

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 0,9 ml roztworu zawiera 6,75 mg atozybanu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atozyban jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

- w okresie 30 minut występują co najmniej 4 regularne, trwające co najmniej 30 sekund skurcze macicy,
- rozwarcie szyjki macicy wynosi od 1 do 3 cm (u pierworódek od 0 do 3 cm), a skrócenie szyjki macicy $\geq 50\%$,
- wiek ciążowy wynosi od 24 do 33 pełnych tygodni,
- tętno płodu jest prawidłowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie atozybanem powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Atozyban jest podawany dożylnie w trzech następujących po sobie etapach: dawka początkowa w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus – 6,75 mg) z użyciem atozybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, po której natychmiast stosuje się ciągły wlew dożylny dużej dawki (dawka nasycająca 300 mikrogramów/min) atozybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przez 3 godziny, po czym kontynuuje się wlew dożylny małej dawki atozybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dawka podtrzymująca 100 mikrogramów/min) w czasie do 45 godzin. Czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Całkowita dawka podana w trakcie pełnego kursu leczenia atozybanem nie powinna być większa niż 330,75 mg atozybanu.

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować wlew dożylny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). W przypadku utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania atozybanu, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i następującym po nim wlewie dożylnym:

Faza	Sposób postępowania	Szybkość wlewu	Dawka atozybanu
1	0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty	nie dotyczy	6,75 mg
2	3 godzinny nasycający wlew dożylny	24 ml/godz. (300 µg/min.)	54 mg
3	Trwający do 45 godzin podtrzymujący wlew dożylny	8 ml/godz. (100 µg/min.)	do 270 mg

Ponawianie leczenia

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atozybanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) atozybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować wlew dożylny atozybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności atozybanu u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Atozybanu nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30 tygodni,
- zaburzenia tętna płodu,
- przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu,
- rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy wymagające porodu,
- wewnątrzmaciczna śmierć płodu,
- podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego,
- łożysko przodujące,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- jakikolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy atozyban jest stosowany u pacjentek, u których nie można wykluczyć przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, korzyści z opóźnienia porodu powinny być oszacowane w stosunku do ryzyka zapalenia błon płodowych.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna.

Ponawianie leczenia atozybanem jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2). W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu atozybanu zależy od oceny dojrzałości płodu.

Podczas podawania atozybanu oraz w przypadku utrzymywania się skurczów macicy zaleca się monitorowanie czynności skurczowej macicy i tętna płodu. Jako antagonistę oksytocyny, atozyban może teoretycznie ułatwiać wiotczenie macicy i krwawienie poporodowe, dlatego też należy kontrolować stopień utraty krwi po porodzie. Jednak w trakcie badań klinicznych nie stwierdzano nieprawidłowego obkurczania się macicy po porodzie.

Ciąża mnoga i produkty lecznicze o działaniu tokolitycznym, takie jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, mogą zwiększyć ryzyko obrzęku płuc. Dlatego atozyban powinien być stosowany ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej i (lub) równoczesnego podawania innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wydaje się, aby atozyban wchodził w zależne od cytochromu P450 interakcje z innymi lekami, ponieważ w badaniach *in vitro* wykazano, że atozyban nie jest substratem dla systemu cytochromu P450 i nie hamuje enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Przeprowadzono badania interakcji z betametazonem i labetalolem u zdrowych ochotniczek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy atozybanem i betametazonem lub labetalolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży.

Karmienie piersią

Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia atozybanem należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Możliwe działania niepożądane atozybanu zostały określone dla matek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych. W sumie u 48% pacjentek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych wystąpiły objawy niepożądane. Obserwowane działania niepożądane miały zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u matek są nudności (14%).

U noworodków badania kliniczne nie ujawniły żadnych specyficznych działań niepożądanych atozybanu. U niemowląt objawy niepożądane mieściły się w zakresie normalnie występujących odchyłeń i były porównywalne co do częstości z tymi, które występowały w grupach z placebo i beta-mimetykami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca		tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				krwotok maciczny, atonia macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu wstrzyknięcia	gorączka	

Dane uzyskanie po dopuszczeniu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były zaburzenia oddechowe, takie jak duszność i obrzęk płuc, zwłaszcza w powiązaniu z równoczesnym podawaniem innych produktów leczniczych o działaniu

tokolitycznym, jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, i (lub) u kobiet z ciążą mnogą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych kilku przypadkach przedawkowania atozybanu nie stwierdzono występowania specyficznych objawów. Nie jest znane specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

Atosiban SUN zawiera atozyban (INN), syntetyczny peptyd ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxytocin) będący konkurencyjnym antagonistą ludzkiej oksytocyny na poziomie receptorowym. Wykazano, że u szczurów i świnek morskich atozyban łączy się z receptorami oksytocyny, zmniejszając częstość skurczów i napięcie mięśni macicy, przez co osłabia czynność skurczową macicy. Wykazano również, że atozyban łączy się z receptorami wazopresyny, zmniejszając jej działanie. U zwierząt atozyban nie wykazywał wpływu na układ krążenia.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, atozyban, w zalecanych dawkach, przeciwdziała skurczom macicy i indukuje stan spoczynkowy macicy. Relaksacja macicy po podaniu atozybanu następuje szybko, skurcze macicy zostają znacząco zredukowane w ciągu 10 minut, a osiągnięty stan spoczynkowy macicy (≤ 4 skurcze/godzinę) pozostaje stabilny przez 12 godzin.

