

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar 0,9 ml šķīduma satur 6,75 mg atozibāna (atosiban) (acetāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums bez redzamām daļiņām.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Atozibāns ir indicēts draudošu priekšlaicīgu dzemdību aizkavēšanai pieaugušām grūtniecēm, kam ir:

- regulāras, vismaz 30 sekunžu ilgas dzemdes kontrakcijas, kuru biežums 30 minūšu laikā ir  $\geq 4$ ;
- dzemdes kakla atvērums — 1–3 cm (nedzemdējušām — 0–3 cm) un saīsināšanās  $\geq 50\%$ ;
- augļa gestācijas vecums — 24–33 pilnas nedēļas;
- normāla augļa sirds darbība.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Atozibāna terapija ir jāsāk un jāveic ārstam, kam ir pieredze priekšlaicīgu dzemdību ārstēšanā.

Atozibānu ievada intravenozi trīs secīgos posmos: bolus veida sākumdeva (6,75 mg), lietojot atozibāna 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām; pēc tam nekavējoties turpina terapiju, veicot nepārtrauktu, lielu devu infūziju (slodzes infūziju 300 mikrogrami/min) trīs stundas ar atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, un pēc tam veic mazāku devu infūziju (sekojošu infūziju 100 mikrogrami/min) līdz 45 stundām ar atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Atozibāna pilna terapijas kursa kopējā deva nedrīkst pārsniegt 330,75 mg atozibāna.

Pēc priekšlaicīgu dzemdību diagnozes noteikšanas pēc iespējas ātrāk ir jāsāk intravenoza terapija, injicējot bolus veida sākumdevu. Ja bolus veida deva ir ievadīta, ārstēšana ir jāturpina ar infūziju (skatiet Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstu). Ja atozibāna terapijas laikā dzemdes kontrakcijas neizzūd, ir jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Tālāk esošajā tabulā ir parādītas bolus veida injekcijas un turpmākas infūzijas pilnas devas.

Posms	Režims	Infūzijas ātrums	Atozibāna deva
1	0,9 ml intravenoza bolus injekcija, kas izdarīta ne mazāk kā 1 minūtes laikā	Nav piemērojams	6,75 mg
2	3 stundas ilga intravenoza slodzes infūzija	24 ml stundā (300 µg/min)	54 mg
3	Sekojoša, līdz pat 45 stundām ilga intravenoza infūzija	8 ml stundā (100 µg/min)	Līdz 270 mg

#### Atkārtota ārstēšana

Ja ir nepieciešama atozibāna atkārtota terapija, arī tā ir jāsāk ar bolus veida injekciju, lietojot atozibāna 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām, un jāturpina ar infūziju, lietojot atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

#### Īpašas populācijas

##### *Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem*

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi.

##### *Pediātriskā populācija*

Atozibāna drošums un efektivitāte, lietojot grūtniecēm vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Atozibānu nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 vai lielāks par 33 pilnām nedēļām;
- priekšlaicīga membrānu ruptūra >30 gestācijas nedēļās;
- augļa anormāla sirdsdarbība;
- pirmsdzemdību dzemdes asiņošana, kad nepieciešams nekavējoties dzemdēt;
- eklampsija un smaga preeklampsija, kad nepieciešams dzemdēt;
- augļa intrauterīna bojāeja;
- aizdomas par intrauterīnu infekciju;
- *placenta praevia*;
- placentas atslāņošanās;
- jebkurš cits mātes vai augļa stāvoklis, kura gadījumā grūtniecības turpināšanās ir bīstama;
- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja atozibānu lieto gadījumos, kad nevar izslēgt priekšlaicīgu membrānu ruptūru, tad ieguvums no dzemdību aizkavēšanas ir jāsalīdzina ar potenciālo horioamnionīta risku.

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna.

Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Atozibāna lietošanas klīniskā pieredze vairākaugļu grūtniecības gadījumā vai, ja gestācijas vecums ir 24–27 nedēļas, ir ierobežota, jo tika ārstēti maz pacienšu. Tādēļ šīm apakšgrupām atozibāna terapijas ieguvums ir nepārliciecināms.

Atozibāna atkārtota terapija ir iespējama, taču daudzkārtējas terapijas klīniskā pieredze ir ierobežota (līdz 3 atkārtotām terapijām) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intrauterīnās attīstības aiztures gadījumā lēmums turpināt vai atsākt atozibāna lietošanu ir atkarīgs no augļa brieduma novērtējuma.

Ir jānovērtē dzemdes kontrakciju un augļa sirdsdarbības monitorēšanas nepieciešamība atozibāna lietošanas laikā un ilgstošu dzemdes kontrakciju gadījumā.

Kā oksitocīna antagonists, atozibāns teorētiski var veicināt dzemdes atslābumu un pēcdzemdību asiņošanu, tādēļ ir jākontrolē asins zudums pēc dzemdībām. Tomēr klīnisko pētījumu laikā netika novērotas dzemdes neadekvātas kontrakcijas pēc dzemdībām.

Ir zināms, ka vairākaugļu grūtniecība un tādu tokolītisku zāļu kā kalcija kanālu blokatoru un  $\beta$ -mimētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar palielinātu plaušu tūskas risku. Tāpēc atozibāns ir uzmanīgi jālieto vairākaugļu grūtniecības un/vai vienlaicīgas citu tokolītisku zāļu lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ticams, ka atozibāns būtu iesaistīts citohroma P450 ietekmētajā zāļu mijiedarbībā, jo pētījumos *in vitro* ir pierādīts, ka atozibāns nav citohroma P450 sistēmas substrāts un nekavē zāles metabolizējošos citohroma P450 enzīmus.

Veselām brīvprātīgajām tika veikti mijiedarbības pētījumi ar betametazonu un labetalolu. Netika novērota klīniski nozīmīga atozibāna un betametazona vai labetalola mijiedarbība.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Atozibānu drīkst lietot tikai tad, ja priekšlaicīgas dzemdības ir diagnosticētas laikā no 24. līdz 33. pilnai gestācijas nedēļai.

##### Barošana ar krūti

Ja grūtniecības laikā paciente vēl joprojām baro ar krūti iepriekšējo bērnu, atozibāna lietošanas laikā krūts barošana ir jāpārtrauc, jo oksitocīna izdalīšanās krūts barošanas laikā var palielināt dzemdes saraušanos un radīt pretēju tokolītiskas terapijas efektu.

