

Nakon završetka infuzije koncentracija u plazmi brzo je padala s početnim (t_a) i terminalnim (t_b) poluvremenom života od $0,21 \pm 0,01$, odnosno $1,7 \pm 0,3$ sati. Srednja vrijednost klirensa iznosila je $41,8 \pm 8,2$ litara/h.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je $18,3 \pm 6,8$ litara.

Vezanje atosibana na proteine plazme u trudnica iznosi 46 do 48%. Nije poznato da li se slobodna frakcija u majčinom i fetalnom dijelu značajno razlikuje. Atosiban ne raspodjeljuje u crvene krvne stanice.

Atosiban prolazi placentu. Nakon infuzije od 300 mikrograma/min u zdravih trudnica u terminu omjer koncentracije atosibana između fetusa i majke iznosio je 0,12.

Biotransformacija

Dva su metabolita identificirana u plazmi i urinu ljudi. Omjer glavnog metabolita M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocin) prema koncentraciji atosibana u plazmi iznosio je 1,4 odnosno 2,8 nakon dva sata i na kraju infuzije. Nije poznato da li se M1 nakuplja u tkivima.

Eliminacija

Atosiban se nalazi samo u malim količinama u urinu, pri čemu je njegova koncentracija u urinu oko 50 puta niža od koncentracije M1. Udio atosibana koji se eliminira fecesom nije poznat. Glavni metabolit M1 je otprilike 10 puta manje potentan od atosibana u inhibiciji kontrakcija maternice uzrokovanih oksitocinom *in vitro*. Metabolit M1 se izlučuje u mlijeku (vidjeti dio 4.6).

Bolesnice s oštećenjima bubrega ili jetre

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Malo je vjerojatno da atosiban inhibira hepatalne izooblike citokroma P450 u ljudi (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom dvotjednih ispitivanja o toksičnosti kod intravenskog davanja nisu opaženi sistemski toksični učinci (u štakora i pasa) s dozama koje su bile otprilike 10 puta veće od ljudske terapijske doze, kao i tijekom tromjesečnih ispitivanja toksičnosti u štakora i pasa (do 20 mg/kg/dan s.c.). Najveća supkutana doza atosibana koja nije dovela do nepoželjnih učinaka bila je otprilike dva puta veća od humane terapijske doze.

Nisu provedena ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj. Reprodukcijska ispitivanja toksičnosti, s primjenom od implantacije do kasne trudnoće nisu pokazale toksične učinke na majku i fetus. Izloženost fetusa štakora bila je otprilike četiri puta veća od one koju je primio ljudski fetus tijekom intravenske infuzije u žena. Ispitivanja na životinjama pokazala su inhibiciju laktacije koja odgovara očekivanom inhibitornom djelovanju oksitocina.

Atosiban nije bio onkogen, niti mutagen u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Kloridna kiselina 1M
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna bočica otopine za injekciju sadrži 0,9 ml otopine što odgovara 6,75 mg atosibana. Bezbojna cjevasta staklena bočica (tip I) s bromobutilnim sivim gumenim čepom i zatvorena „flip off“ ljubičastim aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, bočice je potrebno vizualno pregledati na moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Priprema početne intravenske injekcije:

Izvučite 0,9 ml iz bočice atosibana 6,75 mg/0,9 ml, otopine za injekciju označene s 0,9 ml i primijenite polako u venu u obliku bolusa tijekom jedne minute, uz prikladni medicinski nadzor na odjelu porodništva. Atosiban 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju mora se odmah upotrijebiti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/852/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 37,5 mg atosibana (u obliku atosibanacetata).

Jedan ml otopine sadrži 7,5 mg atosibana.

Nakon razrjeđivanja, koncentracija atosibana je 0,75 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna otopina, bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atosiban je indiciran za odgađanje prijetjećeg prijevremenog poroda u odraslih trudnica sa:

- pravilnim kontrakcijama maternice u trajanju od najmanje 30 sekundi i frekvencijom od ≥ 4 u 30 minuta
- dilatacijom cerviksa od 1 do 3 cm (0-3 za nulipare) i skraćanjem za $\geq 50\%$
- gestacijska dob od 24 do 33 navršena tjedna
- normalna fetalna frekvencija srca

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje lijekom atosiban treba započeti i voditi liječnik s iskustvom u liječenju prijevremenog poroda.

Atosiban se daje intravenski u tri uzastopne faze: inicijalna bolus doza (6,75 mg), atosibanom 6,75 mg/0,9 ml otopinom za injekcije, nakon čega odmah slijedi kontinuirana infuzija visoke doze (infuzija udarne doze 300 mikrograma/min) atosibana 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju tijekom tri sata, te potom niža doza atosibana 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju (naredna infuzija od 100 mikrograma/min) do 48 sati. Liječenje ne smije trajati duže od 48 sati. Ukupna primijenjena doza tijekom punog tijeka terapije lijekom atosiban ne bi smjela biti veća od 330,75 mg atosibana.

