

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,9 ml tirpalo flakone yra 6,75 mg atozibano (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis, be matomų dalelių tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atozibanas skiriamas norint atidėti neišvengiamą pirmalaikį gimdymą nėščiai suaugusiai moteriai, kai:

- reguliarūs gimdos susitraukimai trunka bent 30 sekundžių ir pasireiškia 4 arba daugiau susitraukimų per 30 min. dažniu;
- gimdos kaklelio išsiplėtimas nuo 1 iki 3 cm (03 negimdžius) ir 50 % arba didesnis sutrumpėjimas;
- nėštumo trukmė – nuo 24 iki 33 savaičių,
- vaisiaus širdies susitraukimų dažnis – normalus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą atozibanu turi pradėti ir vykdyti pirmalaikio gimdymo srityje patyręs gydytojas.

Atozibanas švirkščiamas į veną trimis vienas po kito atliekamais etapais: pradinė boliuso dozė (6,75 mg) atliekama atozibano 6,75 mg/0,9 ml injekciniu tirpalu, po to iškart tris valandas vykdoma nepertraukiama didelės dozės infuzija (infuzijos apkrova – 300 mikrogramų/min.) naudojant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratą, po to iki 45 val. vykdoma mažesnės atozibano dozės infuzija, naudojant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratą (tolesnė infuzija 100 mikrogramų/min.). Gydymo trukmė – ne ilgesnė kaip 48 val. Pageidautina, kad bendra per visą atozibano terapijos kursą skirta dozė neviršytų 330,75 mg atozibano.

Kai tik nustatoma, kad prasidėjo priešlaikinė gimdymo veikla, būtina tuoj pat sušvirkšti srovele pradinę preparato dozę. Sušvirkštę boliusą, tęskite infuziją (žr. Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuzinio tirpalo koncentrato skyrių „Preparato charakteristikų santrauka“). Jei gydant atozibanu gimdos susitraukimai išlieka, reikia apsvarstyti alternatyvios terapijos galimybę.

Išsami vaisto dozavimo schema pateikta lentelėje (žr. žemiau).

Etapas	Vartojimo būdas	Infuzijos greitis	Atozibano dozė
1	0,9 ml intraveninis boliusas švirkščiamas per 1 min.	Duomenys nebūtinai	6,75 mg
2	3 val. intraveninė infuzija	24 ml/val. (300 µg/min.)	54 mg
3	Iki 45 val. tolesnė intraveninė infuzija	8 ml/val. (100 µg/min.)	Iki 270 mg

Pakartotinis gydymas

Jei reikalingas pakartotinis gydymas atozibanu, jį taip pat reikia pradėti 6,75 mg/0,9 ml atozibano injekcinio tirpalo boliuso injekcija, po to atliekant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentrato infuziją.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano yra pašalinamas su šlapimu. Pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atozibano skiriama atsargiai.

Vaikų populiacija

Atozibano saugos ir efektyvumo duomenys gydant jaunesnes nei 18 metų amžiaus nėščias moteris nebuvo nustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną

Šio vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Atozibano negalima vartoti šiais atvejais:

- nėštumo trukmė trumpesnė kaip 24 arba ilgesnė kaip 33 savaitės,
- priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, kai nėštumo trukmė daugiau kaip 30 savaičių,
- nenormalus vaisiaus širdies susitraukimų greitis,
- kraujavimas iš gimdos, dėl kurio būtina tuoj pat baigti gimdymą,
- eklampsija ir preeklampsija, dėl kurių būtina tuoj pat baigti gimdymą,
- intrauterinė vaisiaus mirtis,
- įtariama intrauterinė infekcija,
- placentos pirmėiga,
- placentos atsidalijimas,
- bet kurios kitos motinos arba vaisiaus būklės, kai nėštumą tęsti pavojinga,
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu atozibano skiriama pacientėms, kurioms gresia priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, nėštumo sulaikymo nauda gali būti mažesnė už chorioamnionito pavojų.

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano yra pašalinamas su šlapimu. Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, atozibaną reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Dėl nedidelio gydytų pacienčių skaičiaus klinikinė atozibano vartojimo patirtis, skiriant preparato moterims, kurių nėštumas daugiavaisis arba pasiekęs 24–27 savaitę, yra nedidelė. Todėl tokių pacienčių gydymo atozibanu nauda yra neįrodyta.

Galima atlikti pakartotinį gydymą atozibanu, bet turimi tik labai riboti kelių pakartotinių gydymų klinikinės patirties (iki 3 pakartotinių gydymų) duomenys (žr. 4.2 skyrių). Sulėtėjus augimui gimdoje, sprendimas tęsti arba vėl pradėti atozibano skyrimą priklauso nuo vaisiaus brandos vertinimo.

Gydant atozibanu gali tekti stebėti gimdos ir vaisiaus širdies susitraukimų dažnį, ypač jei gimdos susitraukimai kartojasi nuolat.

Kadangi atozibanas yra oksitocino antagonistas, jis teoriškai gali pagreitinti gimdos raumenų atsipalaidavimą ir padidinti pogimdyminį kraujavimą, todėl būtina kontroliuoti netekto kraujo tūrį. Tačiau klinikiniais tyrimais nenormalių gimdos susitraukimų po gimdymo nenustatyta.

Yra žinoma, kad daugiavaisis nėštumas ir tokolizinį poveikį sukeliančios vaistiniai preparatai (pvz., kalcio kanalų blokatoriai ir beta adrenomimetikai) didina plaučių edemos riziką. Dėl to daugiavaisio nėštumo atveju ir (arba) kartu su kitais tokolizinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais atozibano vartojama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad atozibanas nėra metabolizuojamas citochromų P450 sistemoje, jis taip pat neslopina vaistinius preparatus metabolizuojančių citochromų P450 sistemos fermentų, todėl atozibano sąveika su vaistais, kuriuos metabolizuoja citochromų P450 sistema, mažai tikėtina.

Sveikoms savanorėms atlikti sąveikos su labetaloliu ir betametazonu tyrimai. Tarp atozibano ir betametazono arba labetalolio jokios klinikai reikšmingos sąveikos nustatyta nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Atozibano galima skirti tik tada, kai priešlaikinė gimdymo veikla nustatyta moteriai, kurios nėštumo trukmė – nuo 24 iki 33 savaičių.

Žindymas

Jei nėštumo metu moteris žindo anksčiau gimusį kūdikį, gydant atozibanu žindymą reikia nutraukti, nes žindant išsiskiriantis oksitocinas gali skatinti gimdos susitraukimus ir neutralizuoti tokolizinės terapijos poveikį.

Atliekant klinikinius atozibano tyrimus jokio poveikio žindymui krūtimi nepastebėta. Buvo parodyta, kad maži atozibano kiekiai iš plazmos pereina į krūtimi žindančios moters krūties pieną.

Vaisingumas

Embrio- ir fetotoksiškumo tyrimais atozibano toksinio poveikio požymių neaptikta. Kokių nors atozibano poveikio vaisingumui ir ankstyvam vaisiaus vystymuisi tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Galimos atozibano nepageidaujamos reakcijos motinai nustatytos klinikinių tyrimų metu. Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 48 % atozibanu gydytų pacienčių. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės buvo lengvos. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija motinoms buvo pykinimas (14 %).

