

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 0,9 ml raztopine vsebuje 6,75 mg atozibana (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Atoziban je indiciran za odložitev iminentnega prezgodnjega poroda pri odraslih nosečnicah z:

- rednimi kontrakcijami maternice, ki trajajo vsaj 30 sekund, s pogostnostjo  $\geq 4$  na 30 minut;
- odprtjem materničnega vratu od 1 do 3 cm (od 0 do 3 cm pri ženskah, ki še niso rodile) in stanjšanjem za  $\geq 50$  %;
- gestacijsko starostjo od 24 do 33 dopolnjenih tednov
- normalno srčno frekvenco ploda

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravljenje z atozibanom mora uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem prezgodnjega poroda.

Atoziban se daje intravensko v treh zaporednih korakih: začetni bolusni odmerek (6,75 mg) Atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki mu takoj sledi kontinuirana visokoodmerna infuzija (polnilna infuzija 300 mikrogramov/min) atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki traja tri ure, in nato še infuzija z manjšim odmerkom atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nadaljnja infuzija 100 mikrogramov/min), ki traja do 45 ur. Zdravljenje ne sme trajati več kot 48 ur. Skupni odmerek atozibana med celotnim ciklusom zdravljenja z atozibanom naj ne bi presegel 330,75 mg.

Intravensko zdravljenje z začetno bolusno injekcijo je treba začeti čim prej po diagnozi prezgodnjega poroda. Ko je bolus injiciran, je treba nadaljevati z infuzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje). Če se kontrakcije maternice med zdravljenjem z atozibanom nadaljujejo, je treba razmisliti o alternativni terapiji.

V spodnji tabeli je prikazano celotno odmerjanje zdravila, ki se začne z injekcijo v obliki bolusa in nato nadaljuje z infuzijo:

Korak	Režim	Hitrost infundiranja	Odmerek atozibana
1	0,9 ml intravenski bolus injekcija dana po 1 minuti	Navedba smiselno ni potrebna	6,75 mg
2	intravenska polnilna infuzija, ki traja 3 ure	24 ml/uro (300 µg/min)	54 mg
3	Nadaljnja do 45 ur intravenska infuzija	8 ml/uro (100 µg/min)	do 270 mg

### Ponovno zdravljenje

Če je potrebno ponovno zdravljenje z atozibanom, ga je treba zopet začeti z bolusno injekcijo atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki ji sledi infuzija atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolnice z okvaro ledvic ali jeter*

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost atozibana pri nosečnicah, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

#### Intravenska uporaba

Za navodilo glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Atozibana se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- gestacijska starost pod 24 ali nad 33 dopoljenih tednov,
- prezgoden razpok plodnega mehurja > 30 tednov gestacije,
- nenormalna srčna frekvenca ploda,
- predporodna maternična krvavitev, ki zahteva takojšen porod,
- eklampsija ali huda preeklampsija, ki zahtevata porod,
- intrauterino odmrtnje ploda,
- sum na intrauterino okužbo,
- *placenta praevia*,
- *abruptio placentae*,
- katero koli drugo stanje pri materi ali plodu, zaradi katerega je nadaljevanje nosečnosti tvegano,
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Če se atoziban uporablja pri bolnicah, pri katerih ni mogoče izključiti prezgodnjega razpoka plodnega mehurja, je treba koristi odloženega poroda pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za horioamnionitis.

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Klinične izkušnje z uporabo atozibana pri mnogoploдных nosečnostih ali v gestacijski starosti od 24. do 27. tedna so zaradi majhnega števila zdravljenih bolnic omejene. Koristi atozibana v teh podskupinah so zato negotove.

Ponovno zdravljenje z atozibanom je mogoče, vendar so klinične izkušnje z večkratnimi ponovitvami omejene (do 3 ponovitve zdravljenja) (glejte poglavje 4.2).

V primeru intrauterinega zavrtja rasti je odločitev za nadaljevanje ali ponoven začetek uporabe atozibana odvisna od ocene zrelosti ploda.

Med uporabo atozibana in v primeru trajnih kontrakcij maternice je treba razmisliti o nadziranju kontrakcij in spremljanju plodovega srčnega utripa.

Atoziban bi kot antagonist oksitocina teoretično lahko povzročil atonijo maternice in poporodno krvavitev, zato je po porodu treba nadzirati izgubo krvi. Vendar med kliničnimi preskušnji niso poročali o nezadostnih kontrakcijah maternice po porodu.

Znano je, da sta mnogoploдна nosečnost in uporaba zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, povezani z večjim tveganjem za pljučni edem. Zato je treba atoziban v primeru večplodne nosečnosti in/ali sočasne uporabe drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Verjetnost, da je atoziban vpleten v interakcije z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokrom P450 je majhna, saj *in vitro* raziskave kažejo, da atoziban ni substrat za encime citokrom P450 in ne zavira encimov citokrom P450, ki presnavljajo zdravila.

Izvedene so bile študije medsebojnega delovanja z labetalolom in betametazonom pri zdravih prostovoljkah. Klinično pomembnih interakcij med atozibanom in betametazonom ali labetalolom niso opazili.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Atoziban se sme uporabiti le, če je postavljena diagnoza prezgodnjega poroda med 24. in 33. dopoljenim tednom gestacije.

##### Dojenje

Če nosečnica še doji prejšnjega otroka, mora med zdravljenjem z atozibanom prenehati dojiti, saj lahko izločanje oksitocina med dojenjem okrepi maternične kontrakcije in nasprotuje učinkom tokolitičnega zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih atozibana učinkov na dojenje niso opazili. Atoziban v majhnih količinah prehaja iz plazme v materino mleko.

##### Plodnost

Pri študijah toksičnosti na zarodek/plod niso odkrili škodljivih vplivov atozibana. Študije, ki bi ocenile vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so bili med uporabo atozibana opisani možni neželeni učinki atozibana pri materi. Med kliničnimi preskušnji so se neželeni učinki pojavili pri 48 % vseh bolnic, ki so se zdravile z atozibanom. Opaženi neželeni učinki so bili običajno blagi. Pri materah so najpogosteje poročali o siljenju na bruhanje (14 %).

Pri novorojenčkih klinična preskušanja niso pokazala nobenih specifičnih neželenih učinkov atozibana. Neželeni učinki pri dojenčkih so bili v območju normalnih variacij in po pogostnosti primerljivi s tistimi v skupini, ki je prejela placebo in v skupini, ki je prejela beta-mimetik.