Atozibāna klīniskajos pētījumos netika novērota ietekme uz barošanu ar krūti. Ir pierādīts, ka zīdītājām neliels atozibāna daudzums no plazmas nokļūst mātes pienā.

##### Fertilitāte

Embriofetālas toksicitātes pētījumos nav pierādīta atozibāna toksiskā ietekme. Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojama.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Atozibāna klīnisko pētījumu laikā ir aprakstītas iespējamās nevēlamās blakusparādības mātēm. Kopumā nevēlamas blakusparādības bija 48% ar atozibānu ārstēto pacientu. Novērotās nevēlamās blakusparādības lielākoties bija vieglas. Visbiežāk sastopamā blakusparādība mātēm ir nelabums (14%).

Klīniskajos pētījumos nav konstatētas atozibāna specifiskās nevēlamās blakusparādības jaundzimušiem. Bērniem blaknes bija normas robežās, un to biežums bija līdzīgs placebo un  $\beta$ -mimētisku līdzekļu lietotāju grupās konstatētajam.

##### Blakusparādību apkopojums tabulās

Zemāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti (no  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi				Alerģiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi			Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, karstuma viļņi		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums	Vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze, izsitumi	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Dzemdes asiņošana, dzemdes atonija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija injekcijas vietā	Drudzis	

##### Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas lietošanas periodā ziņots par tādiem elpošanas traucējumiem kā aizdusa un plaušu tūska, īpaši saistībā ar vienlaicīgu citu tokolītisku līdzekļu, piemēram, kalcija antagonistu un  $\beta$ -mimētisku līdzekļu, lietošanu un/vai vairākaugļu grūtniecību.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par dažiem atozibāna pārdozēšanas gadījumiem, kuros netika konstatētas nekādas īpašas pazīmes vai simptomi. Nav zināma īpaša terapija pārdozēšanas gadījumā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiski līdzekļi; ATĶ kods: G02CX01.

Atosiban SUN satur atozibānu (SNN) — sintētisku peptīdu ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocīnu), kas ir cilvēka oksitocīna konkurējošs antagonists receptoru līmenī. Pētījumos ar žurkām un jūras cūciņām ir pierādīts, ka atozibāns saistās ar oksitocīna receptoriem, samazinot kontrakciju biežumu un dzemdes muskulatūras tonusu un tādējādi nomācot dzemdes kontrakcijas. Ir pierādīts, ka atozibāns saistās arī ar vazopresīna receptoriem, tādējādi kavējot vazopresīna iedarbību. Dzīvniekiem atozibāna lietošana neizraisa kardiovaskulāru iedarbību.

Lietojot atozibāna ieteicamo devu priekšlaicīgu dzemdību gadījumā sievietēm, tas darbojas preti dzemdes kontrakcijām un rada dzemdes atslābumu. Dzemdes atslābums pēc atozibāna lietošanas ir straujš — dzemdes kontrakcijas ievērojami mazinās 10 minūšu laikā, sasniedzot stabilu dzemdes atslābumu ( $\leq 4$  kontrakcijas stundā) uz 12 stundām.

III. fāzes klīniskie pētījumi (CAP-001 pētījumi) ietver datus par 742 sievietēm, kam tika diagnosticētas priekšlaicīgas dzemdības 23.–33. augļa gestācijas nedēļā un tika randomizētas atozibāna (atbilstoši šim marķējumam) vai  $\beta$ -agonista (pielāgojot devu) saņemšanai.

Primārie galarezultāti: primārās efektivitātes rezultāts bija tā sieviešu proporcija, kas nedzemdēja un kam nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Dati liecina, ka 59,6% ( $n=201$ ) sieviešu, kam tika veikta atozibāna terapija, un 47,7% ( $n=163$ ) sieviešu, kas tika ārstētas ar  $\beta$ -agonistu ( $p=0,0004$ ), nedzemdēja un viņām nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. CAP-001 pētījumos terapijas neveiksmes iemesls galvenokārt bija sliktā panesība. Terapijas neveiksme nepietiekamas efektivitātes dēļ bija ievērojami biežāka ( $p=0,0003$ ) atozibāna lietotāju grupā ( $n=48$ ; 14,2%) nekā  $\beta$ -agonista terapijas grupā ( $n=20$ ; 5,8%). CAP-001 pētījumos iespējamība nedzemdēt un nepieciešamība lietot alternatīvu tokolītisku terapiju 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma bija līdzīga atozibāna un  $\beta$ -mimētiska līdzekļa terapijas grupās sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija 24–28 nedēļas. Tomēr šī atrade ir balstīta uz ļoti mazu pētījuma grupu ( $n=129$  pacientes).

Sekundārie galarezultāti: sekundārie efektivitātes rādītāji ietvēra sieviešu proporciju, kas nebija dzemdējušas 48 stundu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Nebija atšķirības starp atozibāna un  $\beta$ -mimētiska līdzekļa lietotāju grupām attiecībā uz šo rādītāju.

Vidējais (SD) gestācijas vecums dzemdību brīdī abām grupām bija vienāds: 35,6 (3,9) nedēļas atozibāna grupā un 35,3 (4,2) nedēļas  $\beta$ -agonista grupā ( $p=0,37$ ). Uzņemšana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā (Neonatal Intensive Care Unit — NICU) bija vienlīdz bieža abām terapijas grupām (apm. 30%), tāpat kā uzturēšanās un elpināšanas terapijas ilgums. Vidējais (SD) dzimšanas svars bija 2491 (813) grami atozibāna grupā un 2461 (831) grami  $\beta$ -agonista grupā ( $p=0,58$ ).

Kā redzams, atozibāna un  $\beta$ -agonista grupām augļa un mātes rezultāti neatšķīrās, bet klīniskie pētījumi nebija pietiekami apjomīgi, lai izslēgtu iespējamās atšķirības.