Klinikiniais tyrimais kokių nors atozibano specifinių nepageidaujamų reakcijų naujagimiui nenustatyta. Naujagimiui nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo normalių funkcinių organizmo rodiklių svyravimo ribose ir savo dažniu praktiškai nesiskyrė nuo placebo bei beta adrenomimetikais gydytų pacienčių grupėse.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA pagal organų sistemų klases	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti
Imuninės sistemos sutrikimai				Alerginė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai			Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, galvos svaigimas		
Širdies sutrikimai		Tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, kraujo samplūdis į veidą		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežulys, bėrimas	
Lytinės sistemos ir krūtų sutrikimai				Kraujavimas iš gimdos, gimdos atonija
Bendrieji sutrikimai ir injekcijos vietos pažeidimai		Reakcija injekcijos suleidimo vietoje	Karščiavimas	

Duomenys, gauti vaistinį preparatą pateikus į rinką

Vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie kvėpavimo sutrikimų (pvz., dusulio ir plaučių edemos) pasireiškimą, ypač kartu vartojant kitų tokolizinių poveikį sukeliančių vaistinių preparatų (pvz., kalcio kanalų blokatorių ar beta adrenomimetikų) ir (arba) moterims, kurių nėštumas yra daugiavaisis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Žinoma keletas atozibano perdozavimo atvejų, kurių metu nebuvo jokių specifinių simptomų ar požymių. Perdozavus specifinio gydymo nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti ginekologiniai vaistai, ATC kodas: G02CX01

Atosiban SUN sudėtyje yra atozibano (INN), sintetinio peptido ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocino), kuris yra konkurencinis žmogaus oksitocino antagonistas receptoriaus lygmeniu. Tyrimais su žiurkėmis ir jūrų kiaulytėmis nustatyta, kad atozibanas jungiasi su oksitocino receptoriais. Dėl šios sąveikos mažėja gimdos raumenų tonusas ir raumenys silpniau susitraukinėja, taip slopinami gimdos susitraukimai. Taip pat nustatyta, kad atozibanas jungiasi ir su vazopresino receptoriais, taip slopindamas vazopresino poveikį. Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad atozibanas neturi poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.

Kai nėščioms moterims prasideda priešlaikinė gimdymo veikla, atozibanas rekomenduojamomis dozėmis slopina gimdos susitraukimus ir užtikrina jos ramybės būseną. Atozibano poveikis greitai pasireiškia atpalaiduojant gimdos raumenis – gimdos susitraukimai žymiai (4 arba mažiau susitraukimų per valandą) nuslopinami per 10 minučių ir vaisto poveikis trunka 12 val.

III fazės klinikiniuose tyrimuose (CAP-001 studijose) dalyvavusios 742 moterys, kurių nėštumo trukmė buvo nuo 23 iki 33 savaičių ir joms buvo prasidėjęs pirmalaikis gimdymas, atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos į dvi grupes: viena buvo gydoma atozibanu (vartotos šiame lapelyje nurodytos dozės), kita – β -adrenomimetiku (dozę titruojant).

Pirminiai preparatų veiksmingumo vertinimo kriterijai: pirminiu veiksmingumu buvo laikomas nepagimdžiusių ir neprireikusių alternatyvaus gydymo moterų per 7 dienas nuo gydymo pradžios dalis, išreikšta procentais. Gauti duomenys parodė, kad 59,6 % (n=201) atozibanu ir 47,7 % (n=163) β -adrenomimetiku gydytų moterų per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepagimdė ir joms nereikėjo taikyti alternatyvios tokolizės (p=0,0004). Pagrindinė šio (CAP-001) tyrimo nesėkmingo gydymo priežastis buvo blogas vaistų toleravimas. Gydymas atozibanu buvo žymiai dažniau (p=0,0004) nepakankamai veiksmingas: gydant atozibanu – 48 moterims (n=48, 14,2 %), gydant β -adrenomimetiku – 20 moterų (n=20, 5,8 %).

Atlikus CAP-001 studijas tikimybė, kad nėščia (24–28 savaičių) moteris per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepagimdys ir jai nereikės alternatyvios tokolizės, buvo panaši tiek vartojusių atozibaną, tiek vartojusių beta-adrenomimetikų grupių moterims. Tačiau šie duomenys gauti tiriant labai nedidelį (n = 129 pacientės) ligonių skaičių.

Antriniai preparatų veiksmingumo vertinimo kriterijai: antriniai efektyvumo parametrai apėmė nepagimdžiusių moterų dalį per 48 val. nuo gydymo pradžios. Atsižvelgiant į šį parametą, nebuvo jokio skirtumo tarp atozibano ir beta-adrenomimetikų grupių.

Abiejų grupių vidutinė nėštumo trukmė (aritmetinis vidurkis) buvo vienoda: 35,6 (3,9) savaitės, gydant atozibanu, ir 35,3 (4,2) savaitės, gydant β -adrenomimetiku (p=0,37). Gimusių naujagimių guldymo į intensyviosios slaugos skyrių (NICU) dažnis abiejose grupėse taip pat buvo vienodas (apie 30 %) ir naujagimių laikymo stacionare bei ventiliavimo trukmė taip pat buvo vienoda. Vidutinis (SD) gimusio naujagimio svoris buvo: atozibanu gydytų motinų grupėje – 2491 (813) gramas, β -adrenomimetiku gydytų grupėje – 2461 (831) gramas (p=0,58).

Vaisiaus ir motinos baigtys atozibanu ir β -adrenomimetiku gydytose grupėse akivaizdžiai nesiskyrė, tačiau klinikiniai tyrimai buvo nepakankami, kad būtų galima atmesti tokio skirtumo galimybę.

Iš visų 361 moterų, kurios dalyvavo atozibano III fazės klinikiniuose tyrimuose, 73 moterims gydymas buvo kartotas bent vieną kartą, 8 – mažiausiai 2 kartus ir 2 gydymas kartotas 3 kartus (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi gydant nėščias moteris, kurių nėštumas buvo mažesnis kaip 24 savaitės, atozibano saugumas ir veiksmingumas kontroliuojamais randomizuotais tyrimais nenustatytas, šių pacienčių gydyti preparatu nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Atlikus placebo kontroliuojamus tyrimus, vaisiaus ir naujagimio mirtingumas siekė: placebo grupėje 5 iš 295 (t. y. 1,7 %) ir atozibanu gydytų pacienčių grupėje – 15 iš 288 (5,2 %), iš jų du naujagimiai mirė penkių ir aštuonių mėnesių amžiaus. Atozibanu gydytų pacientų grupėje vienuolika iš 15 naujagimių mirčių teko tiems atvejams, kai nėštumo trukmė buvo nuo 20 iki 24 savaičių, nors šiame pogrupyje pacienčių pasiskirstymas buvo nevienodas (19 moterų buvo gydytos atozibanu, 4 – skirta placebo). Moterų, kurių nėštumo trukmė buvo ilgesnė kaip 24 savaitės, mirtingumas buvo praktiškai vienodas (1,7 % placebo ir 1,5 % – atozibano grupėje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tyrimais su sveikomis nepastojusiomis moterimis nustatyta, kad joms infuzuojant atozibano tirpalo į veną (nuo 10 iki 300 mikrogramų/min. greičiu 12 valandų), vaisto pusiausvyrinė koncentracija kraujyje plazmoje didėja proporcingai vaisto dozei.

Vaisto klirensas, menamas pasiskirstymo tūris ir pusinės eliminacijos laikas nuo dozės nepriklauso.