### Seznam neželenih učinkov

Pogostnost v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema				alergijska reakcija
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija		
Psihiatrične motnje			nespečnost	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Srčne bolezni		tahikardija		
Žilne bolezni		hipotenzija, navali vročine		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			srbenje, kožni izpuščaj	
Motnje reprodukcije in dojk				maternična krvavitev, atonija maternice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja	zvišana telesna temperatura	

### Izkušnje po prihodu zdravila na trg

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o respiratornih zapletih, kot so dispneja in pljučni edem, še posebej v povezavi s sočasno uporabo drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so antagonist kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, in/ali pri ženskah z večplodno nosečnostjo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je bilo nekaj primerov prevelikega odmerjanja atozibana; potekali so brez specifičnih znakov ali simptomov. Specifično zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja ni znano.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga ginekološka zdravila, oznaka ATC: G02CX01

Zdravilo Atoziban SUN vsebuje atoziban (INN), sintetičen peptid ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocin), ki je kompetitivni antagonist človeškega oksitocina na receptorski ravni. Pri podganah in budrah je dokazano, da se atoziban veže na receptorje za oksitocin, zmanjša pogostnost kontrakcij in tonus materničnega mišičja in tako zavre kontrakcije maternice. Dokazano je tudi, da se veže na receptor za vazopresin in tako zavre učinek vazopresina. Pri živalih atoziban ni imel kardiovaskularnih učinkov.

Pri prezgodnjem porodu pri človeku atoziban v priporočenem odmerjanju zavira kontrakcije maternice in maternico umiri. Sprostitev maternice se po atozibanu pojavi hitro in kontrakcije se v 10 minutah pomembno zmanjšajo, tako da je dosežena stabilna umiritev maternice ( $\leq 4$  kontrakcije/uro) za 12 ur.

Klinična preskušanja III. faze (študije CAP-001) vključujejo podatke o 742 ženskah, pri katerih je bil diagnosticiran prezgodnji porod v obdobju od 23. do 33. tedna gestacije in so bile naključno razporejene tako, da so prejemale atoziban (odmerjanje v skladu s tem dokumentom) ali  $\beta$ -agonist (titracija odmerka).

Primarni opazovani dogodek: Glavno merilo učinkovitosti je bil delež žensk, ki niso rodile in v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebovale alternativnega tokolitičnega zdravljenja. Podatki kažejo, da ni rodilo in v 7 dneh po začetku zdravljenja ni potrebovalo alternativnega tokolitičnega zdravljenja 59,6 % ( $n = 201$ ) žensk, ki so dobivale atoziban, in 47,7 % ( $n = 163$ ) žensk, ki so dobivale  $\beta$ -agonist ( $p = 0,0004$ ). V študijah CAP-001 je bilo neuspešno zdravljenje večinoma posledica slabega prenašanja zdravila. Neuspešno zdravljenje zaradi nezadostne učinkovitosti je bilo značilno pogostejše ( $p = 0,0003$ ) pri ženskah, ki so dobivale atoziban ( $n = 48, 14,2\%$ ), kot pri ženskah, ki so dobivale  $\beta$ -agonist ( $n = 20, 5,8\%$ ).

Verjetnost, da ne pride do poroda in da v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebni alternativni tokolitiki, je bila v študijah CAP-001 pri ženskah, zdravljenih v obdobju od 24. do 28. tedna gestacije, pri uporabi atozibana podobna kot pri uporabi beta-mimetikov. Toda ta izsledek temelji na zelo majhnem vzorcu ( $n = 129$  bolnic).

Sekundarni opazovani dogodki: Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala delež žensk, ki niso rodile v 48 urah po začetku zdravljenja. Skupini, ki sta prejemale atoziban in beta-mimetik, se v tem pogledu nista razlikovali.

Povprečna (SD) gestacijska starost ob porodu je bila v obeh skupinah enaka: 35,6 (3,9) tedna v skupini z atozibanom in 35,3 (4,2) tedna v skupini z  $\beta$ -agonistom ( $p = 0,37$ ). Delež sprejemov v neonatalno enoto za intenzivno nego je bil v obeh zdravljenih skupinah podoben (približno 30 %), prav tako trajanje bivanja in ventilacijska terapija. Povprečna (SD) porodna masa je bila v skupini z atozibanom 2.491 (813) gramov in v skupini z  $\beta$ -agonistom 2.461 (831) gramov ( $p = 0,58$ ).

Izid za plod in mater se v skupini z atozibanom po vsem sodeč ni razlikoval od izida v skupini z  $\beta$ -agonistom, toda moč kliničnih preskušanj ni bila tolikšna, da bi izključila možno razliko.

Od 361 žensk, zdravljenih z atozibanom v študijah III. faze, je bilo zdravljenje ponovljeno vsaj enkrat pri 73 ženskah, vsaj dvakrat pri 8 ženskah, vsaj trikrat pa pri 2 ženskah (glejte poglavje 4.4).

Ker pri ženskah z gestacijsko starostjo manj kot 24 dopoljenih tednov varnost in učinkovitost atozibana nista bili dokazani z nadzorovanimi randomiziranimi študijami, pri tej skupini bolnic uporaba atozibana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

V študiji, kontrolirani s placebom, je bilo v skupini s placebom 5 smrtnih primerov pri plodu/dojenčku (5/295; 1,7 %), v skupini z atozibanom pa 15 (15/288; 5,2 %), od tega dva v starosti pet in osem mesecev. Enajst od 15 smrtnih primerov v skupini z atozibanom je bilo pri nosečnostih z gestacijsko starostjo od 20 do 24 tednov, čeprav je bila porazdelitev bolnic v tej podskupini neenakomerna (19 prejemnic atozibana, 4 prejemnice placeba). Pri ženskah z gestacijsko starostjo nad 24 tednov ni bilo razlik v umrljivosti (1,7 % v skupini s placebom in 1,5 % v skupini z atozibanom).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih, nenosečih preiskovankah, ki so dobile infuzijo atozibana (od 10 do 300 mikrogramov/min v 12 urah), so se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja povečevale sorazmerno z odmerkom.

Očistek, volumen porazdelitve in razpolovni čas niso odvisni od odmerka.

### Absorpcija

Pri ženskah s prezgodnjim porodom, ki so dobile infuzijo atozibana (300 mikrogramov/min od 6 do 12 ur), so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v eni uri po začetku infuzije (povprečno  $442 \pm 73$  ng/ml, razpon od 298 do 533 ng/ml).

Po koncu infundiranja je koncentracija v plazmi hitro upadla z začetnim ( $t_a$ ) in s končnim razpolovnim časom ( $t_p$ )  $0,21 \pm 0,01$  in  $1,7 \pm 0,3$  ure. Srednja vrednost očistka je bila  $41,8 \pm 8,2$  litrov/uro.