Intravensku terapiju primjenom inicijalne bolus injekcije atosibana 6,75 mg/0,9 ml, otopine za injekciju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka) potrebno je započeti što je moguće ranije nakon postavljanja dijagnoze prijevremenog poroda. Nakon injiciranja bolusa, potrebno je nastaviti s infuzijom. Ukoliko su kontrakcije maternice i dalje prisutne za vrijeme liječenja lijekom atosiban, potrebno je razmisliti o drugoj terapiji.

Sljedeća tablica prikazuje kompletno doziranje bolus injekcije, nakon koje slijedi infuzija:

Korak	Režim	Brzina infuzije	Doza atosibana
1	0,9 ml intravenska bolus injekcija tijekom 1 minute	nije primjenjivo	6,75 mg
2	3 sata intravenske infuzije udarne doze	24 ml/sat (300 µg/min)	54 mg
3	Sljedeća intravenska infuzija do 45 sati	8 ml/sat (100 µg/min)	Sve do 270 mg

Ponovno liječenje

Ukoliko je potrebno ponovljeno liječenje atosibanom, ono također treba započeti s bolus injekcijom atosibana 6,75 mg/0,9 ml, otopina za injekciju nakon čega slijedi infuzija atosibana 37,5 mg/5 ml, koncentrata za otopinu za infuziju.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjima bubrega ili jetre

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost atosibana u trudnica starosne dobi manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu

Upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Atosiban se ne smije primjenjivati kod sljedećih stanja:

- Gestacijska dob ispod 24 ili iznad 33 navršena tjedna
- Prijevremena ruptura vodenjaka >30 gestacijskog tjedna
- Abnormalna fetalna frekvencija srca
- Antepartalo krvarenje iz maternice, koje zahtijeva trenutni porod
- Eklampsija i teška preeklampsija koja zahtijeva porod
- Intrauterina fetalna smrt
- Suspektna intrauterina infekcija
- *Placenta praevia*
- *Abrupcija placentae*
- Bilo koje drugo stanje majke ili fetusa, kod kojeg je nastavak trudnoće opasan
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se atosiban koristi u bolesnika u kojih se ne može isključiti prijevremena ruptura vodenjaka, potrebno je procijeniti korist odgode poroda s obzirom na potencijalni rizik korioamnionitisa.

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana

izlučuje urinom. U bolesnica s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Postoji samo ograničeno kliničko iskustvo s primjenom atosibana kod višeplođnih trudnoća, ili u skupini s gestacijskom dobi između 24 i 27 tjedana, s obzirom na mali broj liječenih bolesnica. Stoga nije sigurna korist od atosibana u ovim podskupinama.

Moguće je ponovno liječenje lijekom atosiban, ali dostupno je samo ograničeno kliničko iskustvo s višekratnim ponovnim liječenjem, do ukupno 3 ponovna liječenja (vidjeti dio 4.2).

U slučaju intrauterinog zastoja u rastu, odluka o nastavku ili ponovnom započinjanju liječenja lijekom atosiban ovisi o procjeni zrelosti fetusa.

Treba pratiti kontrakcije maternice i fetalne frekvencije srca tijekom primjene atosibana kao i u slučaju perzistentnih kontrakcija maternice.

Atosiban, kao antagonist oksitocina, teoretski može olakšati relaksaciju maternice i postpartalno krvarenje te je stoga potrebno obratiti pozornost na gubitak krvi nakon poroda. Međutim, tijekom kliničkih ispitivanja nisu opažene neprikladne kontrakcije maternice nakon poroda.

Višeplođna trudnoća i medicinski proizvodi s tokolitičkom aktivnosti kao što su blokatori kalcijevih kanala i beta-mimetici povezani su s povećanim rizikom od edema pluća. Zato pažljivo koristite atosiban u slučaju višeplođne trudnoće i/ili istovremene primjene drugih lijekova s tokolitičkom aktivnosti (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Malo je vjerojatno da je atosiban uključen u interakcije među lijekovima koje su posredovane citokromom P450, budući da su *in vitro* ispitivanja pokazala da atosiban nije supstrat za sustav citokroma P450 i ne inhibira metabolizam lijekova putem enzima citokroma P450.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih ženskih dobrovoljaca s labetalolom i betametazonom. Nisu opažene klinički relevantne interakcije između atosibana i betametazona ili labetalola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Atosiban se smije primijeniti samo kod dijagnoze prijevremenog poroda između navršenog 24 i 33 tjedna trudnoće.

Dojenje

Ako za vrijeme trudnoće žena već doji mlađe dijete, treba prestati s dojenjem tijekom trajanja liječenja lijekom atosiban budući da se tijekom trudnoće otpušta oksitocin koji može pojačati kontrakcije maternice i smanjit učinak tokolitičke terapije.