Absorbcija

Tyrimais su nėščiomis moterimis, kurioms prasidėjo prieššlaikinė gimdymo veikla, nustatyta, kad joms infuzuojant atozibano tirpalo į veną (300 mikrogramų/min. greičiu nuo 6 iki 12 valandų), vaisto koncentracija kraujyje plazmoje nusistovi per valandą nuo infuzijos pradžios (pusiausvyrinės koncentracijos aritmetinis vidurkis yra 442 ± 73 ng/ml, svyravimo ribos – nuo 298 iki 533 ng/ml).

Pabaigus infuziją, koncentracija plazmoje greitai sumažėjo nuo pradinės (t_α) iki galutinės (t_β), pusėjimo trukmei atitinkamai esant $0,21 \pm 0,01$ ir $1,7 \pm 0,3$ val. Vidutinė klirenso reikšmė – $41,8 \pm 8,2$ litro/val.

Pasiskirstymas

Menamas vaisto pasiskirstymo tūris – $18,3 \pm 6,8$ litro.

Nėščių moterų kraujyje maždaug 46–48 % atozibano jungiasi su plazmos baltymais. Ar laisvo vaisto frakcijos kiekis motinos ir vaisiaus kraujyje iš esmės skiriasi, nežinoma. Atozibano nepatenka į raudonusius kraujo kūnelius.

Atozibanas prasiskverbia pro placentą. Kai atozibano buvo infuzuojama sveikoms laiku gimdančioms nėščioms moterims 300 mikrogramų/min. greičiu, vaisto koncentracijų vaisiaus ir motinos kraujyje santykis buvo 0,12.

Biotransformacija

Žmogaus plazmoje ir šlapime aptikti du atozibano metabolitai. Pagrindinio metabolito M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocinas) ir atozibano santykinės koncentracijos plazmoje per antrą valandą ir baigiant infuziją atitinkamai buvo 1,4 ir 2,8. Nežinoma, ar M1 kaupiasi audiniuose.

Eliminacija

Atozibanas aptinkamas tik mažais kiekiais šlapime, jo koncentracija šlapime yra maždaug 50 kartų mažesnė nei M1. Kiek atozibano išskiriama su išmatomis, nežinoma. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pagrindinis metabolitas M1 yra apytiksliai 10 kartų silpnesnis nei atozibanas. Metabolito M1 patenka į motinos pieną (žr. 4.6 skyrių).

Pacientės, kurių inkstų arba kepenų veikla yra sutrikusi

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano yra pašalinamas su šlapimu. Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, atozibaną reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Mažai tikėtina, kad atozibanas slopintų žmogaus kepenų citochromo P450 izoformas (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dvi savaites švirkščiant į veną žiurkėms ir šunims atozibano dozes, maždaug 10 kartų didesnes nei žmogaus terapinė, kokių nors sisteminio toksinio poveikio požymių nepastebėta. Trijų mėnesių trukmės lėtinio toksiškumo tyrimais, švirkščiant atozibano žiurkėms ir šunims po oda (iki 20 mg kilogramui kūno svorio) toksinio poveikio požymių taip pat nenustatyta. Didžiausia atozibano dozė, nesukelianti jokių nepageidaujamų poveikių švirkščiant po oda, buvo maždaug du kartus didesnė negu žmogaus terapinė dozė.

Kokių nors atozibano poveikio vaisingumui ir ankstyvam vaisiaus vystymuisi tyrimų neatlikta. Reprodukcinio toksiškumo tyrimais, atliktais nuo kiaušinėlio implantacijos iki vėlyvos nėštumo stadijos, kokio nors poveikio motinai ar vaisiui nenustatyta. Bandomų žiurkių gemalams buvo skiriama maždaug keturis kartus didesnė atozibano dozė, negu gautų žmogaus vaisius, kai preparato lašinama nėščiai moteriai į veną. Tyrimai su gyvūnais parodė laktacijos slopinimą, kokio galima tikėtis slopinant oksitocino veikimą.

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* kokių nors atozibano kancerogeninio ir mutageninio poveikio požymių nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Vandenilio chlorido rūgštis (1M)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti kartu su kitais negalimi.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Atidarius flakoną, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Viename flakone yra 0,9 ml injekcinio tirpalo, kuriame yra 6,75 mg atozibano. Bespalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas pilku bromobutilo gumos kamščiu ir užsandarintas nuplėšiamu violetinės spalvos aliumininiu sandarikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant, flakoną būtina apžiūrėti, ar tirpale nėra kokių nors dalelių ir ar nepasikeitė jo spalva.

Pasiruošimas pradinei injekcijai veną:

Iš 6,75 mg/0,9 ml atozibano injekcinio tirpalo flakono (0,9 ml) švirkštu ištraukite 0,9 ml ir per vieną minutę lėtai sušvirkškite į veną kaip boliuso dozę. Švirkšti būtina akušerijos skyriuje prižiūrint gydytojui. 6,75 mg/0,9 ml atozibano injekcinį tirpalą reikia suvartoti iškart.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/852/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. Liepos 13d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. Gegužės 28d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 5 ml tirpalo flakone yra 37,5 mg atozibano (acetato pavidalu).

Kiekviename tirpalo mililitre yra 7,5 mg atozibano.

Tirpalą praskiedus, atozibano koncentracija yra 0,75 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis, be matomų dalelių tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atozibanas skiriamas norint atidėti neišvengiamą pirmalaikį gimdymą nėščiai suaugusiai moteriai, kai:

- reguliarūs gimdos susitraukimai trunka bent 30 sekundžių ir pasireiškia 4 arba daugiau susitraukimų per 30 min. dažniu;
- gimdos kaklelio išsiplėtimas nuo 1 iki 3 cm (03 negimdžius) ir 50 % arba didesnis sutrumpėjimas;
- nėštumo trukmė – nuo 24 iki 33 savaičių,
- vaisiaus širdies susitraukimų dažnis – normalus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą atozibanu turi pradėti ir vykdyti pirmalaikio gimdymo srityje patyręs gydytojas.

Atozibanas švirkščiamas į veną trimis vienas po kito atliekamais etapais: pradinė boliuso dozė (6,75 mg) atliekama atozibano 6,75 mg/0,9 ml injekciniu tirpalu, po to iškart tris valandas vykdoma nepertraukiama didelės dozės infuzija (infuzijos apkrova – 300 mikrogramų/min.) naudojant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratą, po to iki 45 val. vykdoma mažesnės atozibano dozės infuzija, naudojant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratą (tolesnė infuzija 100 mikrogramų/min.). Gydymo trukmė – ne ilgesnė kaip 48 val. Pageidautina, kad bendra per visą atozibano terapijos kursą skirta dozė neviršytų 330,75 mg atozibano.

Kai tik diagnozuojamas pirmalaikis gimdymas, būtina tuoj pat sušvirkšti pradinę 6,75 mg/0,9 ml atozibano injekcinio tirpalo boliuso dozę (žr. šio vaistinio preparato „Preparato charakteristikų santrauka“). Po to vaisto lašinama į veną. Jei gydant atozibanu gimdos susitraukimai išlieka, reikia apsvarstyti alternatyvios terapijos galimybę.

Išsami vaisto dozavimo schema pateikta lentelėje (žr. toliau).

Etapas	Vartojimo būdas	Infuzijos greitis	Atozibano dozė
1	0,9 ml intraveninis boliusas švirkščiamas per 1 min.	Duomenys nebūtini	6,75 mg
2	3 val. intraveninė infuzija	24 ml/val. (300 µg/min.)	54 mg
3	Iki 45 val. tolesnė intraveninė infuzija	8 ml/val. (100 µg/min.)	Iki 270 mg

Pakartotinis gydymas

Jei reikalingas pakartotinis gydymas atozibanu, jį taip pat reikia pradėti 6,75 mg/0,9 ml atozibano injekcinio tirpalo boliuso injekcija, po to atliekant 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentrato infuziją.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano yra pašalinamas su šlapimu. Pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atozibano skiriama atsargiai.