Badania kliniczne III fazy (badania CAP-001) zawierają dane dotyczące 742 kobiet, u których rozpoznano zagrażający poród przedwczesny pomiędzy 23. a 33. tygodniem ciąży, i które dobrano losowo do otrzymywania albo atozybanu (zgodnie z tym schematem dawkowania), albo β -agonisty (we właściwie określonych dawkach).

Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6% (n=201) i 47,7% (n=163) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i β -agonistą (p=0,0004) nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco (p=0,0003) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem (n=48, 14,2%), niż w grupie kobiet leczonych β -agonistą (n=20, 5,8%).

W badaniu CAP-001, prawdopodobieństwo, że w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie dojdzie do porodu i nie będzie wymagane inne leczenie tokolityczne było podobne u kobiet leczonych atozybanem i beta-mimetykami, których ciąża trwała od 24 do 28 tygodni. Jednak wniosek ten oparty jest na bardzo małej próbie (n=129 pacjentek).

Drugorzędowy punkt oceny końcowej: drugorzędowe parametry skuteczności obejmowały odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Nie było różnicy pomiędzy grupami z atozybanem i beta-mimetykami w odniesieniu do tego parametru.

Średni (SD) wiek ciążowy w czasie porodu był taki sam w dwóch grupach: 35,6 (3,9) i 35,3 (4,2) tygodnia odpowiednio w grupach z atozybanem i β -agonistą ($p=0,37$). Odsetek przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodków był podobny w obu grupach leczniczych (około 30%), podobnie jak czas pobytu i wspomaganą wentylacji. Średnia (SD) masa urodzeniowa wynosiła 2491 (813) gramów w grupie z atozybanem i 2461 (831) gramów w grupie z β -agonistą ($p=0,58$).

Wyniki badań płodów i matek nie wykazały różnic pomiędzy grupami z atozybanem i β -agonistą, ale badania kliniczne były niewystarczające, aby wykluczyć możliwe różnice.

Z 361 kobiet leczonych atozybanem w badaniach III fazy, 73 były leczone ponownie co najmniej jeden raz, 8 było leczonych ponownie co najmniej 2 razy i 2 były leczone ponownie 3 razy (patrz punkt 4.4).

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania atozybanu u kobiet, których ciąża trwa krócej niż 24 pełne tygodnie, nie zostały ustalone w kontrolowanych badaniach losowych, leczenie tej grupy pacjentek atozybanem nie jest wskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu z kontrolą placebo było 5/295 (1,7%) zgonów płodów/dzieci w grupie z placebo i 15/288 (5,2%) w grupie z atozybanem, z których dwa nastąpiły w piątym i ósmym miesiącu życia. Jedenaście spośród 15 zgonów w grupie z atozybanem miało miejsce w ciążach trwających od 20 do 24 tygodni, jednak w tej podgrupie rozkład pacjentek był nierówny, (19 kobiet w grupie z atozybanem, 4 w grupie z placebo). U kobiet, u których ciąża trwała dłużej niż 24 tygodnie, nie było różnic w umieralności (1,7% w grupie z placebo i 1,5% w grupie z atozybanem).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych nieciążarnych ochotniczek otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (10 do 300 mikrogramów/min w czasie 12 godzin), stężenie osoczone w stanie równowagi dynamicznej wzrastało proporcjonalnie do dawki.

Klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania były niezależne od dawki.

Wchłanianie

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (300 mikrogramów/min przez 6 do 12 godzin), stężenie osoczone w stanie równowagi dynamicznej występowało w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia wlewu (średnio 442 ± 73 ng/ml, zakres od 298 do 533 ng/ml).

Po zakończeniu wlewu stężenie osoczone obniżało się gwałtownie z początkowym (t_a) i końcowym (t_b) okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio $0,21 \pm 0,01$ i $1,7 \pm 0,3$ godziny. Średnia wartość klirensu wynosiła $41,8 \pm 8,2$ litrów/godz.

Dystrybucja

Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła $18,3 \pm 6,8$ litrów.

U kobiet ciężarnych atozyban łączy się z białkami osocza w 46–48%. Nie wiadomo, czy wolna frakcja różni się istotnie w przedziałach farmakokinetycznych matek i płodów. Atozyban nie przenika do krwinek czerwonych.

Atozyban przenika przez łożysko. Po wlewie dożylnym 300 mikrogramów/min u zdrowych ciężarnych kobiet w czasie porodu, stosunek stężenia atozybanu płód/matka wynosił 0,12.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa metabolity w osoczu i moczu kobiet. Stosunek stężeń w osoczu głównego metabolitu M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin do atozybanu w drugiej godzinie i na zakończenie wlewu wynosił odpowiednio 1,4 i 2,8. Nie wiadomo, czy M1 gromadzi się w tkankach.