U kliničkim ispitivanjima s atosibanom nisu opaženi učinci na dojenje. Dokazano je da male količine atosibana prelaze iz plazme u majčino mlijeko dojilja.

Plodnost

Ispitivanje embrio-fetalne toksičnosti s atosibanom nisu pokazale njegov toksični učinak. Ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije relevantno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opisane su moguće nuspojave na majku tijekom primjene atosibana u kliničkim ispitivanjima. Ukupno 48% bolesnica liječenih atosibanom opisalo je nuspojave za vrijeme kliničkih ispitivanja. Uočene nuspojave općenito su bile umjerene težine. Najčešća prijavljena nuspojava kod majki je mučnina (14%).

Klinička ispitivanja nisu otkrila nikakve specifične nuspojave atosibana na novorođenče. Nuspojave u djeteta bile su u rasponu normalne varijacije i usporedive s incidencijom i u skupina s placebom i s beta-mimeticima.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava navodi se prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija po organskim sustavima (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijska reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji			Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji		Tahikardia		
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, navala vrućine		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Svrbež, osip	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Krvarenje iz maternice, atonija maternice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcija na mjestu injekcije	Pireksija	

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilježe se dišne pojave poput dispneje i edema pluća, posebno u slučaju istovremene primjene drugih lijekova s tokolitičkom aktivnosti kao što su kalcijevi antagonisti i beta-mimetic, i/ili višepodna trudnoća u žena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Opisano je svega nekoliko slučajeva predoziranja atosibanom, koji su prošli bez specifičnih znakova i simptoma. Nije poznata specifična terapija u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki lijekovi, ATK oznaka: G02CX01

Atosiban SUN sadrži atosiban (INN), sintetski peptid ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oksitocin) koji je kompetitivni antagonist ljudskog oksitocina na razini receptora. Pokazano je da se atosiban u štakora i zamoraca veže na receptore za oksitocin, smanjuje frekvenciju kontrakcija i tonus mišićne materice, što rezultira supresijom kontrakcija materice. Također je pokazano da se atosiban veže na vazopresinski receptor, čime inhibira učinak vazopresina. Atosiban nije imao kardiovaskularnih učinaka u životinja.

U slučaju prijevremenog poroda u žena, atosiban u preporučenoj dozi antagonizira kontrakcije materice i inducira smirivanje materice. Nastup relaksacije materice nakon davanja atosibana je brz, pri čemu dolazi do značajnog smanjivanja kontrakcija materice unutar 10 minuta i postizanja stabilnog smirivanja (≤ 4 kontrakcija/sat) tijekom 12 sati.

Klinička ispitivanja faze III (CAP-001 ispitivanje) uključuju podatke od 742 žene u kojih je postavljena dijagnoza prijevremenog poroda u 23-33 tjedna trudnoće i koje su randomizirane prema davanju atosibana (sukladno ovoj uputi) ili β -agonista (s titriranjem doze).

Primarni ishod: primarni ishod djelotvornosti bio je udio žena koje nisu rodile i koje nisu zahtijevale dodatnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Podaci pokazuju da 59,6% (n=201) odnosno 47,7% (n=163) žena liječenih atosibanom odnosno β -agonistom (p=0,0004), nije rodilo i nije zahtijevalo alternativnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Većina slučajeva neuspješnog liječenja u CAP-001 bila je uzrokovana slabom podnošljivošću. Neuspjeh liječenja uzrokovan nedovoljnom djelotvornošću bio je značajno (p=0,0003) češći s atosibanom (n=48; 14,2%), nego u žena liječenih β -agonistom (n=20; 5,8%).

U CAP-001 ispitivanjima je vjerojatnost izostanka poroda i potrebe za alternativnom tokolizom unutar 7 dana od početka liječenja bila slična u žena liječenih atosibanom i beta-mimeticima u gestacijskoj dobi od 24-28 tjedana. Međutim, ovaj nalaz se temelji na vrlo malom uzorku (n=129 bolesnika).

Sekundarni ishodi: parametri sekundarne djelotvornosti uključivali su udio žena u kojih je porod izostao unutar 48 h od započinjanja liječenja. Nije bilo razlike između skupina s atosibanom i beta-mimeticima s obzirom na ovaj parametar.

Srednja (SD) gestacijska dob pri porodu bila je jednaka u obje skupine: 35,6 (3,9) odnosno 35,3 (4,2) tjedana za skupinu s atosibanom, odnosno β -agonistom (p=0,37). Prijem u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja također je bio sličan za obje liječene skupine (otprilike 30%), kao i trajanje boravka i terapije respiratorom. Srednja (SD) porođajna težina iznosila je 2491 (813) grama u skupini s atosibanom i 2461 (831) grama u skupini s β -agonistom (p=0,58).