Vaikų populiacija

Atozibano saugos ir efektyvumo duomenys gydant jaunesnes nei 18 metų amžiaus nėščias moteris nebuvo nustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną

Šio vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Atozibano negalima vartoti šiais atvejais:

- nėštumo trukmė trumpesnė kaip 24 arba ilgesnė kaip 33 savaitės,
- prieššlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, kai nėštumo trukmė daugiau kaip 30 savaičių,
- nenormalus vaisiaus širdies susitraukimų greitis,
- kraujavimas iš gimdos, dėl kurio būtina tuoj pat baigti gimdymą,
- eklampsija ir preeklampsija, dėl kurių būtina tuoj pat baigti gimdymą,
- intrauterinė vaisiaus mirtis,
- įtariama intrauterinė infekcija,
- placentos pirmeiga,
- placentos atsidalijimas,
- bet kurios kitos motinos arba vaisiaus būklės, kai nėštumą tęsti pavojinga,
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu atozibano skiriama pacientėms, kurioms gresia prieššlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, nėštumo sulaikymo nauda gali būti mažesnė už chorioamnionito pavojų.

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano

yra pašalinamas su šlapimu. Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, atozibaną reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Dėl nedidelio gydytų pacienčių skaičiaus klinikinė atozibano vartojimo patirtis, skiriant preparato moterims, kurių nėštumas daugiavaisis arba pasiekęs 24–27 savaitę, yra nedidelė. Todėl tokių pacienčių gydymo atozibanu nauda yra neįrodyta.

Galima atlikti pakartotinį gydymą atozibanu, bet turimi tik labai riboti kelių pakartotinių gydymų klinikinės patirties (iki 3 pakartotinių gydymų) duomenys (žr. 4.2 skyrių).

Sulėtėjus augimui gimdoje, sprendimas tęsti arba vėl pradėti atozibano skyrimą priklauso nuo vaisiaus brandos vertinimo.

Gydant atozibanu gali tekti stebėti gimdos ir vaisiaus širdies susitraukimų dažnį, ypač jei gimdos susitraukimai kartojasi nuolat.

Kadangi atozibanas yra oksitocino antagonistas, jis teoriškai gali pagreitinti gimdos raumenų atsipalaidavimą ir padidinti pogimdyminį kraujavimą, todėl būtina kontroliuoti netekto kraujo tūrį. Tačiau klinikiniais tyrimais nenormalių gimdos susitraukimų po gimdymo nenustatyta.

Yra žinoma, kad daugiavaisis nėštumas ir tokolizinį poveikį sukeltantys vaistiniai preparatai (pvz., kalcio kanalų blokatoriai ir beta adrenomimetikai) didina plaučių edemos riziką. Dėl to daugiavaisio nėštumo atveju ir (arba) kartu su kitais tokolizinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais atozibano vartojama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad atozibanas nėra metabolizuojamas citochromų P450 sistemoje, jis taip pat neslopina vaistinius preparatus metabolizuojančių citochromų P450 sistemos fermentų, todėl atozibano sąveika su vaistais, kuriuos metabolizuoja citochromų P450 sistema, mažai tikėtina.

Sveikoms savanorėms atlikti sąveikos su labetaloliu ir betametazonu tyrimai. Tarp atozibano ir betametazono arba labetalolio jokios klinikai reikšmingos sąveikos nustatyta nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Atozibano galima skirti tik tada, kai priešlaikinė gimdymo veikla nustatyta moteriai, kurios nėštumo trukmė – nuo 24 iki 33 savaičių.

Žindymas

Jei nėštumo metu moteris žindo anksčiau gimusį kūdikį, gydant atozibanu žindymą reikia nutraukti, nes žindant išsiskiriantis oksitocinas gali skatinti gimdos susitraukimus ir neutralizuoti tokolizinės terapijos poveikį.

Atliekant klinikinius atozibano tyrimus jokio poveikio žindymui krūtimi nepastebėta. Buvo parodyta, kad maži atozibano kiekiai iš plazmos pereina į krūtimi žindančios moters krūties pieną.

Vaisingumas

Embrio- ir fetotoksiškumo tyrimais atozibano toksinio poveikio požymių neaptikta. Kokių nors atozibano poveikio vaisingumui ir ankstyvam vaisiaus vystymuisi tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Galimos atozibano nepageidaujamos reakcijos motinai nustatytos klinikinių tyrimų metu. Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 48 % atozibanu gydytų pacienčių. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės buvo lengvos. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija motinoms buvo pykinimas (14 %).

Klinikiniais tyrimais kokių nors atozibano specifinių nepageidaujamų reakcijų naujagimiui nenustatyta. Naujagimiui nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo normalių funkcinių organizmo rodiklių svyravimo ribose ir savo dažniu praktiškai nesiskyrė nuo placebo bei beta adrenomimetikais gydytų pacienčių grupėse.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA pagal organų sistemų klases	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti
Imuninės sistemos sutrikimai				Alerginė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai			Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, galvos svaigimas		
Širdies sutrikimai		Tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, kraujo samplūdis į veidą		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežulys, bėrimas	
Lytinės sistemos ir krūtų sutrikimai				Kraujavimas iš gimdos, gimdos atonija
Bendrieji sutrikimai ir injekcijos vietos pažeidimai		Reakcija injekcijos suleidimo vietoje	Karščiavimas	

Duomenys, gauti vaistinį preparatą pateikus į rinką

Vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie kvėpavimo sutrikimų (pvz., dusulio ir plaučių edemos) pasireiškimą, ypač kartu vartojant kitų tokolizinių poveikį sukeliančių vaistinių preparatų (pvz., kalcio kanalų blokatorių ar beta adrenomimetikų) ir (arba) moterims, kurių nėštumas yra daugiavaivis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Žinoma keletas atozibano perdozavimo atvejų, kurių metu nebuvo jokių specifinių simptomų ar požymių. Perdozavus specifinio gydymo nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti ginekologiniai vaistai, ATC kodas: G02CX01

Atosiban SUN sudėtyje yra atozibano (INN), sintetinio peptido ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocino), kuris yra konkurencinis žmogaus oksitocino antagonistas receptoriaus lygmeniu. Tyrimais su žiurkėmis ir jūrų kiaulytėmis nustatyta, kad atozibanas jungiasi su oksitocino receptoriais. Dėl šios sąveikos mažėja gimdos raumenų tonusas ir raumenys silpniau susitraukinėja, taip slopinami gimdos susitraukimai. Taip pat nustatyta, kad atozibanas jungiasi ir su vazopresino receptoriais, taip slopindamas vazopresino poveikį. Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad atozibanas neturi poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai.

Kai nėščioms moterims prasideda priešlaikinė gimdymo veikla, atozibanas rekomenduojamomis dozėmis slopina gimdos susitraukimus ir užtikrina jos ramybės būseną. Atozibano poveikis greitai pasireiškia atpalaiduojant gimdos raumenis – gimdos susitraukimai žymiai (4 arba mažiau susitraukimų per valandą) nuslopinami per 10 minučių ir vaisto poveikis trunka 12 val.