No 361 sievietes, kam tika veikta atozibāna terapija III fāzes pētījumu ietvaros, 73 tika veikta vismaz viena atkārtota ārstēšana, 8 — vismaz divas atkārtotas ārstēšanas un 2 — trīs atkārtotas ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā atozibāna lietošanas drošība un efektivitāte sievietēm, kam augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 pilnām nedēļām, nav pierādīta kontrolētos randomizētos pētījumos, šai pacienšu grupai atozibāna terapija nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Placebo kontrolē veiktā pētījumā augļa/zīdaiņa mirstība bija 5/295 (1,7%) placebo grupā un 15/288 (5,2%) atozibāna grupā, no kuriem divi gadījumi bija piecu un astoņu mēnešu vecumā. 11 no 15 nāves gadījumos atozibāna grupā gestācijas vecums bija 20–24 nedēļas, lai arī šajā apakšgrupā pacienšu sadalījums nebija vienāds (19 sievietes atozibāna lietotāju grupā un 4 — placebo grupā). Sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija lielāks par 24 nedēļām, augļa mirstības biežums neatšķīrās (1,7% placebo grupā un 1,5% atozibāna grupā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Veselām sievietēm, kam nebija grūtniecības un tika veikta atozibāna infūzija (10-300 mikrogrami/min. ne mazāk kā 12 stundu laikā), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī palielinājās proporcionāli devai.

Tika konstatēts, ka klīrenss, izkļiedes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

### Uzsūkšanās

Sievietēm, kam priekšlaicīgu dzemdību laikā tika veikta atozibāna infūzija (300 mikrogrami/min. 6-12 stundas), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tika sasniegta vienas stundas laikā pēc infūzijas sākuma (vidēji  $442 \pm 73$  ng/ml; robežās no 298 līdz 533 ng/ml).

Pēc infūzijas pabeigšanas koncentrācija plazmā strauji samazinājās; eliminācijas sākuma pusperiods ( $t_{\alpha}$ ) bija  $0,21 \pm 0,01$  stunda un terminālais pusperiods ( $t_{\beta}$ ) —  $1,7 \pm 0,3$  stundas. Klīrensa vidējā vērtība bija  $41,8 \pm 8,2$  litri/h.

### Izkļiede

Vidējais izkļiedes tilpums bija  $18,3 \pm 6,8$  litri.

Grūtniecēm atozibāna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 46-48%. Nav zināms, vai būtiski atšķiras brīvā frakcija mātei un auglim. Atozibāns nenokļūst eritrocītos.

Atozibāns šķērso placentu. Pēc 300 mikrogrami/min. infūzijas veselām grūtniecēm normālā dzemdību laikā, atozibāna koncentrācijas augļa/mātes proporcija bija 0,12.

### Biotransformācija

Sieviešu plazmā un urīnā tika identificēti divi metabolīti. Galvenā metabolīta M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-29)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-oksitocīna) un atozibāna koncentrācija plazmā bija 1,4 otrajā stundā un 2,8 infūzijas beigās. Nav zināms, vai M1 uzkrājas audos.

### Eliminācija

Urīnā ir konstatēts tikai neliels atozibāna daudzums; tā koncentrācija urīnā ir apmēram 50 reižu mazāka nekā M1 koncentrācija. Ar izkārnījumiem izvadītā atozibāna proporcija nav zināma. Oksitocīna izraisītu dzemdes kontrakciju kavēšanā *in vitro* galvenā metabolīta M1 iedarbība ir apmēram 10 reižu vājāka nekā atozibāna iedarbība. Metabolīts M1 nokļūst mātes pienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nav ticams, ka sievietēm atozibāns kavē aknu citohroma P450 izoformas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Sistēmiska toksiska iedarbība netika novērota ne divu nedēļu intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija apmēram 10 reizes lielākas par terapeitisko devu cilvēkam, ne trīs mēnešu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot līdz 20 mg/kg dienā s/c. Atozibāna lielākā subkutāni ievadītā deva, kas nerādīja blaknes, bija apmēram divas reizes lielāka par terapeitisko devu cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību. Reprodukcijas toksicitātes pētījumos, lietojot devas no implantācijas līdz vēlīnam grūtniecības periodam, netika pierādīta ietekme uz māti un augļiem. Žurku augļi tika pakļauti apmēram četras reizes lielākai ietekmei nekā cilvēka auglis intravenozas infūzijas laikā sievietēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika pierādīta laktācijas kavēšana, kas bija paredzama, ņemot vērā to, ka tiek kavēta oksitocīna darbība.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* netika pierādīta ne atozibāna onkogenitāte, ne mutagenitāte.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Sālsskābe 1M  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Zāles ir jālieto nekavējoties pēc flakona atvēršanas.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Viens flakons satur 0,9 ml šķīduma injekcijām, kas atbilst 6,75 mg atozibāna. Bezkrāsaina stikla flakons (I klase) ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu violetā krāsā.



## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pirms lietošanas flakoni vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas izmaiņām.

Sākotnējas intravenozas injekcijas sagatavošana:

Ievilkt šļircē 0,9 ml Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīduma injekcijām no 0,9 ml marķētā flakona un bolus injekcijas veidā lēni ievadīt vēnā ne mazāk kā vienas minūtes laikā; pacientei ir jāatrodas dzemdību nodaļā atbilstošā mediķu uzraudzībā. Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām ir jālieto nekavējoties.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/852/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 31 jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 28. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar 5 ml šķīduma satur 37,5 g atozibāna (atosiban) (acetāta veidā).

Katrs ml šķīduma satur 7,5 mg atozibāna.

Pēc atšķaidīšanas Atosiban SUN koncentrācija ir 0,75 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums bez redzamām daļiņām.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Atozibāns ir indicēts draudošu priekšlaicīgu dzemdību aizkavēšanai pieaugušām grūtniecēm, kam ir:

- regulāras, vismaz 30 sekunžu ilgas dzemdes kontrakcijas, kuru biežums 30 minūšu laikā ir  $\geq 4$ ;
- dzemdes kakla atvērums — 1–3 cm (nedzemdējušām — 0–3 cm) un saīsināšanās  $\geq 50\%$ ;
- augļa gestācijas vecums — 24–33 pilnas nedēļas;
- normāla augļa sirdsdarbība.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Atozibāna terapija ir jāsāk un jāveic ārstam, kam ir pieredze priekšlaicīgu dzemdību ārstēšanā.

Atozibānu ievada intravenozi trīs secīgos posmos: bolus veida sākumdeva (6,75 mg), lietojot atozibāna 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām; pēc tam nekavējoties turpina terapiju, veicot nepārtrauktu, lielu devu infūziju (slodzes infūziju 300 mikrogrami/min) trīs stundas ar atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, un pēc tam veic mazāku devu infūziju (sekojošu infūziju 100 mikrogrami/min) līdz 45 stundām ar atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Atozibāna pilna terapijas kurss kopējā deva nedrīkst pārsniegt 330,75 mg atozibāna.