Čini se da ishod u fetusa i majke nije bio različit između skupina s atosibanom i β -agonistom, ali klinička ispitivanja nisu imala dovoljnu snagu za isključivanje moguće razlike.

Među 361 ženom koja je liječena atosibanom u ispitivanjima faze III, 73 su primile najmanje jedno ponovno liječenje, 8 je primilo najmanje 2 ponovna liječenja, dok su 2 primile najmanje 3 ponovna liječenja (vidjeti dio 4.4).

Budući da sigurnost i djelotvornost atosibana u žena s gestacijskom dobi manjoj od navršena 24 tjedna nije utvrđena u kontroliranim randomiziranim ispitivanjima, ne preporučuje se liječenje atosibanom u ovoj skupini (vidjeti dio 4.3).

U placebo-kontroliranom ispitivanju smrtnost fetusa/dojenčeta iznosila je 5/295 (1,7%) u skupini s placebom i 15/288 (5,2%) u skupini s atosibanom, pri čemu su dva slučaja zabilježena u petom i osmom mjesecu života. Jedanaest od 15 smrtnih slučajeva u skupini s atosibanom odnosilo se na trudnoće u gestacijskoj dobi od 20 do 24 tjedna, iako je distribucija bolesnica u ovoj podskupini bila nejednaka (19 žena na atosibanu, 4 na placebo). Nije bilo razlike u stopi smrtnosti u žena s gestacijskom dobi većom od 24 tjedna (1,7% u skupini s placebom i 1,5% u skupini s atosibanom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže zdravih žena koje nisu bile trudne i primale su infuziju atosibana (10 do 300 mikrograma/min tijekom 12 sati), povećavale su se razmjerno dozi.

Pokazano je da klirens, volumen distribucije i poluvrijeme života ne ovise o dozi.

Apsorpcija

U žena s prijevremenim trudovima koje su primale infuziju atosibana (300 mikrograma/min tijekom 6 do 12 sati), stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postignuto je unutar jednog sata nakon početka infuzije (srednja vrijednost 442 ± 73 ng/ml, raspon 298 do 533 ng/ml).

Nakon završetka infuzije koncentracija u plazmi brzo pada s početnim (t_α) i terminalnim (t_β) poluvremenom života od $0,21 \pm 0,01$, odnosno $1,7 \pm 0,3$ sati. Srednja vrijednost klirensa iznosila je $41,8 \pm 8,2$ litara/h.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je $18,3 \pm 6,8$ litara.

Vezanje atosibana na proteine plazme u trudnica iznosi 46 do 48%. Nije poznato da li se slobodna frakcija odjeljka majke i fetusa značajno razlikuje. Atosiban ne ulazi u crvene krvne stanice.

Atosiban prolazi placentu. Nakon infuzije od 300 mikrograma/min u zdravih trudnica u terminu omjer koncentracije atosibana između fetusa i majke iznosio je 0,12.

Biotransformacija

Dva su metabolita identificirana u plazmi i urinu ljudi. Omjer glavnog metabolita M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocin) prema koncentraciji atosibana u plazmi iznosio je 1,4 odnosno 2,8 nakon dva sata i na kraju infuzije. Nije poznato da li se M1 nakuplja u tkivima.

Eliminacija

Atosiban se nalazi samo u malim količinama u urinu, pri čemu je njegova koncentracija u urinu oko 50 puta niža od koncentracije M1. Udio atosibana koji se eliminira fecesom nije poznat. Čini se da je glavni metabolit M1 otprilike 10 puta manje potentan od atosibana u inhibiciji kontrakcija maternice uzrokovanih oksitocinom *in vitro*. Metabolit M1 se izlučuje u mlijeku (vidjeti dio 4.6).

Bolesnice s oštećenjima bubrega ili jetre

Ne postoje iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije za očekivati da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Malo je vjerojatno da atosiban inhibira hepatalne izooblike citokroma P450 u ljudi (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom dvotjednih ispitivanja o toksičnosti kod intravenskog davanja nisu opaženi sistemski toksični učinci (u štakora i pasa) s dozama koje su bile otprilike 10 puta veće od ljudske terapijske doze, kao i tijekom tromjesečnih ispitivanja toksičnosti u štakora i pasa (do 20 mg/kg/dan s.c.). Najveća supkutana doza atosibana koja nije dovela do nepoželjnih učinaka bila je otprilike dva puta veća od humane terapijske doze.

Nisu provedena ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj. Reprodukcijska ispitivanja toksičnosti, s primjenom od implantacije do kasne trudnoće nisu pokazale toksične učinke na majku niti na fetus. Izloženost fetusa štakora bila je otprilike četiri puta veća od one koju je primio ljudski fetus tijekom intravenske infuzije u žena. Ispitivanja na životinjama pokazala su inhibiciju laktacije koja odgovara očekivanom inhibitornom djelovanju oksitocina.