III fazės klinikiniuose tyrimuose (CAP-001 studijose) dalyvavusios 742 moterys, kurių nėštumo trukmė buvo nuo 23 iki 33 savaičių ir joms buvo prasidėjęs pirmalaikis gimdymas, atsitiktinės atrankos būdu suskirstytos į dvi grupes: viena buvo gydoma atozibanu (vartotos šiame lapelyje nurodytos dozės), kita – β -adrenomimetiku (dozę titruojant).

Pirminiai preparatų veiksmingumo vertinimo kriterijai: pirminiu veiksmingumu buvo laikomas nepagimdžiusių ir neprireikusių alternatyvaus gydymo moterų per 7 dienas nuo gydymo pradžios dalis, išreikšta procentais. Gauti duomenys parodė, kad 59,6 % (n=201) atozibanu ir 47,7 % (n=163) β -adrenomimetiku gydytų moterų per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepagimdė ir joms nereikėjo taikyti alternatyvios tokolizės (p=0,0004). Pagrindinė šio (CAP-001) tyrimo nesėkmingo gydymo priežastis buvo blogas vaistų toleravimas. Gydymas atozibanu buvo žymiai dažniau (p=0,0004) nepakankamai veiksmingas: gydant atozibanu – 48 moterims (n=48, 14,2 %), gydant β -adrenomimetiku – 20 moterų (n=20, 5,8 %).

Atlikus CAP-001 studijas tikimybė, kad nėščia (24–28 savaičių) moteris per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepagimdys ir jai nereikės alternatyvios tokolizės, buvo panaši tiek vartojusių atozibaną, tiek vartojusių beta-adrenomimetikų grupių moterims. Tačiau šie duomenys gauti tiriant labai nedidelį (n = 129 pacientės) ligonių skaičių.

Antriniai preparatų veiksmingumo vertinimo kriterijai: antriniai efektyvumo parametrai apėmė nepagimdžiusių moterų dalį per 48 val. nuo gydymo pradžios. Atsižvelgiant į šį parametą, nebuvo jokio skirtumo tarp atozibano ir beta-adrenomimetikų grupių.

Abiejų grupių vidutinė nėštumo trukmė (aritmetinis vidurkis) buvo vienoda: 35,6 (3,9) savaitės, gydant atozibanu, ir 35,3 (4,2) savaitės, gydant β -adrenomimetiku (p=0,37). Gimusių naujagimių guldymo į intensyviosios slaugos skyrių (NICU) dažnis abiejose grupėse taip pat buvo vienodas (apie 30 %) ir naujagimių laikymo stacionare bei ventiliavimo trukmė taip pat buvo vienoda. Vidutinis (SD) gimusio naujagimio svoris buvo: atozibanu gydytų motinų grupėje – 2491 (813) gramas, β -adrenomimetiku gydytų grupėje – 2461 (831) gramas (p=0,58).

Vaisiaus ir motinos baigtys atozibanu ir β -adrenomimetiku gydytose grupėse akivaizdžiai nesiskyrė, tačiau klinikiniai tyrimai buvo nepakankami, kad būtų galima atmesti tokio skirtumo galimybę.

Iš visų 361 moterų, kurios dalyvavo atozibano III fazės klinikinčiuose tyrimuose, 73 moterims gydymas buvo kartotas bent vieną kartą, 8 – mažiausiai 2 kartus ir 2 gydymas kartotas 3 kartus (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi gydant nėščias moteris, kurių nėštumas buvo mažesnis kaip 24 savaitės, atozibano saugumas ir veiksmingumas kontroliuojamais randomizuotais tyrimais nenustatytas, šių pacienčių gydyti preparatu nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Atlikus placebo kontroliuojamus tyrimus, vaisiaus ir naujagimio mirtingumas siekė: placebo grupėje 5 iš 295 (t. y. 1,7 %) ir atozibanu gydytų pacienčių grupėje – 15 iš 288 (5,2 %), iš jų du naujagimiai mirė penkių ir aštuonių mėnesių amžiaus. Atozibanu gydytų pacientų grupėje vienuolika iš 15 naujagimių mirčių teko tiems atvejams, kai nėštumo trukmė buvo nuo 20 iki 24 savaičių, nors šiame pogrupyje pacienčių pasiskirstymas buvo nevienodas (19 moterų buvo gydytos atozibanu, 4 – skirta placebo). Moterų, kurių nėštumo trukmė buvo ilgesnė kaip 24 savaitės, mirtingumas buvo praktiškai vienodas (1,7 % placebo ir 1,5 % – atozibano grupėje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tyrimais su sveikomis nepastojusiomis moterimis nustatyta, kad joms infuzuojant atozibano tirpalo į veną (nuo 10 iki 300 mikrogramų/min. greičiu 12 valandų), vaisto pusiausvyrinė koncentracija kraujyje didėja proporcingai vaisto dozei.

Vaisto klirensas, menamas pasiskirstymo tūris ir pusinės eliminacijos laikas nuo dozės nepriklauso.

Absorbcija

Tyrimais su nėščiomis moterimis, kurioms prasidėjo priešlaikinė gimdymo veikla, nustatyta, kad joms infuzuojant atozibano tirpalo į veną (300 mikrogramų/min. greičiu nuo 6 iki 12 valandų), vaisto koncentracija kraujyje nusistovi per valandą nuo infuzijos pradžios (pusiausvyrinės koncentracijos aritmetinis vidurkis yra 442 ± 73 ng/ml, svyravimo ribos – nuo 298 iki 533 ng/ml).

Pabaigus infuziją, koncentracija plazmoje greitai sumažėjo nuo pradinės (t_α) iki galutinės (t_β), pusėjimo trukmei atitinkamai esant $0,21 \pm 0,01$ ir $1,7 \pm 0,3$ val. Vidutinė klirenso reikšmė – $41,8 \pm 8,2$ litro/val.

Pasiskirstymas

Menamas vaisto pasiskirstymo tūris – $18,3 \pm 6,8$ litro.

Nėščių moterų kraujyje maždaug 46–48 % atozibano jungiasi su plazmos baltymais. Ar laisvo vaisto frakcijos kiekis motinos ir vaisiaus kraujyje iš esmės skiriasi, nežinoma. Atozibano nepatenka į raudonusius kraujo kūnelius.

Atozibanas prasiskverbia pro placentą. Kai atozibano buvo infuzuojama sveikoms laiku gimdančioms nėščioms moterims 300 mikrogramų/min. greičiu, vaisto koncentracijų vaisiaus ir motinos kraujyje santykis buvo 0,12.

Biotransformacija

Žmogaus plazmoje ir šlapime aptikti du atozibano metabolitai. Pagrindinio metabolito M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocinas) ir atozibano santykinės koncentracijos plazmoje per antrą valandą ir baigiant infuziją atitinkamai buvo 1,4 ir 2,8. Nežinoma, ar M1 kaupiasi audiniuose.

Eliminacija

Atozibanas aptinkamas tik mažais kiekiais šlapime, jo koncentracija šlapime yra maždaug 50 kartų mažesnė nei M1. Kiek atozibano išskiriama su išmatomis, nežinoma. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pagrindinis metabolitas M1 yra apytiksliai 10 kartų silpnesnis nei atozibanas. Metabolito M1 patenka į motinos pieną (žr. 4.6 skyrių).