### Porazdelitev

Srednja vrednost volumna porazdelitve je bila  $18,3 \pm 6,8$  litrov.

Pri nosečnicah se od 46 do 48 % atozibana veže na beljakovine v plazmi. Ni znano, ali se prosti delež v maternalnem in fetalnem razdelku bistveno razlikuje. Atoziban se ne porazdeli v eritrocite.

Atoziban prehaja skozi placento. Po infuziji 300 mikrogramov/min zdravim nosečnicam ob roku je bilo razmerje med koncentracijo atozibana pri plodu in materi 0,12.

### Biotransformacija

V plazmi in urinu preiskovank so ugotovili dva presnovka. Razmerje med koncentracijo glavnega presnovka 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>]-oksitocin) in atozibana v plazmi je bilo po dveh urah 1,4 in na koncu infundiranja 2,8. Ni znano, ali se M1 kopiči v tkivih.

### Izločanje

Atoziban se v urinu pojavi le v majhni količini; njegova koncentracija v urinu je približno 50-krat manjša od koncentracije M1. Delež v blatu izločenega atozibana ni znan. Glavni presnovek M1 je pri *in vitro* zaviranju z oksitocinom povzročene kontrakcije maternice približno 10-krat manj učinkovit od atozibana. Presnovek M1 se izloča z materinim mlekom (glejte poglavje 4.6).

### Bolnice z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4,4).

Verjetnost, da bi atoziban pri človeku zaviral izoenzime jetrnega citokroma P450, je majhna (glejte poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri dvotedenskih študijah toksičnosti (pri podganah in psih) z intravenskimi odmerki, ki so bili približno 10-krat večji od terapevtskega odmerka pri človeku, in pri trimesečnih študijah toksičnosti pri podganah in psih (do 20 mg/kg/dan s.c.) niso ugotovili sistemskih toksičnih učinkov. Največji subkutani odmerek atozibana, ki ni povzročil nobenih neželenih učinkov, je bil približno dvakrat večji od terapevtskega odmerka pri človeku.

Študije, ki bi ocenile vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja z uporabo zdravila od nidacije do pozne nosečnosti niso pokazale nobenih učinkov na matere in zarodke. Izpostavljenost podganjih plodov je bila približno 4-krat večja od izpostavljenosti človeškega ploda med intravensko infuzijo pri materi. Raziskave na živalih so pokazale zaviralni učinek na dojenje, kar je pričakovano glede na zaviranje delovanja oksitocina.

V raziskavah *in vitro* in *in vivo* atoziban ni deloval onkogeno ali mutageno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
1M klorovodikova kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 – 8°C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**



Ena viala z raztopino za injiciranje vsebuje 0,9 ml raztopine, kar ustreza 6,75 mg atozibana. Viala iz brezbarvnega, prozornega cevkastega stekla (tip I), zaprta s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijasto zaporko »flip off« vijolične barve.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Viale je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev oziroma, da vsebina ni spremenila barve.

Priprava začetne intravenske injekcije:

Izvlecite 0,9 ml iz 0,9-ml označene viala atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje in aplicirajte počasi v intravenskem bolusu eno minuto pod ustreznim zdravniškim nadzorom na porodnem oddelku. Atoziban 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje morate uporabiti takoj.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/852/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. julij 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. maj 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 5 ml raztopine vsebuje 37,5 mg atozibana (v obliki acetata).

En mililiter raztopine vsebuje 7,5 mg atozibana.

Po razredčenju je koncentracija atozibana 0,75 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Atoziban je indiciran za odložitev iminentnega prezgodnjega poroda pri odraslih nosečnicah z:

- rednimi kontrakcijami maternice, ki trajajo vsaj 30 sekund, s pogostnostjo  $\geq 4$  na 30 minut;
- odprtjem materničnega vratu od 1 do 3 cm (od 0 do 3 cm pri ženskah, ki še niso rodile) in stanjšanjem za  $\geq 50$  %;
- gestacijsko starostjo od 24 do 33 dopolnjenih tednov
- normalno srčno frekvenco ploda

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravljenje z atozibanom mora uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem prezgodnjega poroda.

Atoziban se daje intravensko v treh zaporednih korakih: začetni bolusni odmerek (6,75 mg) atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki mu takoj sledi kontinuirana visokoodmerna infuzija (polnilna infuzija 300 mikrogramov/min) atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki traja tri ure, in nato še infuzija z manjšim odmerkom atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nadaljnja infuzija 100 mikrogramov/min), ki traja do 45 ur. Zdravljenje ne sme trajati več kot 48 ur. Skupni odmerek atozibana med celotnim ciklusom zdravljenja z atozibanom naj ne bi presegel 330,75 mg.

Intravensko zdravljenje z začetno bolusno injekcijo zdravila atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za to zdravilo) je treba začeti čim prej po diagnozi prezgodnjega poroda. Ko je bolus injiciran, nadaljujte z infuzijo. Če se kontrakcije maternice med zdravljenjem z atozibanom nadaljujejo, je treba razmisliti o alternativni terapiji.

V spodnji tabeli je prikazano celotno odmerjanje zdravila, ki se začne z injekcijo v obliki bolusa in nato nadaljuje z infuzijo:

Korak	Režim	Hitrost infundiranja	Odmerek atozibana
1	0,9 ml intravenski bolus injekcija dana po 1 minuti	Navedba smiselno ni potrebna	6,75 mg
2	intravenska polnilna infuzija, ki traja 3 ure	24 ml/uro (300 µg/min)	54 mg
3	Nadaljnja do 45 ur intravenska infuzija	8 ml/uro (100 µg/min)	do 270 mg

### Ponovno zdravljenje

Če je potrebno ponovno zdravljenje z atozibanom, ga je treba zopet začeti z bolusno injekcijo atozibana 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki ji sledi infuzija atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolnice z okvaro ledvic ali jeter*

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost atozibana pri nosečnicah, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

#### Intravenska uporaba

Za navodilo glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Atozibana se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- gestacijska starost pod 24 ali nad 33 dopoljenih tednov,
- prezgoden razpok plodnega mehurja > 30 tednov gestacije,
- nenormalna srčna frekvenca ploda,
- predporodna maternična krvavitev, ki zahteva takojšen porod,
- eklampsija ali huda preeklampsija, ki zahtevata porod,
- intrauterino odmrtnje ploda,
- sum na intrauterino okužbo,
- *placenta praevia*,
- *abruptio placentae*,
- katero koli drugo stanje pri materi ali plodu, zaradi katerega je nadaljevanje nosečnosti tvegano,
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Če se atoziban uporablja pri bolnicah, pri katerih ni mogoče izključiti prezgodnjega razpoka plodnega mehurja, je treba koristi odloženega poroda pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za horioamnionitis.