Pēc priekšlaicīgu dzemdību diagnozes noteikšanas pēc iespējas ātrāk ir jāsāk intravenoza terapija, injicējot atozibāna 6,75 mg/0,9 ml šķīduma injekcijām (skatīt šo zāļu aprakstu) bolus veida sākumdevu. Ja bolus veida deva ir ievadīta, ārstēšana ir jāturpina ar infūziju. Ja atozibāna terapijas laikā dzemdes kontrakcijas neizzūd, ir jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Tālāk esošajā tabulā ir parādītas bolus veida injekcijas un turpmākas infūzijas pilnas devas.

Posms	Režims	Infūzijas ātrums	Atozibāna deva
1	0,9 ml intravenoza bolus injekcija, kas izdarīta ne mazāk kā 1 minūtes laikā	Nav piemērojams	6,75 mg
2	3 stundas ilga intravenoza slodzes infūzija	24 ml stundā (300 µg/min)	54 mg
3	Sekojoša, līdz pat 45 stundām ilga intravenoza infūzija	8 ml stundā (100 µg/min)	Līdz 270 mg

#### Atkārtota ārstēšana

Ja ir nepieciešama atozibāna atkārtota terapija, arī tā ir jāsāk ar bolus veida injekciju, lietojot atozibāna 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām, un jāturpina ar infūziju, lietojot atozibāna 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

#### Īpašas populācijas

##### *Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem*

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi.

##### *Pediātriskā populācija*

Atozibāna drošums un efektivitāte, lietojot grūtniecēm vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Atozibānu nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 vai lielāks par 33 pilnām nedēļām;
- priekšlaicīga membrānu ruptūra >30 gestācijas nedēļās;
- augļa anormāla sirdsdarbība;
- pirmsdzemdību dzemdes asiņošana, kad nepieciešams nekavējoties dzemdēt;
- eklampsija un smaga preeklampsija, kad nepieciešams dzemdēt;
- augļa intrauterīna bojāeja;
- aizdomas par intrauterīnu infekciju;
- *placenta praevia*;
- placentas atslāņošanās;
- jebkurš cits mātes vai augļa stāvoklis, kura gadījumā grūtniecības turpināšanās ir bīstama;
- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja atozibānu lieto gadījumos, kad nevar izslēgt priekšlaicīgu membrānu ruptūru, tad ieguvums no dzemdību aizkavēšanas ir jāsalīdzina ar potenciālo horioamnionīta risku.

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna.

Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Atozibāna lietošanas klīniskā pieredze vairākaugļu grūtniecības gadījumā vai, ja gestācijas vecums ir 24–27 nedēļas, ir ierobežota, jo tika ārstēti maz pacienšu. Tādēļ šīm apakšgrupām atozibāna terapijas ieguvums ir nepārlicinošs.

Atozibāna atkārtota terapija ir iespējama, taču daudzkārtējas terapijas klīniskā pieredze ir ierobežota (līdz 3 atkārtotām terapijām) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intrauterīnās attīstības aiztures gadījumā lēmums turpināt vai atsākt atozibāna lietošanu ir atkarīgs no augļa brieduma novērtējuma.

Ir jānovērtē dzemdes kontrakciju un augļa sirdsdarbības monitorēšanas nepieciešamība atozibāna lietošanas laikā un ilgstošu dzemdes kontrakciju gadījumā.

Kā oksitocīna antagonists atozibāns teorētiski var veicināt dzemdes atslābumu un pēcdzemdību asiņošanu, tādēļ ir jākontrolē asins zudums pēc dzemdībām. Tomēr klīnisko pētījumu laikā netika novērotas dzemdes neadekvātas kontrakcijas pēc dzemdībām.

Ir zināms, ka vairākaugļu grūtniecība un tādu tokolītisku zāļu kā kalcija kanālu blokatoru un  $\beta$ -mimētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar palielinātu plaušu tūskas risku. Tāpēc atozibāns ir uzmanīgi jālieto vairākaugļu grūtniecības un/vai vienlaicīgas citu tokolītisku zāļu lietošanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ticams, ka atozibāns būtu iesaistīts citohroma P450 ietekmētajā zāļu mijiedarbībā, jo pētījumos *in vitro* ir pierādīts, ka atozibāns nav citohroma P450 sistēmas substrāts un nekavē zāles metabolizējošos citohroma P450 enzīmus.

Veselām brīvprātīgajām tika veikti mijiedarbības pētījumi ar betametazonu un labetalolu. Netika novērota klīniski nozīmīga atozibāna un betametazona vai labetalola mijiedarbība.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Atozibānu drīkst lietot tikai tad, ja priekšlaicīgas dzemdības ir diagnosticētas laikā no 24. līdz 33. pilnai gestācijas nedēļai.

##### Barošana ar krūti

Ja grūtniecības laikā paciente vēl joprojām baro ar krūti iepriekšējo bērnu, atozibāna lietošanas laikā krūts barošana ir jāpārtrauc, jo oksitocīna izdalīšanās krūts barošanas laikā var palielināt dzemdes saraušanos un radīt pretēju tokolītiskas terapijas efektu.

Atozibāna klīniskajos pētījumos netika novērota ietekme uz barošanu ar krūti. Ir pierādīts, ka zīdītājām neliels atozibāna daudzums no plazmas nokļūst mātes pienā.

##### Fertilitāte

Embriofetālas toksicitātes pētījumos nav pierādīta atozibāna toksiskā ietekme. Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojama.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Atozibāna klīnisko pētījumu laikā ir aprakstītas iespējamās nevēlamās blakusparādības mātēm. Kopumā nevēlamas blakusparādības bija 48% ar atozibānu ārstēto pacientu. Novērotās nevēlamās blakusparādības lielākoties bija vieglas. Visbiežāk sastopamā blakusparādība mātēm ir nelabums (14%).

Klīniskajos pētījumos nav konstatētas atozibāna specifiskās nevēlamās blakusparādības jaundzimušiem. Bērniem blaknes bija normas robežās, un to biežums bija līdzīgs placebo un  $\beta$ -mimētisku līdzekļu lietotāju grupās konstatētajam.

##### Blakusparādību apkopojums tabulās

Zemāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti (no  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi				Alerģiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi			Bezmiags	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, karstuma viļņi		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums	Vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze, izsitumi	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Dzemdes asiņošana, dzemdes atonija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija injekcijas vietā	Drudzis	

##### Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas lietošanas periodā ziņots par tādiem elpošanas traucējumiem kā aizdusa un plaušu tūska, īpaši saistībā ar vienlaicīgu citu tokolītisku līdzekļu, piemēram, kalcija antagonistu un  $\beta$ -mimētisku līdzekļu, lietošanu un/vai vairākaugļu grūtniecību.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par dažiem atozibāna pārdozēšanas gadījumiem, kuros netika konstatētas nekādas īpašas pazīmes vai simptomi. Nav zināma īpaša terapija pārdozēšanas gadījumā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiski līdzekļi; ATĶ kods: G02CX01.