Pacientės, kurių inkstų arba kepenų veikla yra sutrikusi

Pacientų, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sutrikusi, gydymo atozibanu patirties nėra. Nepanašu, kad dozę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reiktų keisti, nes tik nedidelis kiekis atozibano yra pašalinamas su šlapimu. Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, atozibaną reiktų vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Mažai tikėtina, kad atozibanas slopintų žmogaus kepenų citochromo P450 izoformas (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dvi savaites švirksčiant į veną žiurkėms ir šunims atozibano dozes, maždaug 10 kartų didesnes nei žmogaus terapinė, kokių nors sisteminio toksinio poveikio požymių nepastebėta. Trijų mėnesių trukmės lėtinio toksiškumo tyrimais, švirksčiant atozibano žiurkėms ir šunims po oda (iki 20 mg kilogramui kūno svorio) toksinio poveikio požymių taip pat nenustatyta. Didžiausia atozibano dozė, nesukelianti jokių nepageidaujamų poveikių švirksčiant po oda, buvo maždaug du kartus didesnė negu žmogaus terapinė dozė.

Kokių nors atozibano poveikio vaisingumui ir ankstyvam vaisiaus vystymuisi tyrimų neatlikta. Reprodukcinio toksiškumo tyrimais, atliktais nuo kiaušinėlio implantacijos iki vėlyvos nėštumo stadijos, kokio nors poveikio motinai ar vaisiui nenustatyta. Bandomų žiurkių gemalams buvo skiriama maždaug keturis kartus didesnė atozibano dozė, negu gautų žmogaus vaisius, kai preparato lašinama nėščiai moteriai į veną. Tyrimai su gyvūnais parodė laktacijos slopinimą, kokio galima tikėtis slopinant oksitocino veikimą.

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* kokių nors atozibano kancerogeninio ir mutageninio poveikio požymių nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Vandenilio chlorido rūgštis (1M)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Atidarius flakoną, būtina nedelsiant praskiesti tirpalą.

Praskiestą tirpalą vartojimui į veną reikia suvartoti per 24 val. nuo paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2–8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Viename koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 5 ml tirpalo, atitinkančio 37,5 mg atozibano. Bepalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas pilku brombutilo gumos kamšteliu ir užsandarintas violetinės spalvos aliumininiu sandarikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant, flakoną būtina apžiūrėti, ar tirpale nėra kokių nors dalelių ir ar nepasikeitė jo spalva.

Infuzinio tirpalo paruošimas:

Norint atlikti intraveninę infuziją po boliuso dozės, 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratą reikia praskiesti vienu iš toliau pateiktų tirpalų:

- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu,
- Ringerio laktato tirpalu,
- 5 % gliukozės tirpalu.

Iš 100 ml talpos infuzinio tirpalo maišelio ištraukite 10 ml tirpalo ir išpilkite. Trūkstamą kiekį papildykite 10 ml 37,5 mg/5 ml atozibano infuzinio tirpalo koncentratu iš dviejų 5 ml flakonų, kad gautumėte tirpalą, kurio 100 ml būtų 75 mg atozibano koncentracija.

Praskiestas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, be matomų dalelių.

Tada parengiamoji infuzija atliekama per 3 val. laikotarpį vykdant anksčiau paruošto tirpalo infuziją 24 ml/val. (t. y. 18 mg/val.) greičiu akušerijos skyriuje prižiūrint gydytojui. Po trijų val. infuzijos greitis sumažinamas iki 8 ml/val.

Infuzijai tęsti, naudodamiesi tuo pačiu skaičiavimo metodu, pagaminkite naują 100 ml tirpalo maišėlį.

Jei naudojamas kitokios talpos infuzinis maišelis, tirpalui paruošti reikia apskaičiuoti proporciją.

Norint užtikrinti tikslų dozavimą, rekomenduojama naudoti kontroliuojamos infuzijos įrenginį, kuris leistų dozuoti tirpalą lašais per minutę. Intraveninė sistema su mikrolašintuvu galėtų užtikrinti tinkamą rekomenduojamų atozibano dozių infuzijos greitį.

Jeigu į veną tuo pačiu metu būtina švirkšti kito vaisto, pastarojo reikštų švirkšti per kitą intraveninio kateterio šaką ar pasirinkti švirkštimui kitą veną. Tai leistų nepriklausomai stebėti infuzijos greitį.

7. REGISTRUOTOJAS

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

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/852/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 13d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. Gegužės 28d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NYDERLANDAI

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcinis tirpalas
atozibanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 0,9 ml talpos flakone yra 6,75 mg atozibano (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, vandenilio chlorido rūgštis (1M) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUSIS (-IEJI) ĮSPĖJIMAS (-AI), JEI REIKIA

Nenaudokite, jei sugadinta susitraukianti plėvelė.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, tirpalą būtina suvartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/852/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

EU/1/13/852/001

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
atozibanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 5 ml talpos flakone yra 37,5 mg atozibano (acetato pavidalu).
Kiekviename tirpalo mililitre yra 7,5 mg atozibano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, vandenilio chlorido rūgštis (1M) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1 flakonas (7,5 mg/ml)

Tirpalą praskiedus pagal instrukcijas, atozibano koncentracija yra 0,75 mg/ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUSIS (-IEJI) ĮSPĖJIMAS (-AI), JEI REIKIA

Nenaudokite, jei sugadinta susitraukianti plėvelė.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 24 val.

10. SPECIALIOSIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO

EU/1/13/852/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml sterilus koncentratas
atozibanas
i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml (7,5 mg/ml)

6. KITA

EU/1/13/852/002

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcinis tirpalas atozibanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, akušerį arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Atosiban SUN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Atosiban SUN
3. Kaip vartoti Atosiban SUN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Atosiban SUN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Atosiban SUN ir kam jis vartojamas

Atosiban SUN sudėtyje yra atozibano. Atosiban SUN vartojamas priešlaikiniam kūdikio gimimui atidėti. Atosiban SUN yra skiriamas suaugusioms nėščioms moterims nuo 24 iki 33 nėštumo savaitės.

Atosiban SUN veikia susilpnindamas gimdos susitraukimus. Be to, šiam vaistui veikiant susitraukimai retėja. Tai vyksta dėl to, kad organizme slopinamas natūralaus hormono, vadinamo oksitocinu, kuris skatina gimdos susitraukimus, poveikis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Atosiban SUN

Atosiban SUN vartoti negalima

- Jeigu yra alergija atozibanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei esate nėščia mažiau nei 24 savaites.
- Jei esate nėščia ilgiau nei 33 savaites.
- Jei ištekėjo vandenys (priešlaikinis membranų pratrūkimas) ir yra praėję 30 ar daugiau nėštumo savaičių.
- Jei negimusiam kūdikiui (vaisiui) nustatomas nenormalus širdies susitraukimų dažnis.
- Jei kraujuojate iš makšties ir gydytojas nori, kad negimęs kūdikis gimtų nedelsiant.
- Jei pasireiškia taip vadinamoji „sunki būklė prieš eklampsiją“ ir gydytojas nori, kad negimęs kūdikis gimtų nedelsiant. Sunki būklė prieš eklampsiją atsiranda esant labai aukštam kraujospūdžiui, skysčių susilaikymui ir (arba) šlapime esant baltymų.
- Jei pasireiškia taip vadinamoji „eklampsija“, kuri panaši į „sunkią būklę prieš eklampsiją“, bet jos metu atsiranda ir priepuolių (traukulių). Tai reiškia, kad kūdikis turi būti gimdomas nedelsiant.
- Mirus negimusiam kūdikiui.
- Jei yra arba galėjo būti gimdos infekcija.
- Jei placenta uždengia gimdymo kanalą.
- Jei placenta atitrūksta nuo gimdos sienelės.