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Klinične izkušnje z uporabo atozibana pri mnogoplođnih nosečnostih ali v gestacijski starosti od 24. do 27. tedna so zaradi majhnega števila zdravljenih bolnic omejene. Koristi atozibana v teh podskupinah so zato negotove.

Ponovno zdravljenje z atozibanom je mogoče, vendar so klinične izkušnje z večkratnimi ponovitvami omejene (do 3 ponovitve zdravljenja) (glejte poglavje 4.2).

V primeru intrauterinega zavrtja rasti je odločitev za nadaljevanje ali ponoven začetek uporabe atozibana odvisna od ocene zrelosti ploda.

Med uporabo atozibana in v primeru trajnih kontrakcij maternice je treba razmisliti o nadziranju kontrakcij in spremljanju plodovega srčnega utripa.

Atoziban bi kot antagonist oksitocina teoretično lahko povzročil atonijo maternice in poporodno krvavitev, zato je po porodu treba nadzirati izgubo krvi. Vendar med kliničnimi preskušnji niso poročali o nezadostnih kontrakcijah maternice po porodu.

Znano je, da sta mnogoplođna nosečnost in uporaba zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, povezani z večjim tveganjem za pljučni edem. Zato je treba atoziban v primeru večplođne nosečnosti in/ali sočasne uporabe drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Verjetnost, da je atoziban vpleten v interakcije z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokrom P450 je majhna, saj *in vitro* raziskave kažejo, da atoziban ni substrat za encime citokrom P450 in ne zavira encimov citokrom P450, ki presnavljajo zdravila.

Izvedene so bile študije medsebojnega delovanja z labetalolom in betametazonom pri zdravih prostovoljkah. Klinično pomembnih interakcij med atozibanom in betametazonom ali labetalolom niso opazili.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Atoziban se sme uporabiti le, če je postavljena diagnoza prezgodnjega poroda med 24. in 33. dopoljenim tednom gestacije.

##### Dojenje

Če nosečnica še doji prejšnjega otroka, mora med zdravljenjem z atozibanom prenehati dojiti, saj lahko izločanje oksitocina med dojenjem okrepi maternične kontrakcije in nasprotuje učinkom tokolitičnega zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih atozibana učinkov na dojenje niso opazili. Atoziban v majhnih količinah prehaja iz plazme v materino mleko.

##### Plodnost

Pri študijah toksičnosti na zarodek/plod niso odkrili škodljivih vplivov atozibana. Študije, ki bi ocenile vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podatek ni potreben

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so bili med uporabo atozibana opisani možni neželeni učinki atozibana pri materi. Med kliničnimi preskušnji so se neželeni učinki pojavili pri 48 % vseh bolnic, ki so se zdravile z atozibanom. Opaženi neželeni učinki so bili običajno blagi. Pri materah so najpogosteje poročali o siljenju na bruhanje (14 %).

Pri novorojenčkih klinična preskušanja niso pokazala nobenih specifičnih neželenih učinkov atozibana. Neželeni učinki pri dojenčkih so bili v območju normalnih variacij in po pogostnosti primerljivi s tistimi v skupini, ki je prejela placebo in v skupini, ki je prejela beta-mimetik.

### Seznam neželenih učinkov

Pogostnost v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema				alergijska reakcija
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija		
Psihiatrične motnje			nespečnost	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Srčne bolezni		tahikardija		
Žilne bolezni		hipotenzija, navali vročine		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			srbenje, kožni izpuščaj	
Motnje reprodukcije in dojk				maternična krvavitev, atonija maternice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja	zvišana telesna temperatura	

### Izkušnje po prihodu zdravila na trg

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o respiratornih zapletih, kot so dispneja in pljučni edem, še posebej v povezavi s sočasno uporabo drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so antagonist kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, in/ali pri ženskah z večplodno nosečnostjo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je bilo nekaj primerov prevelikega odmerjanja atozibana; potekali so brez specifičnih znakov ali simptomov. Specifično zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja ni znano.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga ginekološka zdravila, oznaka ATC: G02CX01

Zdravilo Atoziban SUN vsebuje atoziban (INN), sintetičen peptid ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocin), ki je kompetitivni antagonist človeškega oksitocina na receptorski ravni. Pri podganah in budrah je dokazano, da se atoziban veže na receptorje za oksitocin, zmanjša pogostnost kontrakcij in tonus materničnega mišičja in tako zavre kontrakcije maternice. Dokazano je tudi, da se veže na receptor za vazopresin in tako zavre učinek vazopresina. Pri živalih atoziban ni imel kardiovaskularnih učinkov.

Pri prezgodnjem porodu pri človeku atoziban v priporočenem odmerjanju zavira kontrakcije maternice in maternico umiri. Sprostitev maternice se po atozibanu pojavi hitro in kontrakcije se v 10 minutah pomembno zmanjšajo, tako da je dosežena stabilna umiritev maternice ( $\leq 4$  kontrakcije/uro) za 12 ur.

Klinična preskušanja III. faze (študije CAP-001) vključujejo podatke o 742 ženskah, pri katerih je bil diagnosticiran prezgodnji porod v obdobju od 23. do 33. tedna gestacije in so bile naključno razporejene tako, da so prejemale atoziban (odmerjanje v skladu s tem dokumentom) ali  $\beta$ -agonist (titracija odmerka).

Primarni opazovani dogodek: Glavno merilo učinkovitosti je bil delež žensk, ki niso rodile in v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebovale alternativnega tokolitičnega zdravljenja. Podatki kažejo, da ni rodilo in v 7 dneh po začetku zdravljenja ni potrebovalo alternativnega tokolitičnega zdravljenja 59,6 % ( $n = 201$ ) žensk, ki so dobivale atoziban, in 47,7 % ( $n = 163$ ) žensk, ki so dobivale  $\beta$ -agonist ( $p = 0,0004$ ). V študijah CAP-001 je bilo neuspešno zdravljenje večinoma posledica slabega prenašanja zdravila. Neuspešno zdravljenje zaradi nezadostne učinkovitosti je bilo značilno pogostejše ( $p = 0,0003$ ) pri ženskah, ki so dobivale atoziban ( $n = 48, 14,2\%$ ), kot pri ženskah, ki so dobivale  $\beta$ -agonist ( $n = 20, 5,8\%$ ).

Verjetnost, da ne pride do poroda in da v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebni alternativni tokolitiki, je bila v študijah CAP-001 pri ženskah, zdravljenih v obdobju od 24. do 28. tedna gestacije, pri uporabi atozibana podobna kot pri uporabi beta-mimetikov. Toda ta izsledek temelji na zelo majhnem vzorcu ( $n = 129$  bolnic).