Eliminacja

Atozyban jest znajdowany w moczu tylko w małych ilościach. Jego stężenie w moczu jest około 50 razy mniejsze niż stężenie M1. Nie wiadomo, jaka część atozybanu jest wydalana z kałem. *In vitro*, główny metabolit M1 jest około 10 razy mniej skuteczny niż atozyban w hamowaniu skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Metabolit M1 jest wydzielany z mlekiem (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie wydaje się, aby atozyban hamował izoformy wątrobowego cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono żadnych układowych efektów toksycznych u szczurów i psów, ani w czasie dwutygodniowych badań toksyczności z dawką dożylną w przybliżeniu 10-krotnie większą niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, ani w czasie trzymiesięcznych badań toksyczności z dawką podskórną (do 20 mg/kg/dobę). Najwyższa dawka atozybanu podawanego podskórną nie wywołująca działań niepożądanych była około 2 razy większa od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym. Badania nad rozrodczością, z dawkami podawanymi w okresach od zagnieżdżenia jaja aż do późnej fazy ciąży, nie wykazały żadnego wpływu toksycznego ani na matki ani na płody. Płody szczurów narażone były na dawki przewyższające około 4-krotnie dawkę, jaką otrzymuje ludzki płód podczas dożylnego podawania leku kobietom. Badania na zwierzętach wykazały hamowanie laktacji, czego można było oczekiwać z racji hamującego wpływu na czynność oksytocyny.

W testach *in vitro* i *in vivo* atozyban nie miał właściwości onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny 1 M
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu fiolki lek musi być użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawiera 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 6,75 mg atozybanu. Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta szarym korkiem z gumy bromo-butylovej i zaopatrzona w fioletowy kapsel z aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku fiolki należy obejrzeć, aby upewnić się, że roztwór nie zawiera cząstek stałych i barwa nie uległa zmianie.

Przygotowanie wstrzyknięcia dożylnego:

Pobrać 0,9 ml roztworu z fiolki zawierającej 0,9 ml atozybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań i podawać w powolnym, trwającym 1 minutę, wstrzyknięciu dożylnym pod właściwą kontrolą lekarską w oddziale położniczym. Atozyban 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań powinien być użyty natychmiast.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/852/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pozwolenia: 13 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 5 ml roztworu zawiera 37,5 mg atosybanu (w postaci octanu).
1 ml roztworu zawiera 7,5 mg atosybanu.

Po rozcieńczeniu stężenie atosybanu wynosi 0,75 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atosyban jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

- w okresie 30 minut występują co najmniej 4 regularne, trwające co najmniej 30 sekund skurcze macicy,
- rozwarcie szyjki macicy wynosi od 1 do 3 cm (u pierworódek od 0 do 3 cm), a skrócenie szyjki macicy $\geq 50\%$,
- wiek ciążowy wynosi od 24 do 33 pełnych tygodni,
- tętno płodu jest prawidłowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie atosybanem powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Atosyban jest podawany dożylnie w trzech następujących po sobie etapach: dawka początkowa w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus – 6,75 mg) z użyciem atosybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, po której natychmiast stosuje się ciągły wlew dożylny dużej dawki (dawka nasycająca 300 mikrogramów/min) atosybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przez 3 godziny, po czym kontynuuje się wlew dożylny małej dawki atosybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dawka podtrzymująca 100 mikrogramów/min) w czasie do 45 godzin. Czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Całkowita dawka podana w trakcie pełnego kursu leczenia atosybanem nie powinna być większa niż 330,75 mg atosybanu.

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) atosybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego tego leku) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować wlew dożylny. W przypadku

utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania atozybanu, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i następującym po nim wlewie dożylnym:

Faza	Sposób postępowania	Szybkość wlewu	Dawka atozybanu
1	0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty	nie dotyczy	6,75 mg
2	3 godzinny nasycający wlew dożylny	24 ml/godz. (300 µg/min.)	54 mg
3	Trwający do 45 godzin podtrzymujący wlew dożylny	8 ml/godz. (100 µg/min.)	do 270 mg

Ponawianie leczenia

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atozybanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) atozybanu 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować wlew dożylny atozybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności atozybanu u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Atozybanu nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30 tygodni,
- zaburzenia tętna płodu,
- przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu,
- rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy wymagające porodu,
- wewnątrzmaciczna śmierć płodu,
- podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego,
- łożysko przodujące,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- jakikolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy atozyban jest stosowany u pacjentek, u których nie można wykluczyć przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, korzyści z opóźnienia porodu powinny być oszacowane w stosunku do ryzyka zapalenia błon płodowych.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna.

Ponawianie leczenia atozybanem jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2). W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu atozybanu zależy od oceny dojrzałości płodu.

Podczas podawania atozybanu oraz w przypadku utrzymywania się skurczów macicy zaleca się monitorowanie czynności skurczowej macicy i tętna płodu.

Jako antagonistę oksytocyny, atozyban może teoretycznie ułatwiać wiotczenie macicy i krwawienie poporodowe, dlatego też należy kontrolować stopień utraty krwi po porodzie. Jednak w trakcie badań klinicznych nie stwierdzano nieprawidłowego obkurczania się macicy po porodzie.