Atosiban SUN satur atozibānu (SNN) — sintētisku peptīdu ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocīnu), kas ir cilvēka oksitocīna konkurējošs antagonists receptoru līmenī. Pētījumos ar žurkām un jūras cūciņām ir pierādīts, ka atozibāns saistās ar oksitocīna receptoriem, samazinot kontrakciju biežumu un dzemdes muskulatūras tonusu un tādējādi nomācot dzemdes kontrakcijas. Ir pierādīts, ka atozibāns saistās arī ar vazopresīna receptoriem, tādējādi kavējot vazopresīna iedarbību. Dzīvniekiem atozibāna lietošana neizraisa kardiovaskulāru iedarbību.

Lietojot atozibāna ieteicamo devu priekšlaicīgu dzemdību gadījumā sievietēm, tas darbojas pretī dzemdes kontrakcijām un rada dzemdes atslābumu. Dzemdes atslābums pēc atozibāna lietošanas ir straujš — dzemdes kontrakcijas ievērojami mazinās 10 minūšu laikā, sasniedzot stabilu dzemdes atslābumu ( $\leq 4$  kontrakcijas stundā) uz 12 stundām.

III. fāzes klīniskie pētījumi (CAP-001 pētījumi) ietver datus par 742 sievietēm, kam tika diagnosticētas priekšlaicīgas dzemdības 23.–33. augļa gestācijas nedēļā un tika randomizētas atozibāna (atbilstoši šim marķējumam) vai  $\beta$ -agonista (pielāgojot devu) saņemšanai.

Primārie galarezultāti: primārās efektivitātes rezultāts bija tā sieviešu proporcija, kas nedzemdēja un kam nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Dati liecina, ka 59,6% ( $n=201$ ) sieviešu, kam tika veikta atozibāna terapija, un 47,7% ( $n=163$ ) sieviešu, kas tika ārstētas ar  $\beta$ -agonistu ( $p=0,0004$ ), nedzemdēja un viņām nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. CAP-001 pētījuma terapijas neveiksmes iemesls galvenokārt bija slikta panesība. Terapijas neveiksme nepietiekamas efektivitātes dēļ bija ievērojami biežāka ( $p=0,0003$ ) atozibāna lietotāju grupā ( $n=48$ ; 14,2%) nekā  $\beta$ -agonista terapijas grupā ( $n=20$ ; 5,8%). CAP-001 pētījumos iespējamība nedzemdēt un nepieciešamība lietot alternatīvu tokolītisku terapiju 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma bija līdzīga atozibāna un  $\beta$ -mimētiska līdzekļa terapijas grupās sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija 24–28 nedēļas. Tomēr šī atrade ir balstīta uz ļoti mazu pētījuma grupu ( $n=129$  pacientes).

Sekundārie galarezultāti: sekundārie efektivitātes rādītāji ietvēra sieviešu proporciju, kas nebija dzemdējušas 48 stundu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Nebija atšķirības starp atozibāna un  $\beta$ -mimētiska līdzekļa lietotāju grupām attiecībā uz šo rādītāju.

Vidējais (SD) gestācijas vecums dzemdību brīdī abām grupām bija vienāds: 35,6 (3,9) nedēļas atozibāna grupā un 35,3 (4,2) nedēļas  $\beta$ -agonista grupā ( $p=0,37$ ). Uzņemšana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā (Neonatal Intensive Care Unit — NICU) bija vienlīdz bieža abām terapijas grupām (apm. 30%), tāpat kā uzturēšanās un elpināšanas terapijas ilgums. Vidējais (SD) dzimšanas svars bija 2491 (813) grami atozibāna grupā un 2461 (831) grami  $\beta$ -agonista grupā ( $p=0,58$ ).

Kā redzams, atozibāna un  $\beta$ -agonista grupām augļa un mātes rezultāti neatšķīrās, bet klīniskie pētījumi nebija pietiekami apjomīgi, lai izslēgtu iespējamās atšķirības.

No 361 sievietes, kam tika veikta atozibāna terapija III fāzes pētījumu ietvaros, 73 tika veikta vismaz viena atkārtota ārstēšana, 8 — vismaz divas atkārtotas ārstēšanas un 2 — trīs atkārtotas ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā atozibāna lietošanas drošība un efektivitāte sievietēm, kam augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 pilnām nedēļām, nav pierādīta kontrolētos randomizētos pētījumos, šai pacienšu grupai atozibāna terapija nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Placebo kontrolē veiktā pētījumā augļa/zīdaiņa mirstība bija 5/295 (1,7%) placebo grupā un 15/288 (5,2%) atozibāna grupā, no kuriem divi gadījumi bija piecu un astoņu mēnešu vecumā. 11 no 15 nāves gadījumos atozibāna grupā gestācijas vecums bija 20–24 nedēļas, lai arī šajā apakšgrupā pacienšu sadalījums nebija vienāds (19 sievietes atozibāna lietotāju grupā un 4 — placebo grupā). Sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija lielāks par 24 nedēļām, augļa mirstības biežums neatšķīrās (1,7% placebo grupā un 1,5% atozibāna grupā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Veselām sievietēm, kam nebija grūtniecības un tika veikta atozibāna infūzija (10-300 mikrogrami/min. ne mazāk kā 12 stundu laikā), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī palielinājās proporcionāli devai.

Tika konstatēts, ka klīrenss, izkļiedes tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

### Uzsūkšanās

Sievietēm, kam priekšlaicīgu dzemdību laikā tika veikta atozibāna infūzija (300 mikrogrami/min. 6-12 stundas), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tika sasniegta vienas stundas laikā pēc infūzijas sākuma (vidēji  $442 \pm 73$  ng/ml; robežās no 298 līdz 533 ng/ml).

Pēc infūzijas pabeigšanas koncentrācija plazmā strauji samazinājās; eliminācijas sākuma pusperiods ( $t_a$ ) bija  $0,21 \pm 0,01$  stunda un terminālais pusperiods ( $t_b$ ) —  $1,7 \pm 0,3$  stundas. Klīrensa vidējā vērtība bija  $41,8 \pm 8,2$  litri/h.