Sekundarni opazovani dogodki: Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala delež žensk, ki niso rodile v 48 urah po začetku zdravljenja. Skupini, ki sta prejemali atoziban in beta-mimetik, se v tem pogledu nista razlikovali.

Povprečna (SD) gestacijska starost ob porodu je bila v obeh skupinah enaka: 35,6 (3,9) tedna v skupini z atozibanom in 35,3 (4,2) tedna v skupini z  $\beta$ -agonistom ( $p = 0,37$ ). Delež sprejemov v neonatalno enoto za intenzivno nego je bil v obeh zdravljenih skupinah podoben (približno 30 %), prav tako trajanje bivanja in ventilacijska terapija. Povprečna (SD) porodna masa je bila v skupini z atozibanom 2.491 (813) gramov in v skupini z  $\beta$ -agonistom 2.461 (831) gramov ( $p = 0,58$ ).

Izid za plod in mater se v skupini z atozibanom po vsem sodeč ni razlikoval od izida v skupini z  $\beta$ -agonistom, toda moč kliničnih preskušanj ni bila tolikšna, da bi izključila možno razliko.

Od 361 žensk, zdravljenih z atozibanom v študijah III. faze, je bilo zdravljenje ponovljeno vsaj enkrat pri 73 ženskah, vsaj dvakrat pri 8 ženskah, vsaj trikrat pa pri 2 ženskah (glejte poglavje 4.4).

Ker pri ženskah z gestacijsko starostjo manj kot 24 dopoljenih tednov varnost in učinkovitost atozibana nista bili dokazani z nadzorovanimi randomiziranimi študijami, pri tej skupini bolnic uporaba atozibana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

V študiji, kontrolirani s placebom, je bilo v skupini s placebom 5 smrtnih primerov pri plodu/dojenčku (5/295; 1,7 %), v skupini z atozibanom pa 15 (15/288; 5,2 %), od tega dva v starosti pet in osem mesecev. Enajst od 15 smrtnih primerov v skupini z atozibanom je bilo pri nosečnostih z gestacijsko starostjo od 20 do 24 tednov, čeprav je bila porazdelitev bolnic v tej podskupini neenakomerna (19 prejemnic atozibana, 4 prejemnice placeba). Pri ženskah z gestacijsko starostjo nad 24 tednov ni bilo razlik v umrljivosti (1,7 % v skupini s placebom in 1,5 % v skupini z atozibanom).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih, nenosečih preiskovankah, ki so dobile infuzijo atozibana (od 10 do 300 mikrogramov/min v 12 urah), so se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja povečevale sorazmerno z odmerkom.

Očistek, volumen porazdelitve in razpolovni čas niso odvisni od odmerka.

### Absorpcija

Pri ženskah s prezgodnjim porodom, ki so dobile infuzijo atozibana (300 mikrogramov/min od 6 do 12 ur), so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v eni uri po začetku infuzije (povprečno  $442 \pm 73$  ng/ml, razpon od 298 do 533 ng/ml).

Po koncu infundiranja je koncentracija v plazmi hitro upadla z začetnim ( $t_a$ ) in s končnim razpolovnim časom ( $t_b$ )  $0,21 \pm 0,01$  in  $1,7 \pm 0,3$  ure. Srednja vrednost očistka je bila  $41,8 \pm 8,2$  litrov/uro.

### Porazdelitev

Srednja vrednost volumna porazdelitve je bila  $18,3 \pm 6,8$  litrov.

Pri nosečnicah se od 46 do 48 % atozibana veže na beljakovine v plazmi. Ni znano, ali se prosti delež v maternalnem in fetalnem razdelku bistveno razlikuje. Atoziban se ne porazdeli v eritrocite.

Atoziban prehaja skozi placento. Po infuziji 300 mikrogramov/min zdravim nosečnicam ob roku je bilo razmerje med koncentracijo atozibana pri plodu in materi 0,12.

### Biotransformacija

V plazmi in urinu preiskovank so ugotovili dva presnovka. Razmerje med koncentracijo glavnega presnovka 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>]-oksidocin) in atozibana v plazmi je bilo po dveh urah 1,4 in na koncu infundiranja 2,8. Ni znano, ali se M1 kopiči v tkivih.

### Izločanje

Atoziban se v urinu pojavi le v majhni količini; njegova koncentracija v urinu je približno 50-krat manjša od koncentracije M1. Delež v blatu izločenega atozibana ni znan. Glavni presnovek M1 je pri *in vitro* zaviranju z oksitocinom povzročene kontrakcije maternice približno 10-krat manj učinkovit od atozibana. Presnovek M1 se izloča z materinim mlekom (glejte poglavje 4.6).

### Bolnice z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4,4).

Verjetnost, da bi atoziban pri človeku zaviral izoencime jetrnega citokroma P450, je majhna (glejte poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri dvotedenskih študijah toksičnosti (pri podganah in psih) z intravenskimi odmerki, ki so bili približno 10-krat večji od terapevtskega odmerka pri človeku, in pri trimesečnih študijah toksičnosti pri podganah in psih (do 20 mg/kg/dan s.c.) niso ugotovili sistemskih toksičnih učinkov. Največji subkutani odmerki atozibana, ki ni povzročil nobenih neželenih učinkov, je bil približno dvakrat večji od terapevtskega odmerka pri človeku.

Študije, ki bi ocenile vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja z uporabo zdravila od nidacije do pozne nosečnosti niso pokazale nobenih učinkov na matere in zarodke. Izpostavljenost podganjih plodov je bila približno 4-krat večja od izpostavljenosti človeškega ploda med intravensko infuzijo pri materi. Raziskave na živalih so pokazale zaviralni učinek na dojenje, kar je pričakovano glede na zaviranje delovanja oksitocina.

V raziskavah *in vitro* in *in vivo* atoziban ni deloval onkogeno ali mutageno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
1M klorovodikova kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Zdravilo je treba razredčiti takoj po odprtju vial.

Razredčeno raztopino za intravensko aplikacijo je treba uporabiti v 24 urah po pripravi.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 – 8°C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**



Ena viala s koncentratom za raztopino za infundiranje vsebuje 5 ml raztopine, kar ustreza 37,5 mg atozibana.

Viala iz brezbarvnega, prozornega cevkastega stekla (tip I) zaprta s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in zatesnjena z aluminijasto zaporko »flip off« vijolične barve.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Viale je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev oziroma, da vsebina ni spremenila barve.