Ciąża mnoga i produkty lecznicze o działaniu tokolitycznym, takie jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, mogą zwiększyć ryzyko obrzęku płuc. Dlatego atozyban powinien być stosowany ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej i (lub) równoczesnego podawania innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wydaje się, aby atozyban wchodził w zależne od cytochromu P450 interakcje z innymi lekami, ponieważ w badaniach *in vitro* wykazano, że atozyban nie jest substratem dla systemu cytochromu P450 i nie hamuje enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Przeprowadzono badania interakcji z betametazonem i labetalolem u zdrowych ochotniczek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy atozybanem i betametazonem lub labetalolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży.

Karmienie piersią

Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia atozybanem należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Możliwe działania niepożądane atozybanu zostały określone dla matek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych. W sumie u 48% pacjentek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych wystąpiły objawy niepożądane. Obserwowane działania niepożądane miały zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u matek są nudności (14%).

U noworodków badania kliniczne nie ujawniły żadnych specyficznych działań niepożądanych atozybanu. U niemowląt objawy niepożądane mieściły się w zakresie normalnie występujących odchyłeń i były porównywalne co do częstości z tymi, które występowały w grupach z placebo i beta-mimetykami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca		tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				krwotok maciczny, atonia macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu wstrzyknięcia	gorączka	

Dane uzyskanie po dopuszczeniu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były zaburzenia oddechowe, takie jak duszność i obrzęk płuc, zwłaszcza w powiązaniu z równoczesnym podawaniem innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym, jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, i (lub) u kobiet z ciążą mnogą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych kilku przypadkach przedawkowania atozybanu nie stwierdzono występowania specyficznych objawów. Nie jest znane specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

Atosiban SUN zawiera atozyban (INN), syntetyczny peptyd ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxytocin) będący konkurencyjnym antagonistą ludzkiej oksytocyny na poziomie receptorowym. Wykazano, że u szczurów i świnek morskich atozyban łączy się z receptorami oksytocyny, zmniejszając częstość skurczów i napięcie mięśni macicy, przez co osłabia czynność skurczową macicy. Wykazano również, że atozyban łączy się z receptorami wazopresyny, zmniejszając jej działanie. U zwierząt atozyban nie wykazywał wpływu na układ krążenia.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, atozyban, w zalecanych dawkach, przeciwdziała skurczom macicy i indukuje stan spoczynkowy macicy. Relaksacja macicy po podaniu atozybanu następuje szybko, skurcze macicy zostają znacząco zredukowane w ciągu 10 minut, a osiągnięty stan spoczynkowy macicy (≤ 4 skurcze/godzinę) pozostaje stabilny przez 12 godzin.

Badania kliniczne III fazy (badania CAP-001) zawierają dane dotyczące 742 kobiet, u których rozpoznano zagrażający poród przedwczesny pomiędzy 23. a 33. tygodniem ciąży, i które dobrano losowo do otrzymywania albo atozybanu (zgodnie z tym schematem dawkowania), albo β -agonisty (we właściwie określonych dawkach).

Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6% (n=201) i 47,7% (n=163) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i β -agonistą (p=0,0004) nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco (p=0,0003) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem (n=48, 14,2%), niż w grupie kobiet leczonych β -agonistą (n=20, 5,8%).

W badaniu CAP-001, prawdopodobieństwo, że w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie dojdzie do porodu i nie będzie wymagane inne leczenie tokolityczne było podobne u kobiet leczonych atozybanem i beta-mimetykami, których ciąża trwała od 24 do 28 tygodni. Jednak wniosek ten oparty jest na bardzo małej próbie (n=129 pacjentek).

Drugorzędowy punkt oceny końcowej: drugorzędowe parametry skuteczności obejmowały odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Nie było różnicy pomiędzy grupami z atozybanem i beta-mimetykami w odniesieniu do tego parametru.

Średni (SD) wiek ciążowy w czasie porodu był taki sam w dwóch grupach: 35,6 (3,9) i 35,3 (4,2) tygodnia odpowiednio w grupach z atozybanem i β -agonistą ($p=0,37$). Odsetek przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodków był podobny w obu grupach leczniczych (około 30%), podobnie jak czas pobytu i wspomaganej wentylacji. Średnia (SD) masa urodzeniowa wynosiła 2491 (813) gramów w grupie z atozybanem i 2461 (831) gramów w grupie z β -agonistą ($p=0,58$).

Wyniki badań płodów i matek nie wykazały różnic pomiędzy grupami z atozybanem i β -agonistą, ale badania kliniczne były niewystarczające, aby wykluczyć możliwe różnice.

Z 361 kobiet leczonych atozybanem w badaniach III fazy, 73 były leczone ponownie co najmniej jeden raz, 8 było leczonych ponownie co najmniej 2 razy i 2 były leczone ponownie 3 razy (patrz punkt 4.4).