Atosiban nije bio onkogen, niti mutagen u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol
Kloridna kiselina 1M
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Lijek se mora razrijediti odmah nakon otvaranja bočice.
Razrijeđena otopina za intravensku primjenu mora se upotrijebiti unutar 24 sata nakon pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna bočica koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 ml otopine što odgovara 37,5 mg atosibana.

Bezbojna cjevasta staklena bočica (tip I) s bromo-butil sivim gumenim čepom s prirubnicom i zatvorena „flip off“ ljubičastom aluminijskom brtvom.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene bočice, potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Priprema otopine za infuziju u venu:

Atosiban 37,5 mg/5 ml, koncentrat za otopinu za infuziju, koji se daje kao intravenska infuzija nakon bolus doze, potrebno je razrijediti u jednoj od sljedećih otopina:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju
- otopini Ringerovog laktata
- 5% w/v otopini glukoze.

Izvučite 10 ml otopine iz infuzijske vrećice od 100 ml i zbrinite. Zamijenite ga za 10 ml atosibana 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju iz dvije bočice od 5 ml, kako biste dobili koncentraciju od 75 mg atosibana u 100 ml.

Rekonstituirana otopina lijeka je bistra, bezbojna otopina bez čestica.

Infuzija zasićenja se daje brzinom od 24 ml/sat (tj. 18 mg/h) gore navedene pripremljene otopine tijekom 3 sata pod adekvatnim medicinskim nadzorom na odjelu porodništva. Nakon tri sata brzina infuzije se smanjuje na 8 ml/sat.

Pripremite nove vrećice od 100 ml na isti način, kako biste mogli nastaviti s infuzijom.

Ukoliko primjenjujete infuzijsku vrećicu s drugačijim volumenom, potrebno je proporcionalno izračunati koncentraciju u otopini.

Kako bi se postiglo točno doziranje preporuča se upotreba kontroliranog uređaja za infuziju da bi se prilagodila brzina protoka u kapima/minuti. Intravenska komorica s mikropaljkom može omogućiti prikladan raspon brzine infuzije unutar preporučenih razina doze za atosiban.

Ukoliko je potrebno istovremeno intravensko davanje drugih lijekova, venski put se može dijeliti s drugim otopinama, ili se može upotrijebiti drugo mjesto za intravensku primjenu. Time se omogućava kontinuirani neovisni nadzor nad brzinom infuzije.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/852/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NIZOZEMSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju
atosiban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 0,9 ml otopine sadrži 6,75 mg atosibana (u obliku atosibanacetata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, kloridna kiselina 1M, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica (6,75 mg/0,9 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte koristiti ukoliko je omot oštećen.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopina se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja bočice.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/852/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za ne navođenje Braillea

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcija
atosiban
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

EU/1/13/852/001

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
atosiban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 37,5 mg atosibana (u obliku atosibanacetata).
Jedan ml otopine sadrži 7,5 mg atosibana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, kloridna kiselina 1M, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica (7,5 mg/ml)

Sadrži 0,75 mg/ml kad se razrijedi kako je preporučeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte koristiti ukoliko je omot oštećen.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti unutar 24 sata.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/852/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za ne navođenje Braillea

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml sterilni koncentrat
atosiban
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml (7,5 mg/ml)

6. DRUGO

EU/1/13/852/002

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju atosiban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, primalji ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, primalju ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Atosiban SUN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Atosiban SUN
3. Kako će Atosiban SUN biti primijenjen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Atosiban SUN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Atosiban SUN i za što se koristi

Atosiban SUN sadrži atosiban. Atosiban SUN se može koristiti za odgađanje prijevremenog poroda vašeg djeteta. Atosiban SUN se koristi u odraslih trudnica od 24 do 33 tjedna trudnoće.

Atosiban SUN djeluje tako što smanjuje kontrakcije vaše maternice (uterusa). Također, smanjuje i učestalost kontrakcija maternice. Djeluje na način da blokira sposobnost prirodnog hormona tijela koji se zove "oksitocin", a koji izaziva kontrakcije vaše maternice (uterusa).

2. Što morate znati prije nego primite Atosiban SUN

Nemojte primjenjivati Atosiban SUN

- Ako ste alergični na atosiban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste trudni manje od 24 tjedna.
- Ako ste trudni više od 33 tjedna.
- Ako imate prerano prsnuće vodenjaka (prijevremeno prsnuće plodovih ovoja), a navršili ste 30 tjedana trudnoće ili više.
- Ako nerođeno dijete (fetus) ima poremećen srčani ritam.
- Ako imate krvarenje iz rodnice zbog kojeg liječnik želi odmah dovršiti porod.
- Ako imate stanje koje se zove "teška preeklampsija" i vaš liječnik želi odmah dovršiti porod. Teška preeklampsija je kad imate visok krvni tlak, zadržavanje tekućine i/ili proteine u urinu.
- Ako imate stanje koje se zove "eklampsija" koje je slično "teškoj preeklampsiji" ali također imate napadaje (konvulzije). To znači da je potrebno odmah dovršiti porod.
- Ako je vaše nerođeno dijete umrlo.
- Ako imate ili bi mogli imati infekciju maternice (uterusa).
- Ako placenta pokriva porođajni kanal.
- Ako se placenta odvaja od stijenke maternice.
- Ako Vi ili Vaše nerođeno dijete imate bilo koje drugo stanje zbog kojih se nastavak vaše trudnoće smatra opasnim.