### Priprava raztopine za intravensko infundiranje:

Za pripravo intravenske infuzije, ki sledi bolusnemu odmerku, je treba atoziban 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje razredčiti z eno od naslednjih raztopin:

- 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida,
- raztopino Ringerjevega laktata,
- 5-odstotno (w/v) raztopino glukoze.

Iz 100 ml infuzijske vrečke izvlecite 10 ml raztopine in jo zavržite. Nadomestite jo z 10 ml atozibana 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki jih dobite iz dveh 5 ml vial, tako da bo končna koncentracija 75 mg atozibana v 100 ml.

Zdravilo, pripravljeno za uporabo, je bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

Polnilna infuzija se aplicira z infundiranjem tako pripravljene raztopine s hitrostjo 24 ml/uro (tj. 18 mg/uro) v 3 urah pod ustreznim zdravniškim nadzorom na porodnem oddelku. Po 3 urah je treba hitrost infundiranja zmanjšati na 8 ml/uro.

Na enak način, kot je opisan zgoraj, pripravite novo 100 ml vrečko, da se bo infuzija lahko nadaljevala.

Če uporabite infuzijsko vrečko z drugačnim volumnom, morate potrebne količine ustrezno preračunati.

Za natančno odmerjanje je priporočljivo uporabiti pripomoček za kontrolirano infundiranje, tako da je hitrost mogoče prilagajati v kapljicah na minuto. Intravenska mikrokapalna komora lahko zagotavlja ustrezen razpon hitrosti infundiranja v priporočenih odmernih mejah za infundiranje atozibana.

Če je sočasno treba intravensko aplicirati tudi druga zdravila, je mogoče uporabiti isto intravensko kanilo ali pa intravensko aplikacijo opraviti na drugem mestu. To omogoča stalen neodvisen nadzor nad hitrostjo infundiranja.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/852/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. julij 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 28. maj 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

NIZOZEMSKA

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje  
atoziban

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala s 0,9 ml raztopine vsebuje 6,75 mg atozibana (v obliki acetata).

**3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, klorovodikova kislina 1M, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

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

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za intravensko uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne uporabljajte, če je skrčljiva ovojnina poškodovana.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9 POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/852/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

Viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml injekcija  
atoziban  
i.v.

**2. NAČIN UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

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

**6. DRUGI PODATKI**

EU/1/13/852/001

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Škatla**

### **1. IME ZDRAVILA**

Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
atoziban

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 37,5 mg atozibana (v obliki acetata).  
En mililiter raztopine vsebuje 7,5 mg atozibana

### **3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: manitol, klorovodikova kislina 1M, voda za injekcije.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje.

1 viala (7,5 mg/ml)

Po priporočenem redčenju vsebuje 0,75 mg/ml

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po razredčitvi.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne uporabljajte, če je skrčljiva ovojnina poškodovana.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9 POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Razredčeno raztopino morate porabiti v 24 urah.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/852/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml sterilni koncentrat  
atoziban  
i.v. po razredčitvi

**2. NAČIN UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. DRUGI PODATKI**

EU/1/13/852/002

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje atoziban

#### **Pred uporabo zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, z babico (pomočnico pri porodu) ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Atoziban SUN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atoziban SUN
3. Kako vam bo zdravilo Atoziban SUN dano
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atoziban SUN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Atoziban SUN in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Atoziban SUN vsebuje atoziban. Zdravilo Atoziban SUN se uporablja za preprečitev prezgodnjega poroda. Zdravilo Atoziban SUN se uporablja pri odraslih nosečnicah od 24. do 33. tedna nosečnosti.

Zdravilo Atoziban SUN ublaži maternične kontrakcije (popadke). Prav tako zmanjša njihovo pogostnost. Zdravilo zavira učinek naravnega hormona oksitocina, ki povzroča krčenje maternice (uterusa).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atoziban SUN**

##### **Ne smete prejeti zdravila Atoziban SUN**

- Če ste alergični na atoziban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste noseči manj kot 24 tednov.
- Če ste noseči več kot 33 tednov.
- Če vam je odtekla voda (predčasni razpok plodovega mehurja), noseči pa ste že 30 tednov ali dlje.
- Če ima plod (fetus) nepravilen srčni utrip.
- Če krvavite iz nožnice in zdravnik meni, da je treba porod opraviti takoj.
- Če imate hudo preeklampsijo in zdravnik meni, da je treba porod opraviti takoj. Za hudo preeklampsijo (nosečnostna toksemija) so značilni zelo visok krvni tlak, zastajanje tekočin in/ali prisotnost beljakovin v urinu.
- Če imate eklampsijo. Bolezenski znaki eklampsije so podobni kot pri hudi preeklampsiji, spremlja pa jo še pojav krčev (konvulzije). V tem primeru je treba porod opraviti takoj.
- Če je plod odmrl.
- Če imate ali bi lahko imeli okužbo maternice (uterusa).
- Če posteljica (placenta) prekriva porodni kanal.
- Če se je posteljica odluščila od stene maternice.

- Če imate vi ali plod katero koli drugo bolezensko stanje, zaradi katerega je nadaljevanje nosečnosti tvegano.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas, zdravila Atoziban SUN ne smete uporabljati. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, z babico ali farmacevtom, preden prejmete zdravilo Atoziban SUN.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Atoziban SUN, se posvetujte z zdravnikom, z babico ali farmacevtom:

- Če menite, da vam je odtekla voda (predčasni razpok plodovega mehurja).
- Če imate težave z ledvicami ali jetri.
- Če ste med 24. in 27. tednom nosečnosti.
- Če pričakujete več kot enega otroka (mnogoplodna nosečnost).
- Če se popadki začnejo znova, se lahko zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ponovi še največ trikrat.
- Če je plod premajhen za pretečeni čas nosečnosti.
- Po porodu se lahko zmanjša sposobnost maternice za skrčitev. To lahko povzroči krvavitev.
- Če ste noseči z več kot enim otrokom in/ali jemljete zdravila, ki lahko odložijo porod vašega otroka, kot so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka. To lahko poveča tveganje za pljučni edem (nabiranje tekočine v pljučih).

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas (ali ste negotovi), se posvetujte s svojim zdravnikom, z babico ali s farmacevtom preden prejmete zdravilo Atoziban SUN.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Atoziban SUN ni bilo preskušeno pri nosečnicah, starih manj kot 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Atoziban SUN**

Obvestite zdravnika, babico ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči in dojite starejšega otroka, boste morali prenehati z dojenjem, dokler dobivate zdravilo Atoziban SUN.

## **3. Kako vam bo zdravilo Atoziban SUN dano**

Zdravilo Atoziban SUN vam bo v bolnišnici dal zdravnik, medicinska sestra ali babica. Natančen odmerek zdravila bo določil zdravnik. Oseba, ki vam bo zdravilo aplicirala, bo najprej preverila, če je raztopina bistra in ne vsebuje trdnih delcev.