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania atozybanu u kobiet, których ciąża trwa krócej niż 24 pełne tygodnie, nie zostały ustalone w kontrolowanych badaniach losowych, leczenie tej grupy pacjentek atozybanem nie jest wskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu z kontrolą placebo było 5/295 (1,7%) zgonów płodów/dzieci w grupie z placebo i 15/288 (5,2%) w grupie z atozybanem, z których dwa nastąpiły w piątym i ósmym miesiącu życia. Jedenaście spośród 15 zgonów w grupie z atozybanem miało miejsce w ciążach trwających od 20 do 24 tygodni, jednak w tej podgrupie rozkład pacjentek był nierówny, (19 kobiet w grupie z atozybanem, 4 w grupie z placebo). U kobiet, u których ciąża trwała dłużej niż 24 tygodnie, nie było różnic w umieralności (1,7% w grupie z placebo i 1,5% w grupie z atozybanem).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych nieciążarnych ochotniczek otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (10 do 300 mikrogramów/min w czasie 12 godzin), stężenie osoczowe w stanie równowagi dynamicznej wzrastało proporcjonalnie do dawki.

Klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania były niezależne od dawki.

Wchłanianie

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (300 mikrogramów/min przez 6 do 12 godzin), stężenie osoczowe w stanie równowagi dynamicznej występowało w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia wlewu (średnio 442 ± 73 ng/ml, zakres od 298 do 533 ng/ml).

Po zakończeniu wlewu stężenie osoczowe obniżało się gwałtownie z początkowym (t_α) i końcowym (t_β) okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio $0,21 \pm 0,01$ i $1,7 \pm 0,3$ godziny. Średnia wartość klirensu wynosiła $41,8 \pm 8,2$ litrów/godz.

Dystrybucja

Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła $18,3 \pm 6,8$ litrów.

U kobiet ciężarnych atozyban łączy się z białkami osocza w 46–48%. Nie wiadomo, czy wolna frakcja różni się istotnie w przedziałach farmakokinetycznych matek i płodów. Atozyban nie przenika do krwinek czerwonych.

Atozyban przenika przez łożysko. Po wlewie dożylnym 300 mikrogramów/min u zdrowych ciężarnych kobiet w czasie porodu, stosunek stężenia atozybanu płód/matka wynosił 0,12.

Metabolizm

Zidentyfikowano dwa metabolity w osoczu i moczu kobiet. Stosunek stężeń w osoczu głównego metabolitu M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin do atozybanu w drugiej godzinie i na zakończenie wlewu wynosił odpowiednio 1,4 i 2,8. Nie wiadomo, czy M1 gromadzi się w tkankach.

Eliminacja

Atozyban jest znajdowany w moczu tylko w małych ilościach. Jego stężenie w moczu jest około 50 razy mniejsze niż stężenie M1. Nie wiadomo, jaka część atozybanu jest wydalana z kałem. *In vitro*, główny metabolit M1 jest około 10 razy mniej skuteczny niż atozyban w hamowaniu skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Metabolit M1 jest wydzielany z mlekiem (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie wydaje się, aby atozyban hamował izoformy wątrobowego cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono żadnych układowych efektów toksycznych u szczurów i psów, ani w czasie dwutygodniowych badań toksyczności z dawką dożylną w przybliżeniu 10-krotnie większą niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, ani w czasie trzymiesięcznych badań toksyczności z dawką podskórną (do 20 mg/kg/dobę). Najwyższa dawka atozybanu podawanego podskórną nie wywołująca działań niepożądanych była około 2 razy większa od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym. Badania nad rozrodczością, z dawkami podawanymi w okresach od zagnieżdżenia jaja aż do późnej fazy ciąży, nie wykazały żadnego wpływu toksycznego ani na matki ani na płody. Płody szczurów narażone były na dawki przewyższające około 4-krotnie dawkę, jaką otrzymuje ludzki płód podczas dożylnego podawania leku kobietom. Badania na zwierzętach wykazały hamowanie laktacji, czego można było oczekiwać z racji hamującego wpływu na czynność oksytocyny.

W testach *in vitro* i *in vivo* atozyban nie miał właściwości onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny 1 M
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu fiolki należy natychmiast dokonać rozcieńczenia.

Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego powinien być użyty w ciągu 24 godzin po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawiera 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 37,5 mg atozybanu.

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta szarym korkiem z gumy bromo-butyłowej i zaopatrzona w fioletowy kapsel z aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku fiolki należy obejrzeć, aby upewnić się, że roztwór nie zawiera cząstek stałych i barwa nie uległa zmianie.

Przygotowanie roztworu do wlewu dożylnego:

W celu przygotowania wlewu dożylnego stosowanego bezpośrednio po podaniu dawki początkowej, atozyban 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w jednym z następujących roztworów:

- sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
- mleczanowy roztwór Ringera,
- 5% roztwór glukozy.

Pobrać 10 ml roztworu z worka z płynem infuzyjnym o pojemności 100 ml i usunąć pobrany roztwór. Zastąpić go 10 mililitrami atozybanu 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji pobranymi z dwóch 5 mililitrowych fiolek, w celu uzyskania stężenia 75 mg atozybanu w 100 ml.

Przygotowany roztwór do wlewu dożylnego jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

Wlew nasycający uzyskuje się, podając przygotowany w powyższy sposób roztwór z szybkością 24 ml/godz. (tj. 18 mg/godz.) przez 3 godziny, pod kontrolą lekarską w oddziale położniczym. Po trzech godzinach szybkość wlewu zmniejsza się do 8 ml/godz.