- Jei jums ar negimusiam kūdikiui pasireiškia bet kokia kita būklė, kurios atveju nėštumo tęsimas yra pavojingas.

Atosiban SUN nevertokite, jei bet kuris anksčiau nurodytas punktas taikomas jums. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Atosiban SUN pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Atosiban SUN:

- Jeigu manote, kad jums ištekėjo vandenys (priešlaikinis membranų plyšimas).
- Jeigu pasireiškia inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimai.
- Jeigu esate nėščia 24–27 savaites.
- Jeigu laukiatės daugiau nei vieno kūdikio.
- Jeigu gimdos susitraukimai prasideda vėl, gydymą Atosiban SUN galima kartoti iki 3 kartų.
- Jeigu negimęs kūdikis yra per mažas nėštumo laikui.
- Po kūdikio gimimo gimdos gebėjimas susitraukti gali susilpnėti. Tai gali būti kraujavimo priežastis.
- Jeigu laukiatės daugiau kaip vieno kūdikio ir (ar) vartojate vaistų, kurie gali pavėlinti vaiko gimimą, pvz., vaistų nuo aukšto kraujospūdžio. Gali padidėti plaučių edemos (skysčio kaupimosi plaučiuose) rizika.

Jei bet kuri iš išvardytų sąlygų taikytina jums (arba jeigu abejojate), prieš pradėdami vartoti Atosiban SUN pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku.

Vaikams ir paaugliams

Atosiban SUN poveikis nėščioms moterims iki 18 metų neištirtas.

Kiti vaistai ir Atosiban SUN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikra, apie tai pasakykite gydytojui, akušerei arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia ir žindote anksčiau pagimdytą kūdikį, Atosiban SUN vartojimo laikotarpiu žindymą reikia nutraukti.

3. Kaip vartoti Atosiban SUN

Atosiban SUN ligoninėje sušvirkš gydytojas, slaugytojas arba akušeris. Jie nustatys, kiek tirpalo jums reikia. Jie taip pat užtikrins, kad tirpalas būtų skaidrus ir jame nebūtų pašalinių dalelių.

Atosiban SUN bus švirkščiamas į veną trimis etapais:

- Pirmoji 6,75 mg 0,9 ml injekcija bus lėtai švirkščijama į veną per vieną minutę.
- Tada 3 val. bus vykdoma nepertraukiama infuzija (lašinama į veną) 18 mg vaisto dozės per valandą greičiu.
- Tada ne ilgiau kaip 45 valandas arba iki susitraukimai liausis atliekama kita nepertraukiama infuzija (lašinama į veną) po 6 mg per valandą.

Bendras gydymo laikas negali būti ilgesnis nei 48 valandos.

Kitas gydymas Atosiban SUN gali būti taikomas, jei vėl prasideda gimdos susitraukimai. Gydymą Atosiban SUN galima kartoti iki trijų kartų.

Gydymo Atosiban SUN metu gali būti stebimi gimdos susitraukimai ir negimusio kūdikio širdies susitraukimų dažnis.

Tokį pakartotinį gydymą nėštumo metu rekomenduojama atlikti ne daugiau kaip tris kartus.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Motinai pasitaikantys šalutiniai poveikiai paprastai būna nesunkūs. Negimusiam kūdikiui arba naujagimiui šalutinių poveikių nenustatyta.

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti išvardyti nepageidaujami poveikiai.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas.

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.
- Svaigulys.
- Karščio antplūdis.
- Vėmimas.
- Greitas širdies plakimas.
- Žemas kraujospūdis. Požymiai gali būti galvos svaigimas arba alpulis.
- Reakcija injekcijos švirkštimo vietoje.
- Didelė gliukozės koncentracija kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių)

- Aukšta temperatūra (karščiavimas).
- Sunku užmigti (nemiga).
- Niežulys.
- Bėrimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1000 žmonių)

- Po kūdikio gimimo gimdos gebėjimas susitraukti gali susilpnėti. Tai gali būti kraujavimo priežastis.
- Alerginės reakcijos.

Gali pasireikšti dusulys ar plaučių edema (skysčių kaupimasis plaučiuose), ypač jeigu laukiatės daugiau kaip vieno kūdikio ir (arba) vartojate vaistų, kurie gali pavėlinti vaiko gimimą, pvz., vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

5. Kaip laikyti Atosiban SUN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki \ {MMMM-mm}“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C –8°C). Atidarius flakoną, vaistą reikia suvartoti iškart.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus matomų dalelių arba pakitusią spalvą, Atosiban SUN vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Atosiban SUN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atozibanas.
- Kiekviename Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcinio tirpalo flakone yra atozibano acetato, atitinkančio 6,75 mg atozibano 0,9 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis (1M), injekcinis vanduo.

Atosiban SUN išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis tirpalas be matomų dalelių. Vienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 0,9 ml tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/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/

Niederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises 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
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z. o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCIJOS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.
(Taip pat žr. 3 skyrių.)

Vartojimo instrukcija

Prieš vartojant Atosiban SUN, tirpalą reikia apžiūrėti, ar jis skaidrus ir nėra nuosėdų.

Atosiban SUN švirkščiamas į veną trimis vienas po kito atliekamais etapais:

- Pradinė 6,75 mg 0,9 ml intraveninė injekcija lėtai švirkščiamas į veną per vieną minutę.
- Nepertraukiama infuzija 24 ml/val. greičiu vykdoma 3 val.
- Nepertraukiama infuzija 8 ml/val. greičiu vykdoma ne ilgiau 45 val. arba kol pasibaigs gimdos susitraukimai.

Bendra gydymo trukmė negali būti ilgesnė nei 48 valandos. Tolesnius gydymo Atosiban SUN ciklus galima taikyti, jei susitraukimai pasikartotų. Tokį kartotinį gydymą nėštumo metu rekomenduojama taikyti ne daugiau kaip tris kartus.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui atozibanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, akušerį arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui.. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Atosiban SUN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Atosiban SUN
3. Kaip vartoti Atosiban SUN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Atosiban SUN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Atosiban SUN ir kam jis vartojamas

Atosiban SUN sudėtyje yra atozibano. Atosiban SUN vartojamas priešlaikiniam kūdikio gimimui atidėti. Atosiban SUN yra skiriamas suaugusioms nėščioms moterims nuo 24 iki 33 nėštumo savaitės.

Atosiban SUN veikia susilpnindamas gimdos susitraukimus. Be to, šiam vaistui veikiant susitraukimai retėja. Tai vyksta dėl to, kad organizme slopinamas natūralaus hormono, vadinamo oksitocinu, kuris skatina gimdos susitraukimus, poveikis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Atosiban SUN

Atosiban SUN vartoti negalima

- Jeigu yra alergija atozibanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei esate nėščia mažiau nei 24 savaites.
- Jei esate nėščia ilgiau nei 33 savaites.
- Jei ištekęjo vandenys (priešlaikinis membranų pratrūkimas) ir yra praėję 30 ar daugiau nėštumo savaičių.
- Jei negimusiam kūdikiui (vaisiui) nustatomas nenormalus širdies susitraukimų dažnis.
- Jei kraujuojate iš makšties ir gydytojas nori, kad negimęs kūdikis gimtų nedelsiant.
- Jei pasireiškia taip vadinamoji „sunki būklė prieš eklampsiją“ ir gydytojas nori, kad negimęs kūdikis gimtų nedelsiant. Sunki būklė prieš eklampsiją atsiranda esant labai aukštam kraujospūdžiui, skysčių susilaikymui ir (arba) šlapime esant baltymų.
- Jei pasireiškia taip vadinamoji „eklampsiija“, kuri panaši į „sunkią būklę prieš eklampsiją“, bet jos metu atsiranda ir priepuolių (traukulių). Tai reiškia, kad kūdikis turi būti gimdomas nedelsiant.
- Mirus negimusiam kūdikiui.
- Jei yra arba galėjo būti gimdos infekcija.
- Jei placenta uždengia gimdymo kanalą.