Zdravilo Atoziban SUN boste prejeli v veno (intravensko) v treh korakih:

- Najprej boste v veno prejeli počasno injekcijo s 6,75 mg v 0,9 ml. Injiciranje zdravila bo trajalo eno minuto.
- Nato boste prejeli kontinuirano (kapalno) infuzijo v odmerku 18 mg na uro. Infuzija bo trajala 3 ure.
- Nato boste prejeli še drugo kontinuirano (kapalno) infuzijo v odmerku 6 mg na uro. Ta infuzija bo trajala do 45 ur ali dokler kontrakcije maternice ne bodo minile.

Zdravljenje v celoti ne sme trajati dlje kot 48 ur.

Če se kontrakcije maternice zopet začnejo, se lahko zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ponovi. Zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN se lahko ponovi še največ trikrat.

Med zdravljenjem z zdravilom Atoziban SUN bodo po potrebi nadzirali kontrakcije vaše maternice in



srčno frekvenco ploda.

Priporočljivo je, da se med nosečnostjo ponovno zdravljenje ne ponovi več kot trikrat.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri materi so neželeni učinki običajno blagi. Pri plodu ali novorojenčku ni znanih neželenih učinkov.

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

##### **Zelo pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnic)**

- Siljenje na bruhanje (navzea).

##### **Pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10 bolnic)**

- Glavobol.
- Omotica.
- Navali vročine.
- Slabost (bruhanje).
- Hitro utripanje srca.
- Nizek krvni tlak. Znaki lahko vključujejo omotico ali vrtoglavico.
- Reakcija na mestu injiciranja zdravila.
- Zvišana vrednost krvnega sladkorja.

##### **Občasni (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 100 bolnic)**

- Zvišana telesna temperatura (vročina).
- Motnje spanja (nespečnost).
- Srbenje.
- Izpuščaji.

##### **Redki (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 1.000 bolnic)**

- Po porodu se lahko zmanjša sposobnost maternice za skrčitev. To lahko povzroči krvavitev.
- Alergijske reakcije.

Lahko se pojavi težko dihanje ali pljučni edem (nabiranje tekočine v pljučih), še posebej, če ste noseči z več kot enim otrokom in/ali dobivate druga zdravila, ki lahko odložijo porod vašega otroka, kot so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, z babico ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5. Shranjevanje zdravila Atoziban SUN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake Uporabno do {MM/LLLL}. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 – 8°C). Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Atoziban SUN, če opazite trdne delce ali spremembo barve.

Nobenega zdravila ne smete odvreči med odpadne vode ali gospodinjske odpadke. Vprašajte svojega farmacevta, kako odstraniti zdravila, ki jih ne potrebujete več. S temi ukrepi boste pomagali pri varovanju okolja.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Atoziban SUN**

- Učinkovina je atoziban.
- Ena viala zdravila Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje vsebuje atozibanijev acetat, ki ustreza 6,75 mg atozibana v 0,9 ml.
- Pomožne snovi so manitol, klorovodikova kislina 1M in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Atoziban SUN in vsebina pakiranja**

Zdravilo Atoziban SUN 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z 0,9 ml raztopine.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Niederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlandē/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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## NAVODILA ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:  
(glejte tudi poglavje 3)

### Navodila za uporabo

Pred uporabo zdravila Atoziban SUN morate raztopino pregledati in se prepričati, da je bistra in ne vsebuje trdnih delcev.

Zdravilo Atoziban SUN aplicirajte intravensko v treh zaporednih korakih:

- Začetna intravenska injekcija 6,75 mg v 0,9 ml. Injicirajte počasi (tj. eno minuto) v veno.
- Kontinuirana infuzija v odmerku 24 ml/uro. Infundiranje traja 3 ure.
- Kontinuirana infuzija v odmerku 8 ml/uro. Infundiranje traja do 45 ur ali dokler kontrakcije uterusa ne popustijo.

Zdravljenje v celoti ne sme trajati dlje kot 48 ur. Če se kontrakcije uterusa ponovijo, se lahko cikel zdravljenja z zdravilom Atoziban SUN ponovi. Priporočljivo je, da se med nosečnostjo ponovno zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ne ponovi več kot trikrat.

## Navodilo za uporabo

### Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje atoziban

#### **Pred uporabo zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, z babico (pomočnico pri porodu) ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Atoziban SUN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atoziban SUN
3. Kako vam bo zdravilo Atoziban SUN dano
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atoziban SUN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Atoziban SUN in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Atoziban SUN vsebuje atoziban. Zdravilo Atoziban SUN se uporablja za preprečitev prezgodnjega poroda. Zdravilo Atoziban SUN se uporablja pri odraslih nosečnicah od 24. do 33. tedna nosečnosti.

Zdravilo Atoziban SUN ublaži maternične kontrakcije (popadke). Prav tako zmanjša njihovo pogostnost. Zdravilo zavira učinek naravnega hormona oksitocina, ki povzroča krčenje maternice (uterusa).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atoziban SUN**

##### **Ne smete prejeti zdravila Atoziban SUN**

- Če ste alergični na atoziban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste noseči manj kot 24 tednov.
- Če ste noseči več kot 33 tednov.
- Če vam je odtekla voda (predčasni razpok plodovega mehurja), noseči pa ste že 30 tednov ali dlje.
- Če ima plod (fetus) nepravilen srčni utrip.
- Če krvavite iz nožnice in zdravnik meni, da je treba porod opraviti takoj.
- Če imate hudo preeklampsijo in zdravnik meni, da je treba porod opraviti takoj. Za hudo preeklampsijo (nosečnostna toksemija) so značilni zelo visok krvni tlak, zastajanje tekočin in/ali prisotnost beljakovin v urinu.
- Če imate eklampsijo. Bolezenski znaki eklampsije so podobni kot pri hudi preeklampsiji, spremlja pa jo še pojav krčev (konvulzije). V tem primeru je treba porod opraviti takoj.
- Če je plod odmrli.
- Če imate ali bi lahko imeli okužbo maternice (uterusa).
- Če posteljica (placenta) prekriva porodni kanal.
- Če se je posteljica odluščila od stene maternice.