Przygotować w identyczny sposób nowy worek o pojemności 100 ml, aby zapewnić możliwość kontynuowania wlewu.

W przypadku użycia worka z płynem infuzyjnym o innej pojemności należy dokonać obliczeń i odpowiednio dobrać proporcje, aby uzyskać takie samo stężenie.

W celu uzyskania dokładnego dawkowania należy zastosować urządzenie do kontroli przepływu umożliwiające regulację szybkości przepływu w kroplach/min. Podanie zalecanych dawek atozybanu z dogodną szybkością wlewu umożliwia komora mikrokroplowa w zestawie do przetaczania płynów.

Jeśli inny lek musi być podany dożylnie w tym samym czasie, można wykorzystać tę samą kaniulę lub dokonać wkłucia dożylnego w innym miejscu. To pozwala na stałą, niezależną kontrolę szybkości wlewu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/852/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pozwolenia: 31 lipca 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

HOLANDIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań
atozyban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 0,9 ml roztworu zawiera 6,75 mg atozybanu (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas solny 1M i woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie używać, jeżeli folia zabezpieczająca jest naruszona.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu fiolki roztwór musi być użyty natychmiast.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/852/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml płyn do wstrzykiwań
atozyban
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

EU/1/13/852/001

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atozyban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 5 ml roztworu zawiera 37,5 mg atozybanu (w postaci octanu)..
1 ml roztworu zawiera 7,5 mg atozybanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas solny 1M i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka (7,5 mg/ml)

Zapewnia stężenie 0,75 mg/ml po rozcieńczeniu według instrukcji.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie używać, jeżeli folia zabezpieczająca jest naruszona.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór musi być użyty w ciągu 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/852/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat jałowy
atozyban
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml (7,5 mg/ml)

6. INNE

EU/1/13/852/002

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań atozyban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, położnej lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to również wszelkich możliwych objawów niepożądanych, niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Atosiban SUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atosiban SUN
3. Jak stosować lek Atosiban SUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Atosiban SUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Atosiban SUN i w jakim celu się go stosuje

Atosiban SUN zawiera atozyban. Atosiban SUN jest stosowany do opóźniania porodu przedwczesnego. Atosiban SUN stosowany jest u dorosłych kobiet w ciąży, od 24. tygodnia do 33. tygodnia ciąży.

Atosiban SUN działa w ten sposób, że zmniejsza siłę skurczów macicy i sprawia, że skurcze macicy występują z mniejszą częstością. Dzieje się tak dlatego, że blokuje on działanie naturalnego hormonu występującego w organizmie kobiety, zwanego „oksytocyną”, który wywołuje skurcze macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atosiban SUN

Kiedy nie stosować leku Atosiban SUN

- jeśli pacjentka ma uczulenie na atozyban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli ciąża trwa krócej niż 24 tygodnie,
- jeśli ciąża trwa dłużej niż 33 tygodnie,
- jeśli odeszły wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych) i ciąża trwa 30 pełnych tygodni lub dłużej,
- jeśli nienarodzone dziecko (płód) ma nieprawidłową częstość akcji serca,
- jeśli pacjentka ma krwawienie z pochwy i lekarz uznaje, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „ciężkim stanem przedrzucawkowym” i lekarz uznaje, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu; ciężki stan przedrzucawkowy, to stan, w którym stwierdza się wysokie ciśnienie krwi, nagromadzenie płynów w organizmie i (lub) białko w moczu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „rzucawką”, który jest podobny do „ciężkiego stanu przedrzucawkowego”, ale pacjentka ma również drgawki; będzie to oznaczało, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,

- jeśli nienarodzone dziecko zmarło,
- jeśli pacjentka ma zakażenie lub podejrzenie zakażenia macicy,
- jeśli łożysko zakrywa kanał rodny,
- jeśli łożysko oddziela się od ściany macicy,
- jeśli pacjentka lub nienarodzone dziecko są w jakimkolwiek innym stanie, w którym podtrzymywanie ciąży byłoby niebezpieczne.

Nie należy stosować leku Atosiban SUN, jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji. Jeśli pacjentka nie jest pewna, powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Atosiban SUN.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Atosiban SUN należy omówić to z lekarzem, położną lub farmaceutą:

- jeśli pacjentka sądzi, że mogły jej odejść wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych),
- jeśli pacjentka ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jeśli pacjentka jest w ciąży od 24 do 27 tygodni,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem,
- jeśli u pacjentki nawracają skurcze macicy, leczenie lekiem Atosiban SUN może być powtarzane do trzech razy,
- jeśli nienarodzone dziecko jest małe w stosunku do czasu trwania ciąży,
- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (gromadzenie się płynu w płucach).

Jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji (lub pacjentka nie jest pewna), powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Atosiban SUN.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań leku Atosiban SUN u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Atosiban SUN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, położnej lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży i karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, powinna przerwać karmienie piersią w czasie gdy otrzymuje lek Atosiban SUN.

3. Jak stosować lek Atosiban SUN

Atosiban SUN podawany jest pacjentce w szpitalu przez lekarza, pielęgniarkę lub położną. Decydują oni, jaka dawka jest potrzebna pacjentce. Upewniają się również, że roztwór jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Atosiban SUN podaje się do żyły (dożylnie) w trzech etapach:

- pierwszą dawkę wynoszącą 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- następnie podaje się ciągły wlew dożylny w dawce 18 mg na godzinę przez 3 godziny,
- następnie podaje się kolejny ciągły wlew dożylny w dawce 6 mg na godzinę przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całe leczenie nie powinno trwać dłużej niż 48 godzin.

Ponowne leczenie lekiem Atosiban SUN może być zastosowane, jeśli znowu zaczynają występować skurcze. Leczenie lekiem Atosiban SUN może być ponawiane do trzech razy.

Podczas leczenia lekiem Atosiban SUN mogą być monitorowane skurcze macicy i tętno nienarodzonego dziecka.

Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Objawy niepożądane obserwowane u matek mają zazwyczaj łagodny charakter. Nie istnieją żadne znane objawy niepożądane dotyczące nienarodzonych dzieci lub noworodków.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku:

Bardzo często (dotyczą więcej niż 1 na 10 osób)

- odczuwanie mdłości (nudności).

Często (dotyczą mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy,
- zawroty głowy,
- uderzenia gorąca,
- wymioty,
- szybkie bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi; objawami mogą być zawroty głowy lub oszołomienie,
- reakcja w miejscu, w którym dokonano wstrzyknięcia,
- duże stężenie cukru we krwi.

Niezbyt często (dotyczą mniej niż 1 na 100 osób)

- wysoka temperatura (gorączka),
- trudności z zasypianiem (bezsennność),
- swędzenie,
- wysypka.

Rzadko (dotyczą mniej niż 1 na 1000 osób)

- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- reakcje alergiczne.

U pacjentki może wystąpić płytki oddech lub obrzęk płuc (gromadzenie się płynu w płucach), szczególnie gdy pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceutce. Dotyczy to również wszelkich możliwych objawów niepożądanych, niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Atosiban SUN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności (EXP){MM/RRRR}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Po otwarciu fiolki lek musi być użyty natychmiast.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Atosiban SUN, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Atosiban SUN

- Substancją czynną leku jest atozyban.
- 1 fiolka Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera atozybanu octan, co odpowiada 6,75 mg atozybanu w 0,9 ml.
- Pozostałe składniki to: mannitol, kwas solny 1M i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Atosiban SUN i co zawiera opakowanie

Atosiban SUN 6.75 mg/0.9 ml roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

W jednym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 0,9 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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/
Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

Tel./Τελ./tlf./τηλ./Σίμι/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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:
(Patrz również punkt 3)

Instrukcja właściwego użycia

Przed użyciem leku Atosiban SUN należy skontrolować roztwór, aby upewnić się, że jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Atosiban SUN podaje się dożylnie w trzech następujących po sobie etapach:

- początkową dawkę dożylną 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 24 ml/godzinę podaje się przez 3 godziny,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 8 ml/godzinę podaje się przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Ponowne cykle leczenia lekiem Atosiban SUN można zastosować, jeśli skurcze nawracają. Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji atozyban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, położnej lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to również wszelkich możliwych objawów niepożądanych, niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Atosiban SUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atosiban SUN
3. Jak stosować lek Atosiban SUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Atosiban SUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Atosiban SUN i w jakim celu się go stosuje

Atosiban SUN zawiera atozyban. Atosiban SUN jest stosowany do opóźniania porodu przedwczesnego. Atosiban SUN stosowany jest u dorosłych kobiet w ciąży, od 24. tygodnia do 33. tygodnia ciąży.

Atosiban SUN działa w ten sposób, że zmniejsza siłę skurczów macicy i sprawia, że skurcze macicy występują z mniejszą częstością. Dzieje się tak dlatego, że blokuje on działanie naturalnego hormonu występującego w organizmie kobiety, zwanego „oksytocyną”, który wywołuje skurcze macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atosiban SUN

Kiedy nie stosować leku Atosiban SUN

- jeśli pacjentka ma uczulenie na atozyban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli ciąża trwa krócej niż 24 tygodnie,
- jeśli ciąża trwa dłużej niż 33 tygodnie,
- jeśli odeszły wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych) i ciąża trwa 30 pełnych tygodni lub dłużej,
- jeśli nienarodzone dziecko (płód) ma nieprawidłową częstość akcji serca,
- jeśli pacjentka ma krwawienie z pochwy i lekarz uznaje, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „ciężkim stanem przedrzucawkowym” i lekarz uznaje, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu; ciężki stan przedrzucawkowy, to stan, w którym stwierdza się wysokie ciśnienie krwi, nagromadzenie płynów w organizmie i (lub) białko w moczu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „rzucawką”, który jest podobny do „ciężkiego stanu przedrzucawkowego”, ale pacjentka ma również drgawki; będzie to oznaczało, że nienarodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,

- jeśli nienarodzone dziecko zmarło,
- jeśli pacjentka ma zakażenie lub podejrzenie zakażenia macicy,
- jeśli łożysko zakrywa kanał rodny,
- jeśli łożysko oddziela się od ściany macicy,
- jeśli pacjentka lub nienarodzone dziecko są w jakimkolwiek innym stanie, w którym podtrzymywanie ciąży byłoby niebezpieczne.

Nie należy stosować leku Atosiban SUN, jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji. Jeśli pacjentka nie jest pewna, powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Atosiban SUN.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Atosiban SUN należy omówić to z lekarzem, położną lub farmaceutą:

- jeśli pacjentka sądzi, że mogły jej odejść wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych),
- jeśli pacjentka ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jeśli pacjentka jest w ciąży od 24 do 27 tygodni,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem,
- jeśli u pacjentki nawracają skurcze macicy, leczenie lekiem Atosiban SUN może być powtarzane do trzech razy,
- jeśli nienarodzone dziecko jest małe w stosunku do czasu trwania ciąży,
- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (gromadzenie się płynu w płucach).

Jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji (lub pacjentka nie jest pewna), powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Atosiban SUN.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań leku Atosiban SUN u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Atosiban SUN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, położnej lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży i karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, powinna przerwać karmienie piersią w czasie gdy otrzymuje lek Atosiban SUN.

3. Jak stosować lek Atosiban SUN

Atosiban SUN podawany jest pacjentce w szpitalu przez lekarza, pielęgniarkę lub położną. Decydują oni, jaka dawka jest potrzebna pacjentce. Upewniają się również, że roztwór jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Atosiban SUN podaje się do żyły (dożylnie) w trzech etapach:

- pierwszą dawkę wynoszącą 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- następnie podaje się ciągły wlew dożylny w dawce 18 mg na godzinę przez 3 godziny,
- następnie podaje się kolejny ciągły wlew dożylny w dawce 6 mg na godzinę przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całe leczenie nie powinno trwać dłużej niż 48 godzin.

Ponowne leczenie lekiem Atosiban SUN może być zastosowane, jeśli znowu zaczynają występować skurcze. Leczenie lekiem Atosiban SUN może być ponawiane do trzech razy.

Podczas leczenia lekiem Atosiban SUN mogą być monitorowane skurcze macicy i tętno nienarodzonego dziecka.

Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Objawy niepożądane obserwowane u matek mają zazwyczaj łagodny charakter. Nie istnieją żadne znane objawy niepożądane dotyczące nienarodzonych dzieci lub noworodków.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku:

Bardzo często (dotyczą więcej niż 1 na 10 osób)

- odczuwanie mdłości (nudności).

Często (dotyczą mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy,
- uczucie kręcenia się w głowie,
- uderzenia gorąca,
- wymioty,
- szybkie bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi; objawami mogą być uczucie kręcenia się w głowie lub oszołomienia,
- reakcja w miejscu, w którym dokonano wstrzyknięcia,
- duże stężenie cukru we krwi.

Niezbędnie często (dotyczą mniej niż 1 na 100 osób)

- wysoka temperatura (gorączka),
- trudności z zasypianiem (bezsennność),
- swędzenie,
- wysypka.

Rzadko (dotyczą mniej niż 1 na 1000 osób)

- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- reakcje alergiczne.

U pacjentki może wystąpić płytki oddech lub obrzęk płuc (gromadzenie się płynu w płucach), szczególnie gdy pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceutce. Dotyczy to również wszelkich możliwych objawów niepożądanych, niewymienionych w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Atosiban SUN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności (EXP){MM/RRRR}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego musi być użyty w ciągu 24 godzin po rozcieńczeniu.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Atosiban SUN, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Atosiban SUN

- Substancją czynną leku jest atozyban.
- 1 fiolka leku Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera atozybanu octan, co odpowiada 37,5 mg atozybanu w 5 ml.
- Pozostałe składniki to: mannitol, kwas solny 1M i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Atosiban SUN i co zawiera opakowanie

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

W jednym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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/Nederländerna

Tel./Τελ./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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:
(Patrz również punkt 3)

Instrukcja właściwego użycia

Przed użyciem leku Atosiban SUN należy skontrolować roztwór, aby upewnić się, że jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Atosiban SUN podaje się dożylnie w trzech następujących po sobie etapach:

- początkową dawkę dożylną 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 24 ml/godzinę podaje się przez 3 godziny,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 8 ml/godzinę podaje się przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Ponowne cykle leczenia lekiem Atosiban SUN można zastosować, jeśli skurcze nawracają. Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

Przygotowanie wlewu dożylnego

Wlew dożylny przygotowuje się, rozcieńczając Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, mleczanowym roztworze Ringera lub 5% roztworze glukozy. Dokonuje się tego przez usunięcie 10 ml roztworu z worka z płynem infuzyjnym o pojemności 100 ml i zastąpienie go 10 mililitrami leku Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, pobranymi z dwóch 5 mililitrowych fiolek, w celu uzyskania stężenia 75 mg atosybanu w 100 ml. W przypadku użycia worka z płynem infuzyjnym o innej pojemności należy dokonać obliczeń i odpowiednio dobrać proporcje, aby uzyskać takie samo stężenie.

Leku Atosiban SUN nie należy mieszać z innymi lekami w worku z płynem infuzyjnym.