Ne primjenjujte Atosiban SUN ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, primalji ili ljekarniku prije primjene Atosiban SUN-a.

Upozorenja i mjere opreza

Prije primjene Atosiban SUN-a provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom:

- Ako mislite da vam je pukao vodenjak (prijevremeno prsnuće plodovih ovoja).
- Ako imate problema s bubrezima ili jetrom.
- Ako ste trudni između 24 i 27 tjedana.
- Ako imate višeploidnu trudnoću.
- Ako vaše kontrakcije ponovno započnu, liječenje Atosiban SUN-om može se ponoviti još tri puta.
- Ako je nerođeno dijete premalo u odnosu na trajanje trudnoće.
- Nakon poroda mogla bi se smanjiti sposobnost kontrakcije vaše maternice. To može izazvati krvarenje.
- Ako očekujete više od jednog djeteta i/ili ste dobili lijekove koje mogu odgoditi rođenje vašeg djeteta, npr. lijekove za visoki krvni tlak. To može povećati rizik od edema pluća (nakupljanje tekućine u plućima).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku, primalji ili ljekarniku prije nego počnete primjenjivati Atosiban SUN.

Djeca i adolescenti

Atosiban SUN nije se istraživao u trudnica mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Atosiban SUN

Obavijestite svog liječnika, primalju ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite prijašnje dijete, prestanite dojit dok dobivate Atosiban SUN.

3. Kako će Atosiban SUN biti primijenjen

Atosiban SUN će Vam primijeniti liječnik, medicinska sestra ili primalja u bolnici. Oni će odlučiti koliko Vam je potrebno. Također će pregledati otopinu da bi bili sigurni da je bistra i bez čestica.

Atosiban SUN se primjenjuje u venu (intravenski) u tri koraka:

- Prva injekcija od 6,75 mg u 0,9 ml polako se daje u venu u trajanju od jedne minute.
- Zatim kontinuirana infuzija (drip) daje se u dozi od 18 mg na sat u trajanju od 3 sata.
- Zatim druga kontinuirana infuzija (drip) u dozi od 6 mg na sat primjenjuje se u trajanju do 45 sati ili dok se kontrakcije maternice ne smire.

Ukupno trajanje liječenja ne treba biti dulje od 48 sati.

Ako se kontrakcije ponovno pojave, može se primijeniti dodatno liječenje Atosiban SUN-om. Liječenje Atosiban SUN-om može se ponoviti do 3 puta.

Kontrakcije maternice i brzina otkucaja srca nerođenog djeteta trebaju se nadzirati za vrijeme liječenja Atosiban SUN-om.

Tijekom jedne trudnoće ne preporučuje se više od tri tretmana.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave uočene u majki su općenito umjerene težine. Nisu poznate nuspojave u nerođenog ili novorođenog djeteta.

Sljedeće nuspojave mogu se dogoditi s ovim lijekom:

Vrlo često (pojavljuje se u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine.

Često (pojavljuje se u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja.
- omaglica.
- navale vrućine.
- povraćanje.
- ubrzani otkucaji srca.
- nizak krvni tlak. Znakovi mogu uključivati osjećaj omaglice ili ošamućenosti.
- reakcije na mjestu primjene injekcije.
- visok šećer u krvi.

Manje često (pojavljuje se u manje od 1 na 100 osoba)

- visoka temperatura (vrućica).
- teškoće sa spavanjem (nesanica).
- svrbež.
- osip.

Rijetko (pojavljuje se u manje od 1 na 1000 osoba)

- Nakon poroda mogla bi se smanjiti sposobnost kontrakcije vaše maternice. To može izazvati krvarenje.
- alergijske reakcije.

Možda će vam ponestajati daha ili će se pojaviti plućni edem (nakupljanje tekućina u plućima), posebno ako očekujete rođenje više od jednog djeteta i/ili ste dobili lijekove koje mogu odgoditi rođenje vašeg djeteta, npr. lijekove za visoki krvni tlak.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Atosiban SUN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“ {MM/GGGG}. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Nakon otvaranja bočice lijek se mora odmah upotrijebiti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Atosiban SUN se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atosiban SUN sadrži

- Djelatna tvar je atosiban.
- Jedna bočica Atosiban SUN-a 6,75 mg/0,9 ml otopine za injekciju sadrži atosibanacetat što odgovara 6,75 mg atosibana u 0,9 ml.
- Pomoćne tvari su manitol, kloridna kiselina 1 M i voda za injekcije.

Kako Atosiban SUN izgleda i sadržaj pakiranja

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju je bistra, bezbojna otopina bez čestica. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s 0,9 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Εesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/

Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/

Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

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

Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

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

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

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
(također vidjeti dio 3)

Upute za uporabu

Prije primjene Atosiban SUN-a, otopinu treba pregledati kako biste bili sigurni da je bistra i bez čestica.

Atosiban SUN se daje intravenski u tri uzastopna koraka:

- Početna intravenska injekcija od 6,75 mg u 0,9 ml polako se injicira intravenski u trajanju od jedne minute.
- Kontinuirana infuzija brzinom od 24 ml/sat daje se u trajanju od 3 sata.
- Kontinuirana infuzija brzinom od 8 ml/sat daje se u trajanju do 45 sati, ili dok se kontrakcije maternice ne smire.

Ukupno trajanje liječenja ne treba biti dulje od 48 sati. Ako se kontrakcije ponovno pojave, mogu se primijeniti dodatni ciklusi liječenja Atosiban SUN-om. Tijekom jedne trudnoće ne preporučuje se više od tri ciklusa liječenja.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju atosiban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, primalji ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, primalju ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Atosiban SUN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Atosiban SUN
3. Kako će Atosiban SUN biti primijenjen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Atosiban SUN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Atosiban SUN i za što se koristi

Atosiban SUN sadrži atosiban. Atosiban SUN se može koristiti za odgađanje prijevremenog poroda vašeg djeteta. Atosiban SUN se koristi u odraslih trudnica od 24 do 33 tjedna trudnoće.

Atosiban SUN djeluje tako što smanjuje kontrakcije vaše maternice (uterusa). Također, smanjuje i učestalost kontrakcija maternice. Djeluje na način da blokira sposobnost prirodnog hormona tijela koji se zove "oksitocin", a koji izaziva kontrakcije vaše maternice (uterusa).

2. Što morate znati prije nego primite Atosiban SUN

Nemojte primjenjivati Atosiban SUN

- Ako ste alergični na atosiban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste trudni manje od 24 tjedna.
- Ako ste trudni više od 33 tjedna.
- Ako imate prerano prsnuće vodenjaka (prijevremeno prsnuće plodovih ovoja), a navršili ste 30 tjedana trudnoće ili više.
- Ako nerođeno dijete (fetus) ima poremećen srčani ritam.
- Ako imate krvarenje iz rodnice zbog kojeg liječnik želi odmah dovršiti porod.
- Ako imate stanje koje se zove "teška preeklampsija" i vaš liječnik želi odmah dovršiti porod. Teška preeklampsija je kad imate visok krvni tlak, zadržavanje tekućine i/ili proteine u urinu.
- Ako imate stanje koje se zove "eklampsija" koje je slično "teškoj preeklampsiji" ali također imate napadaje (konvulzije). To znači da je potrebno odmah dovršiti porod.
- Ako je vaše nerođeno dijete umrlo.
- Ako imate ili bi mogli imati infekciju maternice (uterusa).
- Ako placenta pokriva porođajni kanal.
- Ako se placenta odvaja od stijenke maternice.
- Ako Vi ili Vaše nerođeno dijete imate bilo koje drugo stanje zbog kojih se nastavak vaše trudnoće smatra opasnim.

Ne primjenjujte Atosiban SUN ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, primalji ili ljekarniku prije primjene Atosiban SUN-a.

Upozorenja i mjere opreza

Prije primjene Atosiban SUN-a provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom:

- Ako mislite da vam je pukao vodenjak (prijevremeno prsnuće plodovih ovoja).
- Ako imate problema s bubrezima ili jetrom.
- Ako ste trudni između 24 i 27 tjedana.
- Ako imate višeploidnu trudnoću.
- Ako Vaše kontrakcije ponovno započnu, liječenje Atosiban SUN-om može se ponoviti još tri puta.
- Ako je nerođeno dijete premalo u odnosu na trajanje trudnoće.
- Nakon poroda mogla bi se smanjiti sposobnost kontrakcije Vaše maternice. To može izazvati krvarenje.
- Ako očekujete više od jednog djeteta i/ili ste dobili lijekove koje mogu odgoditi rođenje Vašeg djeteta, npr. lijekove za visoki krvni tlak. To može povećati rizik od edema pluća (nakupljanje tekućine u plućima).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primjenjivati Atosiban SUN.

Djeca i adolescenti

Atosiban SUN nije se istraživao u trudnica mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Atosiban SUN

Obavijestite svog liječnika, primalju ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite prijašnje dijete, prestanite dojit dok dobivate Atosiban SUN.

3. Kako će Atosiban SUN biti primijenjen

Atosiban SUN će Vam primijeniti liječnik, medicinska sestra ili primalja u bolnici. Oni će odlučiti koliko Vam je potrebno. Također će pregledati otopinu da bi bili sigurni da je bistra i bez čestica.

Atosiban SUN se primjenjuje u venu (intravenski) u tri uzastopna koraka:

- Početna injekcija od 6,75 mg u 0,9 ml polako se daje u venu u trajanju od jedne minute.
- Zatim kontinuirana infuzija (drip) daje se u dozi od 18 mg na sat u trajanju od 3 sata.
- Zatim druga kontinuirana infuzija (drip) u dozi od 6 mg na sat primjenjuje se u trajanju do 45 sati ili dok se kontrakcije maternice ne smire.

Ukupno trajanje liječenja ne treba biti dulje od 48 sati.

Ako se kontrakcije ponovno pojave, može se primijeniti dodatno liječenje Atosiban SUN-om. Liječenje Atosiban SUN-om može se ponoviti do 3 puta.

Kontrakcije maternice i brzina otkucaja srca nerođenog djeteta trebaju se nadzirati za vrijeme liječenja Atosiban SUN-om.

Tijekom jedne trudnoće ne preporučuje se više od tri tretmana.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave uočene u majki su općenito umjerene težine. Nisu poznate nuspojave u nerođenog ili novorođenog djeteta.

Sljedeće nuspojave mogu se dogoditi s ovim lijekom:

Vrlo često (pojavljuje se u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine.

Često (pojavljuje se u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja.
- omaglica.
- navale vrućine.
- povraćanje.
- ubrzani otkucaji srca.
- nizak krvni tlak. Znakovi mogu uključivati osjećaj omaglice ili ošamućenosti.
- reakcije na mjestu primjene injekcije.
- visok šećer u krvi.

Manje često (pojavljuje se u manje od 1 na 100 osoba)

- visoka temperatura (vrućica).
- teškoće sa spavanjem (nesanica).
- svrbež.
- osip.

Rijetko (pojavljuje se u manje od 1 na 1000 osoba)

- Nakon poroda mogla bi se smanjiti sposobnost kontrakcije vaše maternice. To može izazvati krvarenje.
- alergijske reakcije.

Možda će vam ponestajati daha ili će se pojaviti plućni edem (nakupljanje tekućina u plućima), posebno ako očekujete rođenje više od jednog djeteta i/ili ste dobili lijekove koje mogu odgoditi rođenje vašeg djeteta, npr. lijekove za visoki krvni tlak.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Atosiban SUN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“ {MM/GGGG}. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Otopina za intravensku primjenu mora se upotrijebiti unutar 24 sata nakon pripreme.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Atosiban SUN se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atosiban SUN sadrži

- Djelatna tvar je atosiban.
- Jedna bočica Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži atosibanacetat što odgovara 37,5 mg atosibana u 5 ml.
- Pomoćne tvari su manitol, kloridna kiselina 1M i voda za injekcije.

Kako Atosiban SUN izgleda i sadržaj pakiranja

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina bez čestica. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s 5 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Εesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/

Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/

Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

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

Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

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

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

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
(također vidjeti dio 3)

Upute za uporabu

Prije primjene Atosiban SUN-a, otopinu treba pregledati kako biste bili sigurni da je bistra i bez čestica.

Atosiban SUN se daje intravenski u tri uzastopna koraka:

- Početna intravenska injekcija od 6,75 mg u 0,9 ml polako se injicira intravenski u trajanju od jedne minute.
- Kontinuirana infuzija brzinom od 24 ml/sat daje se u trajanju od 3 sata.
- Kontinuirana infuzija brzinom od 8 ml/sat daje se u trajanju do 45 sati, ili dok se kontrakcije maternice ne smire.

Ukupno trajanje liječenja ne treba biti dulje od 48 sati. Ako se kontrakcije ponovno pojave, mogu se primijeniti dodatni ciklusi liječenja Atosiban SUN-om. Tijekom jedne trudnoće ne preporučuje se više od tri ciklusa liječenja.

Priprema intravenske infuzije

Intravenska infuzija priprema se otapanjem Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, koncentrata za otopinu za infuziju u natrijevom kloridu 9 mg/ml (0.9%) otopina za injekciju, otopini Ringerovog laktata ili 5% otopini glukoze. To učinite zamjenom 10 ml otopine iz vrećice za infuziju od 100 ml s 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju iz dvije bočice od po 5 ml da biste dobili koncentraciju od 75 mg atosibana na 100 ml. Ukoliko primjenjujete infuzijsku vrećicu s drugačijim volumenom, potrebno je proporcionalno izračunati koncentraciju u otopini. Atosiban SUN se u vrećici za infuziju ne smije miješati s drugim lijekovima.