### Izkļiede

Vidējais izkļiedes tilpums bija  $18,3 \pm 6,8$  litri.

Grūtniecēm atozibāna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 46-48%. Nav zināms, vai būtiski atšķiras brīvā frakcija mātei un auglim. Atozibāns nenokļūst eritrocītos.

Atozibāns šķērso placentu. Pēc 300 mikrogrami/min. infūzijas veselām grūtniecēm normālā dzemdību laikā atozibāna koncentrācijas augļa/mātes proporcija bija 0,12.

### Biotransformācija

Sieviešu plazmā un urīnā tika identificēti divi metabolīti. Galvenā metabolīta M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-29)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-oksitocīna) un atozibāna koncentrācija plazmā bija 1,4 otrajā stundā un 2,8 infūzijas beigās. Nav zināms, vai M1 uzkrājas audos.

### Eliminācija

Urīnā ir konstatēts tikai neliels atozibāna daudzums; tā koncentrācija urīnā ir apmēram 50 reižu mazāka nekā M1 koncentrācija. Ar izkārnījumiem izvadītā atozibāna proporcija nav zināma. Oksitocīna izraisītu dzemdes kontrakciju kavēšanā *in vitro* galvenā metabolīta M1 iedarbība ir apmēram 10 reižu vājāka nekā atozibāna iedarbība. Metabolīts M1 nokļūst mātes pienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nav ticams, ka sievietēm atozibāns kavē aknu citohroma P450 izoformas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Sistēmiska toksiska iedarbība netika novērota ne divu nedēļu intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija apmēram 10 reizes lielākas par terapeitisko devu cilvēkam, ne trīs mēnešu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot līdz 20 mg/kg dienā s/c. Atozibāna lielākā subkutāni ievadītā deva, kas nerādīja blaknes, bija apmēram divas reizes lielāka par terapeitisko devu cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību. Reprodukcijas toksicitātes pētījumos, lietojot devas no implantācijas līdz vēlīnam grūtniecības periodam, netika pierādīta ietekme uz māti un augļiem. Žurku augļi tika pakļauti apmēram četras reizes lielākai ietekmei nekā cilvēka auglis intravenozas infūzijas laikā sievietēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika pierādīta laktācijas kavēšana, kas bija paredzama, ņemot vērā to, ka tiek kavēta oksitocīna darbība.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* netika pierādīta ne atozibāna onkogenitāte, ne mutagenitāte.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Sālsskābe 1M  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Flakona saturs ir jāatšķaida nekavējoties pēc flakona atvēršanas.  
Atšķaidīts šķīdums intravenozai ievadīšanai jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Viens flakons satur 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas atbilst 37,5 mg atozibāna.



Bezkrāsaina stikla flakons (I klase) ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu violetā krāsā.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pirms lietošanas flakoni vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas izmaiņām.

### Šķīduma intravenozām infūzijām pagatavošana:

Intravenozai infūzijai, kas sekos pēc bolus veida injekcijas, Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir jāatšķaida ar kādu no šiem šķīdumiem:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu;
- Ringera laktāta šķīdumu;
- 5% glikozes šķīdumu.

No 100 ml infūzijas maisa izvilkt ar šļirci un izliet 10 ml šķīduma. Aizstāt to ar 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas paņemts no diviem 5 ml flakoniem, lai iegūtā koncentrācija būtu 75 mg atozibāna 100 ml.

Atšķaidītās zāles ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums bez daļiņām.

Slodzes infūzija tiek veikta, ievadot iepriekš pagatavoto šķīdumu ar ātrumu 24 ml stundā (t.i., 18 mg/h) ne mazāk kā 3 stundu laikā dzemdību nodaļā atbilstošā mediķu uzraudzībā. Pēc trim stundām infūzijas ātrumu samazina līdz 8 ml stundā.

Lai turpinātu infūziju, tādā pat veidā sagatavo jaunu 100 ml infūzijas maisu.

Ja lieto cita tilpuma infūzijas maisu, tad šķīduma pagatavošanai nepieciešams veikt proporcionālus aprēķinus.

Lai panāktu devas precīzu ievadīšanu, ieteicams lietot kontrolējamu infūzijas ierīci, lai noregulētu plūsmas ātrumu pilienos/min. Intravenozu mikropilienu kamera var nodrošināt piemērotu infūzijas ātruma diapazonu Atosiban SUN ieteicamās devas ievadīšanai.

Ja nepieciešams vienlaikus intravenozi ievadīt citas zāles, tad jāsadala intravenozais katetrs vai jāizvēlas cita vieta zāļu intravenozai ievadīšanai. Tas ļauj ilgstoši un neatkarīgi kontrolēt infūzijas ātrumu.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/852/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 31 jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 28. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NĪDERLANDE

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS (PSUR)**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kastīte**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām  
atosiban

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons ar 0,9 ml šķīduma satur 6,75 mg atozibāna (acetāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, sāļsskābe 1M un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

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

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai intravenozai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nelietojiet, ja tiek grozīta saraušanās plēve.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Pēc flakona atvēršanas šķīdums jāizlieto nekavējoties.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/852/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

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

**6. CITA**

EU/1/13/852/001

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kastīte**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
atosiban

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons ar 5 ml šķīduma satur 37,5 mg atozibāna (acetāta veidā).  
Katrs ml šķīduma satur 7,5 mg atozibāna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, sāļsskābe 1M un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons (7,5 mg/ml)

Pēc atšķaidīšanas atbilstoši norādījumiem koncentrācija ir 0,75 mg/ml.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nelietojiet, ja tiek grozīta saraušanās plēve.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/852/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml sterils koncentrāts  
atosiban  
i.v. pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. CITA**

EU/1/13/852/002

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām atosiban

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, vecmātei vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Atosiban SUN un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Atosiban SUN lietošanas
3. Kā lietot Atosiban SUN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Atosiban SUN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Atosiban SUN un kādam nolūkam to lieto**

Atosiban SUN satur atozibānu. Atosiban SUN varat lietot, lai attālinātu Jūsu vēl nedzimušā bērna priekšlaicīgu piedzimšanu. Atosiban SUN lieto pieaugušām sievietēm, kuras ir 24.–33. grūtniecības nedēļā.

Atosiban SUN darbojas, padarot kontrakcijas Jūsu dzemdē vājākas. Tas arī samazina kontrakciju biežumu. Tas tiek panākts, bloķējot Jūsu ķermenī dabīgā hormona oksitocīna, kas izraisa dzemdes kontrakcijas, efektu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Atosiban SUN lietošanas**

##### **Nelietojiet Atosiban SUN šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret atozibānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vēl nav iestājusies 24. grūtniecības nedēļa;
- ja Jūsu grūtniecības laiks pārsniedz 33 nedēļas;
- ja Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums) un ir iestājusies 30. grūtniecības nedēļa vai ja Jūsu grūtniecības laiks ir vēl ilgāks;
- ja jūsu vēl nedzimušajam bērnam (auglim) nav normāls sirds ritms;
- ja Jums ir dzemdes asiņošana un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties;
- ja Jums ir tā sauktā “smagā preeklampsija” un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties. Smaga preeklampsija ir tad, kad Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, šķidrums aizture un/vai olbaltums urīnā;
- ja Jums ir tā sauktā “eklampsija”, kas ir līdzīga “smagajai preeklampsijai”, bet bez tās būtu arī lēkmes (krampji). Tas nozīmē, ka nepieciešams dzemdēt nekavējoties;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir gājis bojā;
- ja Jums ir dzemdes infekcija vai ir aizdomas par to;
- ja placenta noslēdz dzemdību ceļus;
- ja placenta ir atslāņojusies no dzemdes sienas;
- ja Jūsu vai Jūsu vēl nedzimušā bērna stāvoklis grūtniecības turpināšanai tiek uzskatīts par bīstamu.

Nelietojiet Atosiban SUN, ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināta, konsultējieties ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Atosiban SUN.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Atosiban SUN lietošanas konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu:

- ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums);
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniecības 24.–27. nedēļā;
- ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība;
- ja kontrakcijas atkārtojas, Atosiban SUN terapiju var atkārtot vēl līdz trīs reizēm;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir neatbilstoši mazs grūtniecības laikam;
- pēc bērna piedzimšanas var samazināties Jūsu dzemdes saraušanās spēja. Tas var izraisīt asiņošanu;
- ja Jūs esat stāvoklī ar vairāk nekā vienu augli un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, piemēram, zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu. Tas var palielināt plaušu tūskas risku (šķidrums uzkrāšanos plaušās).

Ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināta), konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Atosiban SUN.

### **Bērni un pusaudži**

Atosiban SUN nav pētīts par 18 gadiem jaunākām grūtniecēm.

### **Citas zāles un Atosiban SUN**

Pastāstiet ārstam, vecmātei vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece un barojat ar krūti iepriekšējo bērnu, Atosiban SUN lietošanas laikā Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

## **3. Kā lietot Atosiban SUN**

Atosiban SUN lieto slimnīcās, un to ievada ārsts, medmāsa vai vecmāte. Viņi noteiks, kāda deva Jums ir nepieciešama. Viņi arī pārliecināsies, ka šķīdums ir bezkrāsains un nesatur redzamas daļiņas.

Atosiban SUN ievada vēnā (intravenozi) trīs secīgos posmos.

- Pirmā injekcija 6,75 mg/0,9 ml tiek lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 18 mg/h 3 stundas.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 6 mg/h līdz 45 stundām vai līdz būs mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas.

Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Atosiban SUN terapijas nākamo ciklu. Ārstēšanu ar Atosiban SUN var atkārtot līdz trīs reizēm.

Ārstēšanas laikā ar Atosiban SUN var tikt kontrolētas Jūsu kontrakcijas un Jūsu augļa sirds ritms.

Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Mātei novērotās blakusparādības parasti bija vieglas. Nav zināmas blakusparādības auglim vai jaundzimušajam.

Lietojot šīs zāles, tika novērotas tālāk norādītās blakusparādības.

#### **Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)**

- slikta dūša (nelabums).

#### **Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)**

- galvassāpes;
- reibonis;
- karstuma viļņi;
- slikta dūša (vemšana);
- ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens. Pazīmes var būt reibonis vai apdullums;
- reakcija injekcijas vietā;
- augsts cukura līmenis asinīs.

#### **Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)**

- augsta temperatūra (drudzis);
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- nieze;
- izsitumi.

#### **Reti (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000)**

- pēc bērna piedzimšanas var samazināties Jūsu dzemdes saraušanās spēja. Tas var izraisīt asiņošanu;
- alerģiska reakcija.

Iespējams elpas trūkums vai plaušu tūska (šķidrums uzkrāšanās plaušās), īpaši ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, piemēram, zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Atosiban SUN**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “Derīgs līdz” {MM/GGGG}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Zāles ir jālieto nekavējoties pēc flakona atvēršanas.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



Nelietojiet Atosiban SUN, ja pirms lietošanas pamanāt redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Atosiban SUN satur**

- Aktīvā viela ir atozibāns.
- Katrs flakons ar Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām satur atozibāna acetātu, kas atbilst 6,75 mg atozibāna 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, sālsšķībe 1M un ūdens injekcijām.

### **Atosiban SUN ārējais izskats un iepakojums**

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums bez redzamām daļiņām.

Viens iepakojums satur vienu flakonu ar 0,9 ml šķīduma.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Ēesti/Ελλάδα/Hrvatska/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/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/  
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/  
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederlândia  
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  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## NORĀDĪJUMI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTAM

Šī informācija ir paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.  
(Skatīt arī 3. punktu.)

### Lietošanas instrukcija

Pirms Atosiban SUN lietošanas šķīdums ir jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas ir dzidrs un tajā nav redzamu daļiņu.

Atosiban SUN ievada intravenozi trīs secīgos posmos.

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml intravenozi tiek lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- 3 stundas tiek veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 24 ml stundā.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 8 ml stundā līdz 45 stundām vai līdz ir mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Atosiban SUN terapijas nākamo ciklu. Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
atosiban

### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, vecmātei vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Atosiban SUN un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Atosiban SUN lietošanas
3. Kā lietot Atosiban SUN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Atosiban SUN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Atosiban SUN un kādam nolūkam to lieto

Atosiban SUN satur atozibānu. Atosiban SUN varat lietot, lai attālinātu Jūsu vēl nedzimušā bērna priekšlaicīgu piedzimšanu. Atosiban SUN lieto pieaugušām sievietēm, kuras ir 24.–33. grūtniecības nedēļā.

Atosiban SUN darbojas, padarot kontrakcijas Jūsu dzemdē vājākas. Tas arī samazina kontrakciju biežumu. Tas tiek panākts, bloķējot Jūsu ķermenī dabīgā hormona oksitocīna, kas izraisa dzemdes kontrakcijas, efektu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Atosiban SUN lietošanas

##### Nelietojiet Atosiban SUN šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret atozibānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vēl nav iestājusies 24. grūtniecības nedēļa;
- ja Jūsu grūtniecības laiks pārsniedz 33 nedēļas;
- ja Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums) un ir iestājusies 30. grūtniecības nedēļa vai ja Jūsu grūtniecības laiks ir vēl ilgāks;
- ja jūsu vēl nedzimušajam bērnam (auglim) nav normāls sirds ritms;
- ja Jums ir dzemdes asiņošana un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties;
- ja Jums ir tā sauktā “smagā preeklampsija” un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties. Smaga preeklampsija ir tad, kad Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, šķidrums aizture un/vai olbaltums urīnā;
- ja Jums ir tā sauktā “eklampsija”, kas ir līdzīga “smagajai preeklampsijai”, bet bez tās būtu arī lēkmes (krampji). Tas nozīmē, ka nepieciešams dzemdēt nekavējoties;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir gājis bojā;
- ja Jums ir dzemdes infekcija vai ir aizdomas par to;
- ja placenta noslēdz dzemdību ceļus;
- ja placenta ir atslāņojusies no dzemdes sienas;
- ja Jūsu vai Jūsu vēl nedzimušā bērna stāvoklis grūtniecības turpināšanai tiek uzskatīts par bīstamu.

Nelietojiet Atosiban SUN, ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināta, konsultējieties ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Atosiban SUN.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Atosiban SUN lietošanas konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu:

- ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums);
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniecības 24.–27. nedēļā;
- ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība;
- ja kontrakcijas atkārtojas, Atosiban SUN terapiju var atkārtot vēl līdz trīs reizēm;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir neatbilstoši mazs grūtniecības laikam;
- pēc bērna piedzimšanas var samazināties Jūsu dzemdes saraušanās spēja. Tas var izraisīt asiņošanu;
- ja Jūs esat stāvoklī ar vairāk nekā vienu augli un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, piemēram, zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu. Tas var palielināt plaušu tūskas risku (šķidrums uzkrāšanos plaušās).

Ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināta), konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Atosiban SUN.

### **Bērni un pusaudži**

Atosiban SUN nav pētīts par 18 gadiem jaunākām grūtniecēm.

### **Citas zāles un Atosiban SUN**

Pastāstiet ārstam, vecmātei vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece un barojat ar krūti iepriekšējo bērnu, Atosiban SUN lietošanas laikā Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

## **3. Kā lietot Atosiban SUN**

Atosiban SUN lieto slimnīcās, un to ievada ārsts, medmāsa vai vecmāte. Viņi noteiks, kāda deva Jums ir nepieciešama. Viņi arī pārliecināsies, ka šķīdums ir bezkrāsains un nesatur redzamas daļiņas.

Atosiban SUN ievada vēnā (intravenozi) trīs secīgos posmos.

- Pirmā injekcija 6,75 mg/0,9 ml tiek lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 18 mg/h 3 stundas.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 6 mg/h līdz 45 stundām vai līdz būs mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas.

Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Atosiban SUN terapijas nākamo ciklu. Ārstēšanu ar Atosiban SUN var atkārtot līdz trīs reizēm.

Ārstēšanas laikā ar Atosiban SUN var tikt kontrolētas Jūsu kontrakcijas un Jūsu augļa sirds ritms.

Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Mātei

novērotās blakusparādības parasti bija vieglas. Nav zināmas blakusparādības auglim vai jaundzimušajam.

Lietojot šīs zāles, tika novērotas tālāk norādītās blakusparādības.

#### **Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)**

- slikta dūša (nelabums).

#### **Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)**

- galvassāpes;
- reibonis;
- karstuma viļņi;
- slikta dūša (vemšana);
- ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens. Pazīmes var būt reibonis vai apdullums;
- reakcija injekcijas vietā;
- augsts cukura līmenis asinīs.

#### **Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)**

- augsta temperatūra (drudzis);
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- nieze;
- izsitumi.

#### **Reti (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000)**

- pēc bērna piedzimšanas var samazināties Jūsu dzemdes saraušanās spēja. Tas var izraisīt asiņošanu;
- alerģiska reakcija.

Iespējams elpas trūkums vai plaušu tūska (šķidrums uzkrāšanās plaušās), īpaši ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, piemēram, zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Atosiban SUN**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “Derīgs līdz” {MM/GGGG}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Atšķaidītais šķīdums intravenozai lietošanai ir jāizlieto 24 stundu laikā no tā sagatavošanas.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet Atosiban SUN, ja pirms lietošanas pamanat redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Atosiban SUN satur**

- Aktīvā viela ir atozibāns.
- Katrs flakons ar Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai satur atozibāna acetātu, kas atbilst 37,5 mg atozibāna 5 ml.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, sāļsskābe 1M un ūdens injekcijām.

### **Atosiban SUN ārējais izskats un iepakojums**

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums bez redzamām daļiņām.

Viens iepakojums satur vienu flakonu ar 5 ml šķīduma.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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/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  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## NORĀDĪJUMI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTAM

Šī informācija ir paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.  
(Skatīt arī 3. punktu.)

### Lietošanas instrukcija

Pirms Atosiban SUN lietošanas šķīdums ir jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas ir dzidrs un tajā nav redzamu daļiņu.

Atosiban SUN ievada intravenozi trīs secīgos posmos.

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml intravenozi tiek lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- 3 stundas tiek veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 24 ml stundā.
- Pēc tam tiek veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 8 ml stundā līdz 45 stundām vai līdz ir mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Atosiban SUN terapijas nākamo ciklu. Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

### Intravenozās infūzijas sagatavošana

Šķīdums intravenozai infūzijai tiek sagatavots, atšķaidot Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ar 0,9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, Ringera laktāta šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu. To veic, no 100 ml infūzijas maisa ievelkot šļircē 10 ml šķīduma un aizstājot to ar 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai no diviem 5 ml flakoniem, lai iegūtā koncentrācija būtu 75 mg atozibāna 100 ml. Ja lieto cita tilpuma infūzijas maisu, tad šķīduma pagatavošanai nepieciešams veikt proporcionālus aprēķinus. Atosiban SUN nedrīkst sajaukt kopā ar citām zālēm infūzijas maisā.