- Jei placenta atitrūksta nuo gimdos sienelės.
- Jei jums ar negimusiam kūdikiui pasireiškia bet kokia kita būklė, kurios atveju nėštumo tęsimas yra pavojingas.

Atosiban SUN nevertokite, jei bet kuris anksčiau nurodytas punktas taikomas jums. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Atosiban SUN pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku, prieš pradėdama vartoti Atosiban SUN:

- Jeigu manote, kad jums ištekėjo vandenys (priešlaikinis membranų plyšimas).
- Jeigu pasireiškia inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimai.
- Jeigu esate nėščia 24–27 savaites.
- Jeigu laukiatės daugiau nei vieno kūdikio.
- Jeigu gimdos susitraukimai prasideda vėl, gydymą Atosiban SUN galima kartoti iki 3 kartų.
- Jeigu negimęs kūdikis yra per mažas nėštumo laikui.
- Po kūdikio gimimo gimdos gebėjimas susitraukti gali susilpnėti. Tai gali būti kraujavimo priežastis.
- Jeigu laukiatės daugiau kaip vieno kūdikio ir (ar) vartojate vaistų, kurie gali pavėlinti vaiko gimimą, pvz., vaistų nuo aukšto kraujospūdžio. Gali padidėti plaučių edemos (skysčio kaupimosi plaučiuose) rizika.

Jei bet kuri iš išvardytų sąlygų taikytina jums (arba jeigu abejojate), prieš pradėdama vartoti Atosiban SUN pasitarkite su gydytoju, akušeriu ar vaistininku.

Vaikams ir paaugliams

Atosiban SUN poveikis nėščioms moterims iki 18 metų neištirtas.

Kiti vaistai ir Atosiban SUN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikra, apie tai pasakykite gydytojui, akušerei arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia ir žindote anksčiau pagimdytą kūdikį, Atosiban SUN vartojimo laikotarpiu žindymą reikia nutraukti.

3. Kaip vartoti Atosiban SUN

Atosiban SUN ligininėje sušvirks gydytojas, slaugytojas arba akušeris. Jie nustatys, kiek tirpalo jums reikia. Jie taip pat užtikrins, kad tirpalas būtų skaidrus ir jame nebūtų pašalinių dalelių.

Atosiban SUN bus švirksčiamas į veną trimis etapais:

- Pirmoji 6,75 mg 0,9 ml injekcija bus lėtai švirksčiama į veną per vieną minutę.
- Tada 3 val. bus vykdoma nepertraukiama infuzija (lašinama į veną) 18 mg vaisto dozės per valandą greičiu.
- Tada ne ilgiau kaip 45 valandas arba iki susitraukimai liausis atliekama kita nepertraukiama infuzija (lašinama į veną) po 6 mg per valandą.

Bendras gydymo laikas negali būti ilgesnis nei 48 valandos.

Kitas gydymas Atosiban SUN gali būti taikomas, jei vėl prasideda gimdos susitraukimai. Gydymą Atosiban SUN galima kartoti iki trijų kartų.

Gydymo Atosiban SUN metu gali būti stebimi gimdos susitraukimai ir negimusio kūdikio širdies susitraukimų dažnis.

Tokį pakartotinį gydymą nėštumo metu rekomenduojama atlikti ne daugiau kaip tris kartus.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Motinai pasitaikantys šalutiniai poveikiai paprastai būna nesunkūs. Negimusiam kūdikiui arba naujagimiui šalutinių poveikių nenustatyta.

Vartojant šio vaisto gali pasireikšti išvardyti nepageidaujami poveikiai.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas.

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.
- Svaigulys.
- Karščio antplūdis.
- Vėmimas.
- Greitas širdies plakimas.
- Žemas kraujospūdis. Požymiai gali būti galvos svaigimas arba alpulys.
- Reakcija injekcijos švirkštimo vietoje.
- Didelė gliukozės koncentracija kraujyje.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių)

- Aukšta temperatūra (karščiavimas).
- Sunku užmigti (nemiga).
- Niežulys.
- Bėrimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1000 žmonių)

- Po kūdikio gimimo gimdos gebėjimas susitraukti gali susilpnėti. Tai gali būti kraujavimo priežastis.
- Alerginės reakcijos.

Gali pasireikšti dusulys ar plaučių edema (skysčių kaupimasis plaučiuose), ypač jeigu laukiatės daugiau kaip vieno kūdikio ir (arba) vartojate vaistų, kurie gali pavėlinti vaiko gimimą, pvz., vaistų nuo didelio kraujospūdžio ligos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

5. Kaip laikyti Atosiban SUN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki \ {MMMM-mm}“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C –8°C). Praskiesti intraveninio vartojimo tirpalai turi būti suvartojami per 24 val. po paruošimo.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus matomų dalelių arba pakitusią spalvą, Atosiban SUN vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Atosiban SUN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atozibanas.
- Kiekviename Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra atozibano acetato, atitinkančio 37,5 mg atozibano /5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, vandenilio chlorido rūgštis (1M), injekcinis vanduo.

Atosiban SUN išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis tirpalas be matomų dalelių.

Vienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 5 ml tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Εεεti/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/

Niederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

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

Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises 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
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z. o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCIJOS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.
(Taip pat žr. 3 skyrių.)

Vartojimo instrukcija

Prieš vartojant Atosiban SUN, tirpalą reikia apžiūrėti, ar jis skaidrus ir nėra nuosėdų.

Atosiban SUN švirkščiamas į veną trimis vienas po kito atliekamais etapais:

- Pradinė 6,75 mg 0,9 ml intraveninė injekcija lėtai švirkščiamas į veną per vieną minutę.
- Nepertraukiama infuzija 24 ml/val. greičiu vykdoma 3 val.
- Nepertraukiama infuzija 8 ml/val. greičiu vykdoma ne ilgiau 45 val. arba kol pasibaigs gimdos susitraukimai.

Bendra gydymo trukmė negali būti ilgesnė nei 48 valandos. Tolesnius gydymo Atosiban SUN ciklus galima taikyti, jei susitraukimai pasikartotų. Tokį kartotinį gydymą nėštumo metu rekomenduojama taikyti ne daugiau kaip tris kartus.

Intraveninės infuzijos paruošimas

Intraveninės infuzijos tirpalas ruošiamas Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuzinio tirpalo koncentratą atskiedžiant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Ringerio laktato tirpalu arba 5 % w/v gliukozės tirpalu. Tai atliekama iš 100 ml infuzinio maišelio ištraukiant 10 ml tirpalo ir į jį sušvirkščiant 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml infuzinio tirpalo koncentrato iš dviejų 5 ml flakonų, kad 100 ml tirpalo susidarytų 75 mg atozibano koncentracija. Jei naudojamas kitokios talpos infuzinis maišelis, tirpalui paruošti reikia apskaičiuoti proporciją.

Tame pačiame infuziniame maišelyje Atosiban SUN negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.