- Če imate vi ali plod katero koli drugo bolezensko stanje, zaradi katerega je nadaljevanje nosečnosti tvegano.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas, zdravila Atoziban SUN ne smete uporabljati. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, z babico ali farmacevtom, preden prejmete zdravilo Atoziban SUN.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Atoziban SUN, se posvetujte z zdravnikom, z babico ali farmacevtom:

- Če menite, da vam je odtekla voda (predčasni razpok plodovega mehurja).
- Če imate težave z ledvicami ali jetri.
- Če ste med 24. in 27. tednom nosečnosti.
- Če pričakujete več kot enega otroka (mnogoplodna nosečnost).
- Če se popadki začnejo znova, se lahko zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ponovi še največ trikrat.
- Če je plod premajhen za pretečeni čas nosečnosti.
- Po porodu se lahko zmanjša sposobnost maternice za skrčitev. To lahko povzroči krvavitev.
- Če ste noseči z več kot enim otrokom in/ali jemljete zdravila, ki lahko odložijo porod vašega otroka, kot so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka. To lahko poveča tveganje za pljučni edem (nabiranje tekočine v pljučih).

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas (ali ste negotovi), se posvetujte s svojim zdravnikom, z babico ali s farmacevtom preden prejmete zdravilo Atoziban SUN.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Atoziban SUN ni bilo preskušeno pri nosečnicah, starih manj kot 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Atoziban SUN**

Obvestite zdravnika, babico ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči in dojite starejšega otroka, boste morali prenehati z dojenjem, dokler dobivate zdravilo Atoziban SUN.

## **3. Kako vam bo zdravilo Atoziban SUN dano**

Zdravilo Atoziban SUN vam bo v bolnišnici dal zdravnik, medicinska sestra ali babica. Natančen odmerek zdravila bo določil zdravnik. Oseba, ki vam bo zdravilo aplicirala, bo najprej preverila, če je raztopina bistra in ne vsebuje trdnih delcev.

Zdravilo Atoziban SUN boste prejeli v veno (intravensko) v treh korakih:

- Najprej boste v veno prejeli počasno injekcijo s 6,75 mg v 0,9 ml. Injiciranje zdravila bo trajalo eno minuto.
- Nato boste prejeli kontinuirano (kapalno) infuzijo v odmerku 18 mg na uro. Infuzija bo trajala 3 ure.
- Nato boste prejeli še drugo kontinuirano (kapalno) infuzijo v odmerku 6 mg na uro. Ta infuzija bo trajala do 45 ur ali dokler kontrakcije maternice ne bodo minile.

Zdravljenje v celoti ne sme trajati dlje kot 48 ur.

Če se kontrakcije maternice zopet začnejo, se lahko zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ponovi. Zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN se lahko ponovi še največ trikrat.

Med zdravljenjem z zdravilom Atoziban SUN bodo po potrebi nadzirali kontrakcije vaše maternice in

srčno frekvenco ploda.

Priporočljivo je, da se med nosečnostjo ponovno zdravljenje ne ponovi več kot trikrat.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri materi so neželeni učinki običajno blagi. Pri plodu ali novorojenčku ni znanih neželenih učinkov.

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

##### **Zelo pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnic)**

- Siljenje na bruhanje (navzea).

##### **Pogosti (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10 bolnic)**

- Glavobol.
- Omotica.
- Navali vročine.
- Slabost (bruhanje).
- Hitro utripanje srca.
- Nizek krvni tlak. Znaki lahko vključujejo omotico ali vrtoglavico.
- Reakcija na mestu injiciranja zdravila.
- Zvišana vrednost krvnega sladkorja.

##### **Občasni (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 100 bolnic)**

- Zvišana telesna temperatura (vročina).
- Motnje spanja (nespečnost).
- Srbenje.
- Izpuščaji.

##### **Redki (neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 1.000 bolnic)**

- Po porodu se lahko zmanjša sposobnost maternice za skrčitev. To lahko povzroči krvavitev.
- Alergijske reakcije.

Lahko se pojavi težko dihanje ali pljučni edem (nabiranje tekočine v pljučih), še posebej, če ste noseči z več kot enim otrokom in/ali dobivate druga zdravila, ki lahko odložijo porod vašega otroka, kot so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, z babico ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5. Shranjevanje zdravila Atoziban SUN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake Uporabno do {MM/LLLL}. Rok uporabnosti zdravila se iztečena zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 – 8°C). Razredčeno raztopino za intravensko uporabo morate porabiti v 24 urah po pripravi.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Atoziban SUN, če opazite trdne delce ali spremembo barve.

Nobenega zdravila ne smete odvreči med odpadne vode ali gospodinjske odpadke. Vprašajte svojega farmacevta, kako odstraniti zdravila, ki jih ne potrebujete več. S temi ukrepi boste pomagali pri varovanju okolja.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Atoziban SUN**

- Učinkovina je atoziban.
- Ena viala zdravila Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za injiciranje vsebuje atozibanijev acetat, ki ustreza 37,5 mg atozibana v 5 ml.
- Pomožne snovi so manitol, klorovodikova kislina 1M in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Atoziban SUN in vsebina pakiranja**

Zdravilo Atoziban SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z 5 ml raztopine.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Āesti/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/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

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

+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen



Deutschland  
tel. +49 214 403 990

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona  
España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## NAVODILA ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:  
(glejte tudi poglavje 3)

### Navodila za uporabo

Pred uporabo zdravila Atoziban SUN morate raztopino pregledati in se prepričati, da je bistra in ne vsebuje trdnih delcev.

Zdravilo Atoziban SUN aplicirajte intravensko v treh zaporednih korakih:

- Začetna intravenska injekcija 6,75 mg v 0,9 ml. Injicirajte počasi (tj. eno minuto) v veno.
- Kontinuirana infuzija v odmerku 24 ml/uro. Infundiranje traja 3 ure.
- Kontinuirana infuzija v odmerku 8 ml/uro. Infundiranje traja do 45 ur ali dokler kontrakcije uterusa ne popustijo.

Zdravljenje v celoti ne sme trajati dlje kot 48 ur. Če se kontrakcije uterusa ponovijo, se lahko cikel zdravljenja z zdravilom Atoziban SUN ponovi. Priporočljivo je, da se med nosečnostjo ponovno zdravljenje z zdravilom Atoziban SUN ne ponovi več kot trikrat.

### Priprava raztopine za intravensko infundiranje

Raztopino zdravila za intravensko infuzijo se pripravi tako, da se zdravilo Atobisan SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje razredči v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje, raztopini Ringerjevega laktata ali 5 % (w/v) raztopini glukoze. Iz 100 ml infuzijske vrečke odstranite 10 ml raztopine in jo nadomestite z 10 ml zdravila Atobisan SUN 37,5 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje iz dveh 5 ml vial, da dobite koncentracijo 75 mg atozibana na 100 ml. Če uporabite infuzijsko vrečko z drugačnim volumnom, morate potrebne količine ustrezno preračunati.

Zdravila Atoziban SUN ne smete mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki.