

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 0,9 ml soluție conține 6,75 mg atosiban (sub formă de acetat de atosiban).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră, fără particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atosiban este indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte cu:

- contracții uterine regulate, cu durata de cel puțin 30 secunde, cu o frecvență de ≥ 4 în 30 minute
- dilatație cervicală de 1 până la 3 cm (0-3 cm la nulipare) și ștergere a colului uterin de $\geq 50\%$
- vârsta sarcinii cuprinsă între 24 și 33 de săptămâni complete
- frecvență normală a bătăilor cardiace fetale

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Terapia cu atosiban trebuie inițiată și continuată de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a nașterii premature.

Atosiban se administrează intravenos în trei etape: o doză inițială (6,75 mg) în bolus utilizând atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă, urmată imediat de perfuzie continuă cu doze mari (perfuzie de încărcare cu viteza de 300 micrograme/minut) de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu durata de trei ore, apoi perfuzie cu doze mai mici de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (perfuzii ulterioare cu viteza de 100 micrograme/minut) timp de până la 45 ore. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore. Doza totală de atosiban administrată în decursul unui ciclu terapeutic complet nu trebuie să depășească 330,75 mg atosiban.

Terapia intravenoasă prin injectarea inițială în bolus trebuie începută cât mai curând posibil după diagnosticul de naștere prematură. Imediat după terminarea injectării în bolus, se continuă cu administrarea în perfuzie (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă). În cazul în care contracțiile uterine persistă în timpul tratamentului cu atosiban, trebuie avută în vedere o terapie alternativă.

Tabelul de mai jos prezintă schema terapeutică completă pentru injectarea în bolus urmată de perfuzie:

Etapa	Schema terapeutică	Viteza de injectare/perfuzare	Doza de atosiban
1	0.9 ml intravenos în bolus injecție administrată într-un minut	Nu este cazul	6,75 mg
2	încărcare intravenoasă 3 ore perfuzie	24 ml/oră (300 µg/min.)	54 mg
3	Ulterior, până la 45 ore perfuzie intravenoasă perfuzie intravenoasă	8 ml/oră (100 µg/min.)	Până la 270 mg

Repetarea tratamentului:

În caz de repetare a tratamentului cu atosiban, se începe, de asemenea, cu injectarea în bolus de atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă, urmată de perfuzarea de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la paciente cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la paciențele cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atosiban la adolescentele gravide cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Pentru instrucțiuni privind pregătirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Atosiban nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- vârstă gestațională mai mică de 24 sau mai mare de 33 de săptămâni complete
- ruptură prematură de membrane la > 30 săptămâni de gestație
- frecvență anormală a bătailor cardiace fetale
- hemoragie uterină ante-partum, care impune naștere imediată
- eclampsie sau preeclampsie severă, care impune naștere imediată
- moarte fetală intrauterină
- suspiciune de infecție intrauterină
- *placenta praevia*
- *abruptio placenta*
- orice altă afecțiune a mamei sau fătului, în condițiile în care menținerea sarcinii prezintă risc crescut
- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale privind utilizarea

Când atosiban se utilizează la paciențele la care ruptura prematură de membrane nu poate fi exclusă, trebuie evaluat raportul dintre beneficiul întârzierii nașterii și riscul potențial de infecție corioamniotică.

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Există experiență clinică limitată privind utilizarea atosiban la pacienții cu sarcini multiple sau cu vârstă gestațională cuprinsă între 24 și 27 de săptămâni, din cauza numărului mic de pacienți tratați. De aceea, beneficiul atosiban este incert la aceste subgrupuri de pacienți.

Este posibilă repetarea tratamentului cu atosiban, dar experiența clinică disponibilă privind repetarea de mai multe ori a terapiei este limitată, mergând până la cel mult 3 repetări (vezi pct. 4.2). În caz de întârziere a creșterii intrauterine, decizia de continuare sau reinițiere a tratamentului cu atosiban depinde de evaluarea maturității fetale.

În timpul administrării atosiban și în cazul contracțiilor uterine persistente trebuie avute în vedere monitorizarea contracțiilor uterine și a frecvenței bătăilor cardiace fetale. Ca antagonist al oxitocinei, teoretic, atosiban poate favoriza relaxarea uterină și sângerarea postpartum, de aceea sângerarea după naștere trebuie monitorizată. Cu toate acestea, în timpul studiilor clinice nu au fost observate postpartum contracții uterine inadecvate.

Se cunoaște că sarcina multiplă și medicamentele cu acțiune tocolitică, cum sunt blocantele canalelor de calciu și betamimeticele, sunt asociate unui risc crescut de apariție a edemului pulmonar. De aceea, atosiban trebuie utilizat cu precauție în caz de gestație multiplă și/sau administrare concomitentă a altor medicamente cu acțiune tocolitică (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este puțin posibil ca atosiban să fie implicat în interacțiunile medicamentoase mediate prin intermediul citocromului P450, deoarece investigațiile *in vitro* au arătat faptul că atosiban nu este substrat pentru sistemul enzimatic al citocromului P450 și nu inhibă enzimele citocromului P450 care metabolizează medicamentele.

Studiile de interacțiune au fost efectuate cu labetalol și betametazonă, la voluntari sănătoși. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între atosiban și betametazonă sau labetalol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Atosiban trebuie utilizat numai când nașterea prematură a fost diagnosticată la o vârstă gestațională cuprinsă între 24 și 33 săptămâni complete.

Alăptarea

Dacă pacienta deja alăptează în timpul sarcinii un alt copil născut anterior, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu atosiban, deoarece eliberarea de oxitocină în timpul alăptării poate crește contractilitatea uterină și poate contracara efectul tratamentului tocolitic.

În studiile clinice efectuate cu atosiban nu au fost observate efecte asupra alăptării. S-a dovedit faptul că mici cantități de atosiban trec din plasmă în laptele femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Studiile de embriotoxicitate nu au evidențiat efecte toxice ale atosibanului. Nu au fost efectuate studii privind afectarea fertilității și etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul utilizării atosiban în studiile clinice, au fost descrise posibile reacții adverse la mame. În total, 48% dintre pacientele tratate cu atosiban au prezentat reacții adverse pe parcursul studiilor clinice. Reacțiile adverse observate au fost, în general, ușoare. Reacția adversă raportată cel mai frecvent la mamă a fost greața (14%).

În cazul nou-născuților, studiile clinice nu au evidențiat reacții adverse specifice la atosiban. Reacțiile adverse la sugar s-au încadrat în intervalul variațiilor normale și au fost comparabile în ceea ce privește incidența, atât cu grupul la care s-a administrat placebo, cât și cu grupul tratat cu beta-mimetice.

Lista tabeleră a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este descrisă folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Terminologia MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție alergică
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperglicemie		
Tulburări psihice			Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări cardiace		Tahicardie		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, bufeuri		
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit, erupții cutanate tranzitorii	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Hemoragii uterine, atonie uterină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul injectării	Febră	

Experiența ulterioară punerii pe piață

Au fost raportate în perioada după punerea pe piață evenimente respiratorii cum sunt dispneea și edemul pulmonar, asociate în special cu administrarea concomitentă a altor medicamente cu acțiune tocolitică, cum sunt antagoniștii de calciu și betamimeticele, și/sau la femei cu sarcină multiplă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu atosiban, care au apărut fără semne sau simptome specifice. Nu se cunoaște un tratament specific al supradozajului cu atosiban.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ginecologice, codul ATC: G02CX01

Atosiban SUN conține atosiban (INN), o peptidă de sinteză ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxitocină), care este un antagonist competitiv al oxitocinei umane la nivelul receptorilor. La șobolani și cobai, atosiban a dovedit că se leagă de receptorii de oxitocină, scade frecvența contracțiilor și tonusului musculaturii uterine, determinând supresia contracțiilor uterine. Atosiban se leagă, de asemenea, de receptorii de vasopresină, inhibând astfel efectul vasopresinei. La animale, atosiban nu are efecte cardiovasculare.

La femei cu travaliu prematur, administrarea de atosiban, la dozele recomandate, antagonizează contracțiile uterine și induce relaxarea uterină. Efectul de relaxare uterină al atosibanului apare rapid după administrare, contracțiile uterine fiind semnificativ reduse în decurs de 10 minute cu atingerea relaxării uterine stabile (≤ 4 contracții/oră), care durează 12 ore.

Studiile clinice de fază III (studii CAP-001) cuprind date de la 742 femei care au fost diagnosticate cu travaliu prematur în săptămânile 22-33 de gestație și care au fost randomizate să fie tratate fie cu atosiban (conform indicațiilor terapeutice), fie cu un β -agonist (cu ajustarea treptată a dozei).

Criteriul final principal: parametrul principal de eficacitate a fost proporția femeilor care nu au născut și nu au necesitat tratament tocolitic alternativ în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului. Datele arată că 59,6% (n=201) dintre femeile tratate cu atosiban și, respectiv 47,7% (n=163) dintre femeile tratate cu β -agonist (p=0,0004), nu au născut și nu au necesitat terapie tocolitică alternativă în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului. Majoritatea eșecurilor tratamentului în CAP-001 a fost determinată de tolerabilitatea scăzută. Eșecul tratamentului determinat de eficacitatea redusă s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ mai mare (p=0,0003) în cazul femeilor tratate cu atosiban (n=48, 14,2%), comparativ cu cele tratate cu β -agonist (n=20, 5,8%).

În studiile CAP-001 probabilitatea menținerii sarcinii, fără necesitatea administrării altor tocolitice în decurs de 7 zile după inițierea tratamentului, a fost similară pentru femeile cu vârsta gestațională de 24-28 de săptămâni tratate cu atosiban și beta-mimetice. Totuși, aceste observații au fost făcute pe un lot foarte mic de paciente (n=129).

Criteriul final secundar: parametrii secundari de eficacitate au inclus proporția femeilor care au menținut sarcina în decurs de 48 de ore de la inițierea tratamentului. Nu au fost diferențe între grupurile tratate cu atosiban și beta-mimetic, în legătură cu acest parametru.

Vârsta gestațională medie (DS) la naștere a fost aceeași în ambele grupuri: 35,6 (3,9) și 35,3 (4,2) săptămâni pentru grupul de tratament cu atosiban, respectiv pentru grupul de tratament cu β -agonist (p=0,37). Necesitatea internării într-o unitate de îngrijire neo-natală intensivă (UINI) a fost similară pentru ambele grupuri de tratament (aproximativ 30%), la fel și durata internării și terapia ventilatorie.

Valoarea medie (DS) a greutateii la naștere a fost de 2491 (813) grame în grupul tratat cu atosiban și 2461 (831) grame în grupul tratat cu beta-agonist ($p=0,58$).

Aparent, efectul asupra fătului și mamei nu diferă între grupurile tratate cu atosiban și β -agonist, dar studiile clinice nu au fost suficiente de concludente pentru a exclude o eventuală diferență.

Dintre cele 361 de femei tratate cu atosiban în studiile de fază III, la 73 s-a administrat cel puțin încă un tratament, la 8 s-au administrat cel puțin încă 2 tratamente și la 2 s-au administrat încă 3 tratamente (vezi pct. 4.4).

Deoarece siguranța și eficacitatea terapiei cu atosiban la femeile cu vârsta gestațională mai mică de 24 de săptămâni complete nu au fost investigate în studii controlate, randomizate, tratamentul cu atosiban nu este recomandat la acest grup de paciente (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu placebo-controlat, mortalitatea fetală/la sugar a fost de 5/295 (1,7%) în grupul cărui i s-a administrat placebo și de 15/288 (5,2%) în grupul tratat cu atosiban, din care două cazuri au apărut la vârsta de cinci și respectiv, opt luni. Unsprezece din 15 decese din grupul tratat cu atosiban au apărut la vârste gestaționale de 20 până la 24 săptămâni, deși în acest subgrup distribuția pacienților a fost inegală (19 femei tratate cu atosiban, 4 la care s-a administrat placebo). Pentru femeile cu vârsta gestațională peste 24 de săptămâni, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește frecvența mortalității (1,7% în grupul în care s-a administrat placebo și 1,5% în grupul tratat cu atosiban).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La voluntarele care nu erau gravide, cărora li s-a administrat atosiban în perfuzie (10 până la 300 micrograme/min în decurs de peste 12 ore), concentrația plasmatică la starea de echilibru a crescut proporțional cu doza.

Clearance-ul, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică au fost independente de doză.

Absorbție

La femeile aflate în travaliul prematur cărora li s-a administrat atosiban în perfuzie (300 micrograme/min timp de 6 până la 12 ore), concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă în decurs de o oră de la începerea perfuziei (medie 442 ± 73 ng/ml, interval 298 la 533 ng/ml).

După terminarea perfuziei, concentrația plasmatică scade rapid cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial (t_a) și terminal (t_b) de $0,21 \pm 0,01$, respectiv de $1,7 \pm 0,3$ ore. Valoarea medie a clearance-ului a fost de $41,8 \pm 8,2$ litri/oră.

Distribuție

Valoarea medie a volumului aparent de distribuție a fost de $18,3 \pm 6,8$ litri.

La femeile gravide, legarea de proteinele plasmatice a atosibanului se face în proporție de 46 până la 48%. Nu este cunoscut dacă fracțiunea liberă din compartimentele materne și fetale diferă substanțial. Atosiban nu modifică parametrii eritrocitari.

Atosiban traversează bariera feto-placentară. După perfuzia cu 300 micrograme/minut la gravidele sănătoase, la termen, raportul concentrației atosibanului făt/mamă a fost de 0,12.

Metabolizare

La om, au fost identificați doi metaboliți în plasmă și urină. Raportul dintre concentrațiile plasmatice ale metabolitului principal M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxitocină) și ale

atosibanului a fost de 1,4 și de 2,8 în a doua oră, respectiv la sfârșitul perfuziei. Nu se cunoaște dacă M1 se acumulează în țesuturi.

Eliminare

Atosiban a fost identificat numai în cantități mici în urină, concentrația lui urinară fiind de aproximativ 50 de ori mai mică decât a M1. Nu se cunoaște proporția de atosiban care se elimină prin materiile fecale. Principalul metabolit M1 este de aproximativ 10 ori mai puțin potent decât atosiban, în ceea ce privește inhibarea contracțiilor uterine induse de oxitocină *in vitro*. Metabolitul M1 este excretat în lapte (vezi pct. 4.6).

Paciente cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la paciente cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la paciențele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La om, este puțin probabil ca atosiban să inhibe izoenzimele citocromului P450 hepatic (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate efecte toxice sistemice în timpul studiilor de toxicitate după administrarea intravenoasă, cu durata de două săptămâni (la șobolani și câini), cu doze de 10 ori mai mari decât doza terapeutică recomandată la om și în cursul studiilor de toxicitate cu durata de trei luni, efectuate la șobolani și câini (la doze de până la 20 mg/kg și zi, administrare s.c.). Dozele cele mai mari de atosiban administrate subcutanat care nu au produs reacții adverse au fost de aproximativ două ori mai mari decât dozele terapeutice la om.

Nu au fost efectuate studii privind afectarea fertilității și etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, cu administrare de la implantare până la stadiile finale ale sarcinii, nu au arătat efecte asupra mamei și fătului. În timpul perfuziei intravenoase administrate mamei, expunerea fetoșilor de șobolan a fost de aproximativ patru ori mai mare decât cea observată la feți umani. Studiile la animale au arătat inhibarea lactației, efect așteptat ca urmare a inhibării acțiunii oxitocinei.

În testele *in vitro* și *in vivo*, atosiban nu a demonstrat oncogenitate și mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid clorhidric 1M
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon cu soluție injectabilă conține 0,9 ml soluție, corespunzând la 6,75 mg atosiban. Flacon din sticlă incoloră de tip I cu dop din cauciuc bromobutitic de culoare gri și sigilat cu un sigiliu detașabil din aluminiu de culoare violet.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, flaconul trebuie inspectat vizual pentru a observa prezența particulelor și a modificărilor de culoare.

Pregătirea injecției intravenoase inițiale:

Se extrage în seringă 0,9 ml din flaconul cu 0,9 ml soluție, care conține de atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă și se administrează lent ca bolus intravenos în decurs de un minut, sub supraveghere medicală adecvată, într-o unitate de obstetrică. Soluția injectabilă de atosiban 6,75 mg/0,9 ml trebuie utilizată imediat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/852/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente, <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 5 ml soluție conține 37,5 mg atosiban (sub formă de acetat de atosiban).

Un ml soluție conține 7,5 mg atosiban.

După diluare, concentrația de atosiban este de 0,75 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră, fără particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atosiban este indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte cu:

- contracții uterine regulate, cu durata de cel puțin 30 secunde, cu o frecvență de ≥ 4 în 30 minute
- dilatație cervicală de 1 până la 3 cm (0-3 cm la nulipare) și ștergere a colului uterin de $\geq 50\%$
- vârsta sarcinii cuprinsă între 24 și 33 de săptămâni complete
- frecvență normală a bătailor cardiace fetale

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Terapia cu atosiban trebuie inițiată și continuată de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a nașterii premature.

Atosiban se administrează intravenos în trei etape: o doză inițială (6,75 mg) în bolus utilizând atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă, urmată imediat de perfuzie continuă cu doze mari (perfuzie de încărcare cu viteza de 300 micrograme/minut) de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu durata de trei ore, apoi perfuzie cu doze mai mici de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (perfuzii ulterioare cu viteza de 100 micrograme/minut) timp de până la 45 ore. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore. Doza totală de atosiban administrată în decursul unui ciclu terapeutic complet nu trebuie să depășească 330,75 mg atosiban.

Terapia intravenoasă prin injectarea inițială în bolus a atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă) trebuie începută cât mai curând posibil după diagnosticul de naștere prematură. Imediat după terminarea injectării în bolus, se continuă cu administrarea în perfuzie. În cazul în care contracțiile uterine persistă în timpul tratamentului cu atosiban, trebuie avută în vedere o terapie alternativă.

Tabelul de mai jos prezintă schema terapeutică completă pentru injectarea în bolus urmată de perfuzie:

Etapa	Schema terapeutică	Viteza de injectare/perfuzare	Doza de atosiban
1	0.9 ml intravenos în bolus injecție administrată într-un minut	Nu este cazul	6,75 mg
2	încărcare intravenoasă 3 ore perfuzie	24 ml/oră (300 µg/min.)	54 mg
3	Ulterior, până la 45 ore perfuzie intravenoasă perfuzie intravenoasă	8 ml/oră (100 µg/min.)	Până la 270 mg

Repetarea tratamentului:

În caz de repetare a tratamentului cu atosiban, se începe, de asemenea, cu injectarea în bolus de atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă, urmată de perfuzarea de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la paciente cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la pacientele cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atosiban la adolescentele gravide cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Pentru instrucțiuni privind pregătirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Atosiban nu trebuie utilizat în următoarele cazuri:

- vârstă gestațională mai mică de 24 sau mai mare de 33 de săptămâni complete
- ruptură prematură de membrane la > 30 săptămâni de gestație
- frecvență anormală a bătăilor cardiace fetale
- hemoragie uterină ante-partum, care impune naștere imediată
- eclampsie sau preeclampsie severă, care impune naștere imediată
- moarte fetală intrauterină
- suspiciune de infecție intrauterină
- *placenta praevia*
- *abruptio placenta*
- orice altă afecțiune a mamei sau fătului, în condițiile în care menținerea sarcinii prezintă risc crescut
- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale privind utilizarea

Când atosiban se utilizează la paciențele la care ruptura prematură de membrane nu poate fi exclusă, trebuie evaluat raportul dintre beneficiul întârzierii nașterii și riscul potențial de infecție corioamniotică.

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la paciențe cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la paciențele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Există experiență clinică limitată privind utilizarea atosiban la paciențele cu sarcini multiple sau cu vârstă gestațională cuprinsă între 24 și 27 de săptămâni, din cauza numărului mic de paciențe tratate. De aceea, beneficiul atosiban este incert la aceste subgrupuri de paciențe.

Este posibilă repetarea tratamentului cu atosiban, dar experiența clinică disponibilă privind repetarea de mai multe ori a terapiei este limitată, mergând până la cel mult 3 repetări (vezi pct. 4.2). În caz de întârziere a creșterii intrauterine, decizia de continuare sau reinițiere a tratamentului cu atosiban depinde de evaluarea maturității fetale.

În timpul administrării atosiban și în cazul contracțiilor uterine persistente trebuie avute în vedere monitorizarea contracțiilor uterine și a frecvenței bătăilor cardiace fetale.

Ca antagonist al oxitocinei, teoretic, atosiban poate favoriza relaxarea uterină și sângerarea postpartum, de aceea sângerarea după naștere trebuie monitorizată. Cu toate acestea, în timpul studiilor clinice nu au fost observate postpartum contracții uterine inadecvate.

Se cunoaște că sarcina multiplă și medicamentele cu acțiune tocolitică, cum sunt blocantele canalelor de calciu și betamimeticele, sunt asociate unui risc crescut de apariție a edemului pulmonar. De aceea, atosiban trebuie utilizat cu precauție în caz de sarcină multiplă și/sau administrare concomitentă a altor medicamente cu acțiune tocolitică (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este puțin posibil ca atosiban să fie implicat în interacțiunile medicamentoase mediate prin intermediul citocromului P450, deoarece investigațiile *in vitro* au arătat faptul că atosiban nu este substrat pentru sistemul enzimatic al citocromului P450 și nu inhibă enzimele citocromului P450 care metabolizează medicamentele.

Studiile de interacțiune au fost efectuate cu labetalol și betametazonă, la voluntare sănătoase. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între atosiban și betametazonă sau labetalol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Atosiban trebuie utilizat numai când nașterea prematură a fost diagnosticată la o vârstă gestațională cuprinsă între 24 și 33 săptămâni complete.

Alăptarea

Dacă pacienta deja alăptează în timpul sarcinii un alt copil născut anterior, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu atosiban, deoarece eliberarea de oxitocină în timpul alăptării poate crește contractilitatea uterină și poate contracara efectul tratamentului tocolitic.

În studiile clinice efectuate cu atosiban nu au fost observate efecte asupra alăptării. S-a dovedit faptul că mici cantități de atosiban trec din plasmă în laptele femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Studiile de embriotoxicitate nu au evidențiat efecte toxice ale atosibanului. Nu au fost efectuate studii privind afectarea fertilității și etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul utilizării atosiban în studiile clinice, au fost descrise posibile reacții adverse la mame. În total, 48% dintre pacientele tratate cu atosiban au prezentat reacții adverse pe parcursul studiilor clinice. Reacțiile adverse observate au fost, în general, ușoare. Reacția adversă raportată cel mai frecvent la mamă a fost greața (14%).

În cazul nou-născuților, studiile clinice nu au evidențiat reacții adverse specifice la atosiban. Reacțiile adverse la sugar s-au încadrat în intervalul variațiilor normale și au fost comparabile în ceea ce privește incidența, atât cu grupul tratat cu placebo, cât și cu grupul la care s-a administrat beta-mimetice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este descrisă folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Terminologia MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție alergică
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperglicemie		
Tulburări psihice			Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări cardiace		Tahicardie		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, bufeuri		
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit, erupții cutanate tranzitorii	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Hemoragii uterine, atonie uterină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul injectării	Febră	

Experiența ulterioară punerii pe piață

Au fost raportate în perioada după punerea pe piață evenimente respiratorii cum sunt dispneea și edemul pulmonar, asociate în special cu administrarea concomitentă a altor medicamente cu acțiune

tocolitică, cum sunt antagoniștii de calciu și betamimeticele, și/sau la femei cu sarcină multiplă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu atosiban, care au apărut fără semne sau simptome specifice. Nu se cunoaște un tratament specific al supradozajului cu atosiban.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ginecologice, codul ATC: G02CX01

Atosiban SUN conține atosiban (INN), o peptidă de sinteză ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oxitocină), care este un antagonist competitiv al oxitocinei umane la nivelul receptorilor. La șobolani și cobai, atosiban a dovedit că se leagă de receptorii de oxitocină, scade frecvența contracțiilor și tonusului musculaturii uterine, determinând supresia contracțiilor uterine. Atosiban se leagă, de asemenea, de receptorii de vasopresină, inhibând astfel efectul vasopresinei. La animale, atosiban nu are efecte cardiovasculare.

La femei cu travaliu prematur, administrarea de atosiban, la dozele recomandate, antagonizează contracțiile uterine și induce relaxarea uterină. Efectul de relaxare uterină al atosibanului apare rapid după administrare, contracțiile uterine fiind semnificativ reduse în decurs de 10 minute cu atingerea relaxării uterine stabile (≤ 4 contracții/oră), care durează 12 ore.

Studiile clinice de fază III (studii CAP-001) cuprind date de la 742 femei care au fost diagnosticate cu travaliu prematur în săptămânile 22-33 de gestație și care au fost randomizate să fie tratate fie cu atosiban (conform indicațiilor terapeutice), fie cu un β -agonist (cu ajustarea treptată a dozei).

Criteriul final principal: parametrul principal de eficacitate a fost proporția femeilor care nu au născut și nu au necesitat tratament tocolitic alternativ în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului. Datele arată că 59,6% (n=201) dintre femeile tratate cu atosiban și, respectiv 47,7% (n=163) dintre femeile tratate cu β -agonist (p=0,0004), nu au născut și nu au necesitat terapie tocolitică alternativă în decurs de 7 zile de la inițierea tratamentului. Majoritatea eșecurilor tratamentului în CAP-001 a fost determinată de tolerabilitatea scăzută. Eșecul tratamentului determinat de eficacitatea redusă s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ mai mare (p=0,0003) în cazul femeilor tratate cu atosiban (n=48, 14,2%), comparativ cu cele tratate cu β -agonist (n=20, 5,8%).

În studiile CAP-001 probabilitatea menținerii sarcinii, fără necesitatea administrării altor tocolitice în decurs de 7 zile după inițierea tratamentului, a fost similară pentru femeile cu vârsta gestațională de 24-28 de săptămâni tratate cu atosiban și beta-mimetice. Totuși, aceste observații au fost făcute pe un lot foarte mic de paciente (n=129).

Criteriul final secundar: parametrii secundari de eficacitate au inclus proporția femeilor care au menținut sarcina în decurs de 48 de ore de la inițierea tratamentului. Nu au fost diferențe între grupurile tratate cu atosiban și beta-mimetic, în legătură cu acest parametru.

Vârsta gestațională medie (DS) la naștere a fost aceeași în ambele grupuri: 35,6 (3,9) și 35,3 (4,2) săptămâni pentru grupul de tratament cu atosiban, respectiv pentru grupul de tratament cu β -agonist ($p=0,37$). Necesitatea internării într-o unitate de îngrijire neo-natală intensivă (UINI) a fost similară pentru ambele grupuri de tratament (aproximativ 30%), la fel și durata internării și terapia ventilatorie. Valoarea medie (DS) a greutății la naștere a fost de 2491 (813) grame în grupul tratat cu atosiban și 2461 (831) grame în grupul tratat cu beta-agonist ($p=0,58$).

Aparent, efectul asupra fătului și mamei nu diferă între grupurile tratate cu atosiban și β -agonist, dar studiile clinice nu au fost suficient de concludente pentru a exclude o eventuală diferență.

Dintre cele 361 de femei tratate cu atosiban în studiile de fază III, la 73 s-a administrat cel puțin încă un tratament, la 8 s-au administrat cel puțin încă 2 tratamente și la 2 s-au administrat încă 3 tratamente (vezi pct. 4.4).

Deoarece siguranța și eficacitatea terapiei cu atosiban la femeile cu vârsta gestațională mai mică de 24 de săptămâni complete nu au fost investigate în studii controlate, randomizate, tratamentul cu atosiban nu este recomandat la acest grup de paciente (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu placebo-controlat, mortalitatea fetală/la sugar a fost de 5/295 (1,7%) în grupul căruia i s-a administrat placebo și de 15/288 (5,2%) în grupul tratat cu atosiban, din care două cazuri au apărut la vârsta de cinci și respectiv, opt luni. Unsprezece din 15 decese din grupul tratat cu atosiban au apărut la vârste gestaționale de 20 până la 24 săptămâni, deși în acest subgrup distribuția pacienților a fost inegală (19 femei tratate cu atosiban, 4 la care s-a administrat placebo). Pentru femeile cu vârsta gestațională peste 24 de săptămâni, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește frecvența mortalității (1,7% în grupul în care s-a administrat placebo și 1,5% în grupul tratat cu atosiban).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La voluntarele care nu erau gravide, cărora li s-a administrat atosiban în perfuzie (10 până la 300 micrograme/min în decurs de peste 12 ore), concentrația plasmatică la starea de echilibru a crescut proporțional cu doza.

Clearance-ul, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică au fost independente de doză.

Absorbție

La femeile aflate în travaliul prematur cărora li s-a administrat atosiban în perfuzie (300 micrograme/min timp de 6 până la 12 ore), concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă în decurs de o oră de la începerea perfuziei (medie 442 ± 73 ng/ml, interval 298 la 533 ng/ml).

După terminarea perfuziei, concentrația plasmatică scade rapid cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial (t_{α}) și terminal (t_{β}) de $0,21 \pm 0,01$, respectiv de $1,7 \pm 0,3$ ore. Valoarea medie a clearance-ului a fost de $41,8 \pm 8,2$ litri/oră.

Distribuție

Valoarea medie a volumului aparent de distribuție a fost de $18,3 \pm 6,8$ litri.

La femeile gravide, legarea de proteinele plasmatice a atosibanului se face în proporție de 46 până la 48%. Nu este cunoscut dacă fracțiunea liberă din compartimentele materne și fetale diferă substanțial. Atosiban nu modifică parametrii eritrocitari.

Atosiban traversează bariera feto-placentară. După perfuzia cu 300 micrograme/minut la gravidele sănătoase, la termen, raportul concentrației atosibanului făt/mamă a fost de 0,12.

Metabolizare

La om, au fost identificați doi metaboliți în plasmă și urină. Raportul dintre concentrațiile plasmatice ale metabolitului principal M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-29)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxitocină) și ale atosibanului a fost de 1,4 și de 2,8 în a doua oră, respectiv la sfârșitul perfuziei. Nu se cunoaște dacă M1 se acumulează în țesuturi.

Eliminare

Atosiban a fost identificat numai în cantități mici în urină, concentrația lui urinară fiind de aproximativ 50 de ori mai mică decât a M1. Nu se cunoaște proporția de atosiban care se elimină prin materiile fecale. Principalul metabolit M1 este de aproximativ 10 ori mai puțin potent decât atosiban, în ceea ce privește inhibarea contracțiilor uterine induse de oxitocină *in vitro*. Metabolitul M1 este excretat în lapte (vezi pct. 4.6).

Paciente cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind tratamentul cu atosiban la paciente cu insuficiență hepatică sau renală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să necesite o ajustare a dozelor, de vreme ce numai o cantitate mică din atosiban se excretă prin urină. Atosiban trebuie utilizat cu precauție la paciențele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La om, este puțin probabil ca atosiban să inhibe izoenzimele citocromului P450 hepatic (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate efecte toxice sistemice în timpul studiilor de toxicitate după administrarea intravenoasă, cu durata de două săptămâni (la șobolani și câini), cu doze de 10 ori mai mari decât doza terapeutică recomandată la om și în cursul studiilor de toxicitate cu durata de trei luni, efectuate la șobolani și câini (la doze de până la 20 mg/kg și zi, administrare s.c.). Dozele cele mai mari de atosiban administrate subcutanat care nu au produs reacții adverse au fost de aproximativ două ori mai mari decât dozele terapeutice la om.

Nu au fost efectuate studii privind afectarea fertilității și etapelor inițiale ale dezvoltării embrionare. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, cu administrare de la implantare până la stadiile finale ale sarcinii, nu au arătat efecte asupra mamei și fătului. În timpul perfuziei intravenoase administrate mamei, expunerea fetoșilor de șobolan a fost de aproximativ patru ori mai mare decât cea observată la feții umani. Studiile la animale au arătat inhibarea lactației, efect așteptat ca urmare a inhibării acțiunii oxitocinei.

În testele *in vitro* și *in vivo*, atosiban nu a demonstrat oncogenitate și mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid clorhidric 1M
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie asociat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După deschiderea flaconului, diluarea trebuie efectuată imediat.

Soluția diluată pentru administrare intravenoasă trebuie utilizată în decurs de 24 ore după pregătire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon cu concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 5 ml soluție corespunzând la 37,5 mg atosiban.

Flacon din sticlă incoloră (de tip I) cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri și sigilat cu un sigiliu din aluminiu flip top de culoare violet.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, flaconul trebuie inspectat vizual pentru a observa prezența particulelor și a modificărilor de culoare.

Pregătirea soluției pentru perfuzie intravenoasă:

Pentru perfuzia intravenoasă, care urmează dozei administrate în bolus, atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, trebuie diluat într-una dintre următoarele soluții:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție Ringer lactat
- soluție de glucoză 5% m/v

Se extrag 10 ml soluție dintr-o pungă cu soluție perfuzabilă de 100 ml și se aruncă. Se înlocuiesc cei 10 ml soluție perfuzabilă cu 10 ml atosiban 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă din două flacoane a câte 5 ml, pentru a obține o concentrație de 75 mg atosiban în 100 ml.

Soluția reconstituită este limpede, incoloră și fără particule.

Perfuzia de încărcare se efectuează cu o viteză de perfuzare de 24 ml/oră (adică 18 mg/oră), din soluția pregătită conform recomandărilor de mai sus, timp de 3 ore sub supraveghere medicală adecvată într-o unitate de obstetrică. După trei ore viteza perfuzării se reduce la 8 ml/oră.

Pentru continuarea perfuziei se pregătește o nouă pungă cu soluție perfuzabilă de 100 ml prin procedura descrisă mai sus.

Dacă se utilizează o pungă cu soluție perfuzabilă cu un alt volum, pentru prepararea perfuziei trebuie făcut un calcul proporțional.

Pentru a obține doza corectă, se recomandă utilizarea unui dispozitiv pentru perfuzare controlată în vederea ajustării debitului perfuziei în picături/minut. O cameră intravenoasă de administrare a

micropicăturilor poate asigura un interval adecvat al vitezelor de perfuzare în cadrul dozelor recomandate de atosiban.

Dacă trebuie administrate intravenos simultan și alte medicamente, se poate utiliza aceeași canulă intravenoasă sau administrarea intravenoasă se poate face în alt loc. Aceasta permite controlul continuu și independent al vitezei de perfuzare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/852/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente, <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

OLANDA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă
atosiban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu 0,9 ml soluție conține 6,75 mg atosiban (sub formă de acetat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienților: manitol, acid clorhidric 1 M și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

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

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru uz intravenos.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONARI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se utiliza dacă sigiliul este afectat.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/852/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neîncluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. DIVERSE

EU/1/13/852/001

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
atosiban

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu 5 ml soluție conține 37,5 mg atosiban (sub formă de acetat).
Un ml soluție conține 7,5 mg atosiban.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienților: manitol, acid clorhidric 1 M și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon (7,5 mg/ml)

Asigură 0,75 mg/ml când este diluat conform recomandărilor.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONARI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se utiliza dacă sigiliul este afectat.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/852/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neîncluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat steril
atosiban
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml (7,5 mg/ml)

6. DIVERSE

EU/1/13/852/002

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă atosiban

Citiți cu atenție în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, moașei sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Atosiban SUN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atosiban SUN
3. Cum se administrează Atosiban SUN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Atosiban SUN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Atosiban SUN și pentru ce se utilizează

Atosiban SUN conține atosiban. Atosiban SUN poate fi utilizat pentru a întârzia nașterea prematură a copilului dumneavoastră. Atosiban SUN se administrează la femei adulte gravide, din săptămâna 24 până în săptămâna 33 de sarcină.

Atosiban SUN acționează făcând contracțiile uterine mai puțin intense. De asemenea, contracțiile uterine se răresc. Acționează astfel prin blocarea efectului unui hormon natural din corpul dumneavoastră numit oxitocină, care provoacă contracțiile uterine.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atosiban SUN

Nu utilizați Atosiban SUN

- Dacă sunteți alergică la atosiban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sarcina dumneavoastră este mai mică de 24 săptămâni.
- Dacă sarcina dumneavoastră este mai mare de 33 săptămâni.
- Dacă vi s-a rupt apa (ruptură prematură de membrane) și aveți cel puțin 30 de săptămâni de sarcină.
- Dacă fătul are o frecvență anormală a bătăilor inimii.
- Dacă prezentați sângerare din vagin și medicul dumneavoastră recomandă nașterea imediată a copilului dumneavoastră.
- Dacă aveți ceea ce se numește „preeclampsie severă” și medicul dumneavoastră recomandă nașterea imediată a copilului. Preeclampsie severă înseamnă tensiune arterială mare, retenție de lichide și/sau proteine prezente în urină.
- Dacă aveți ceea ce se numește „eclampsie”, similară preeclampsiei severe, dar prezentați și convulsii. Aceasta necesită nașterea imediată a copilului.
- Dacă fătul a murit.
- Dacă aveți sau sunteți suspectată de infecție uterină.

- Dacă placenta acoperă canalul de naștere.
- Dacă placenta este detașată.
- Dacă dumneavoastră sau fătul prezentați afecțiuni în condițiile cărora continuarea sarcinii prezintă riscuri.

Nu utilizați Atosiban SUN dacă sunteți în oricare dintre situațiile descrise mai sus. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN:

- Dacă credeți că vi s-a rupt apa (ruptură prematură de membrane).
- Dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor.
- Dacă aveți sarcină cu vârsta cuprinsă între 24 și 27 săptămâni.
- Dacă aveți sarcină multiplă.
- Dacă reapar contracțiile, tratamentul cu Atosiban SUN se poate repeta de cel mult trei ori.
- Dacă fătul este prea mic pentru vârsta sarcinii.
- După naștere, uterul dumneavoastră poate prezenta o capacitate mai redusă de a se contracta. Aceasta poate determina sângerare.
- Dacă sunteți gravidă cu mai mult de un copil și/sau luați medicamente care pot întârzia nașterea copilului dumneavoastră, cum sunt medicamentele administrate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Acestea pot crește riscul de edem pulmonar (acumulare de lichid în plămâni).

Dacă sunteți în oricare dintre situațiile descrise mai sus (sau nu sunteți sigură), discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN.

Copii și adolescenți

Atosiban SUN nu a fost studiat la adolescente gravide cu vârsta mai mică de 18 ani.

Atosiban SUN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, moașei sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă și alăptați un copil născut anterior, trebuie să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Atosiban SUN.

3. Cum se administrează Atosiban SUN

Atosiban SUN se va administra în spital, de către un medic, asistentă medicală sau moașă. Aceștia vor decide ce doză de medicament să vă administreze. De asemenea, aceștia se vor asigura că soluția este limpede și nu conține particule.

Atosiban SUN se administrează intravenos în trei etape:

- Injectia inițială intravenoasă de 6,75 mg în 0,9 ml se administrează lent într-o venă timp de peste un minut.
- Apoi, se administrează timp de 3 ore o perfuzie intravenoasă continuă cu doza de 18 mg/oră.
- Apoi, se administrează timp de cel mult 45 ore sau până când contracțiile uterine se opresc o altă perfuzie continuă cu doza de 6 mg/oră.

Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore.

Dacă reapar contracțiile, se pot începe alte cicluri de tratament cu Atosiban SUN. Tratamentul cu

Atosiban SUN se poate repeta de cel mult trei ori.

În timpul tratamentului cu Atosiban SUN, contracțiile dumneavoastră și ritmul bătăilor inimii fătului pot fi monitorizate.

Se recomandă cel mult trei tratamente ulterioare în timpul unei sarcini.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În general, reacțiile adverse observate la mamă sunt ușoare. Nu se cunosc reacții adverse asupra fătului și nou-născutului.

Pot să apară următoarele reacții adverse după administrarea acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Greață (senzație de rău).

Frecvente (pot să afecteze până la 1 pacient din 10)

- Durere de cap.
- Amețeli.
- Bufeuri.
- Vărsături.
- Bătăi rapide ale inimii.
- Tensiune arterială mică. Semnele pot include senzația de amețeală sau buimăceală.
- Reacție la locul injectării.
- Concentrație mare de zahăr în sânge.

Mai puțin frecvente (afectează până la 1 pacient din 100)

- Temperatură mare (febră).
- Dificultăți la adormire (insomnie).
- Mâncărimi.
- Erupții trecătoare pe piele.

Rare (pot să afecteze până la 1 pacient din 1000)

- După naștere, uterul dumneavoastră poate prezenta o capacitate mai redusă de a se contracta. Aceasta poate determina sângerare.
- Reacții alergice.

Este posibil să aveți dificultăți la respirație sau edem pulmonar (acumulare de lichid în plămâni), în special dacă sunteți gravidă cu mai mult de un copil și/sau dacă vi se administrează alte medicamente care pot întârzia nașterea copilului dumneavoastră, cum sunt medicamentele administrate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, moașei sau farmacistului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.**

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Atosiban SUN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP {LL/AAAA}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă, înainte de administrare, observați modificări de culoare sau particule în soluție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Atosiban SUN

- Substanța activă este atosiban.
- Un flacon de Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă conține acetat de atosiban echivalent cu 6,75 mg atosiban în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid clorhidric 1 M și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Atosiban SUN și conținutul ambalajului

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluție injectabilă este o soluție incoloră, limpede, fără particule. Un ambalaj conține un flacon cu 0,9 ml soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Εesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/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
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

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

Polska

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

România

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:
(Vezi și pct. 3)

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de utilizarea Atosiban SUN, soluția trebuie examinată pentru a vedea dacă este limpede și fără particule.

Atosiban SUN se administrează intravenos în trei etape:

- Injecția inițială intravenoasă cu doza de 6,75 mg în 0,9 ml se administrează lent într-o venă timp de peste un minut.
- O perfuzie intravenoasă continuă cu viteza de 24 ml/oră se administrează timp de 3 ore.
- O perfuzie continuă cu viteza de 8 ml/oră se administrează timp de cel mult 45 ore sau până când contracțiile uterine se opresc.

Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore. Dacă reapar contracțiile, se pot începe alte cicluri de tratament cu Atosiban SUN. Tratamentul se poate repeta de cel mult trei ori pe parcursul unei sarcini.

Prospect: Informații pentru utilizator

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă atosiban

Citiți cu atenție în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, moașei sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Atosiban SUN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atosiban SUN
3. Cum se administrează Atosiban SUN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Atosiban SUN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Atosiban SUN și pentru ce se utilizează

Atosiban SUN conține atosiban. Atosiban SUN poate fi utilizat pentru a întârzia nașterea prematură a copilului dumneavoastră. Atosiban SUN se administrează la femei adulte gravide, din săptămâna 24 până în săptămâna 33 de sarcină.

Atosiban SUN acționează făcând contracțiile uterine mai puțin intense. De asemenea, contracțiile uterine se răresc. Acționează astfel prin blocarea efectului unui hormon natural din corpul dumneavoastră numit oxitocină, care provoacă contracțiile uterine.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atosiban SUN

Nu utilizați Atosiban SUN

- Dacă sunteți alergică la atosiban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sarcina dumneavoastră este mai mică de 24 săptămâni.
- Dacă sarcina dumneavoastră este mai mare de 33 săptămâni.
- Dacă vi s-a rupt apa (ruptură prematură de membrane) și aveți cel puțin 30 de săptămâni de sarcină.
- Dacă fătul are o frecvență anormală a bătăilor inimii.
- Dacă prezentați sângerare din vagin și medicul dumneavoastră recomandă nașterea imediată a copilului dumneavoastră.
- Dacă aveți ceea ce se numește „preeclampsie severă” și medicul dumneavoastră recomandă nașterea imediată a copilului. Preeclampsie severă înseamnă tensiune arterială mare, retenție de lichide și/sau proteine prezente în urină.
- Dacă aveți ceea ce se numește „eclampsie”, similară preeclampsiei severe, dar prezentați și convulsii. Aceasta necesită nașterea imediată a copilului.
- Dacă fătul a murit.

- Dacă aveți sau sunteți suspectată de infecție uterină.
- Dacă placenta acoperă canalul de naștere.
- Dacă placenta este detașată.
- Dacă dumneavoastră sau fătul prezentați afecțiuni în condițiile cărora continuarea sarcinii prezintă riscuri.

Nu utilizați Atosiban SUN dacă sunteți în oricare dintre situațiile descrise mai sus. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN:

- Dacă credeți că vi s-a rupt apa (ruptură prematură de membrane).
- Dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor.
- Dacă aveți sarcină cu vârsta cuprinsă între 24 și 27 săptămâni.
- Dacă aveți sarcină multiplă.
- Dacă reapar contracțiile, tratamentul cu Atosiban SUN se poate repeta de cel mult trei ori.
- Dacă fătul este prea mic pentru vârsta sarcinii.
- După naștere, uterul dumneavoastră poate prezenta o capacitate mai redusă de a se contracta. Aceasta poate determina sângerare.
- Dacă sunteți gravidă cu mai mult de un copil și/sau luați medicamente care pot întârzia nașterea copilului dumneavoastră, cum sunt medicamentele administrate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Acestea pot crește riscul de edem pulmonar (acumulare de lichid în plămâni).

Dacă sunteți în oricare dintre situațiile descrise mai sus (sau nu sunteți sigură), discutați cu medicul, moașa sau farmacistul dumneavoastră înainte de a vi se administra Atosiban SUN.

Copii și adolescenți

Atosiban SUN nu a fost studiat la adolescente gravide cu vârsta mai mică de 18 ani.

Atosiban SUN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, moașei sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă și alăptați un copil născut anterior, trebuie să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Atosiban SUN.

3. Cum se administrează Atosiban SUN

Atosiban SUN se va administra în spital, de către un medic, asistentă medicală sau moașă. Aceștia vor decide ce doză de medicament să vă administreze. De asemenea, aceștia se vor asigura că soluția este limpede și nu conține particule.

Atosiban SUN se administrează intravenos în trei etape:

- Injecția inițială intravenoasă de 6,75 mg în 0,9 ml se administrează lent într-o venă timp de peste un minut.
- Apoi, se administrează timp de 3 ore o perfuzie intravenoasă continuă cu doza de 18 mg/oră.
- Apoi, se administrează timp de cel mult 45 ore sau până când contracțiile uterine se opresc o altă perfuzie continuă cu doza de 6 mg/oră.

Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore.

Dacă reapar contracțiile, se pot începe alte cicluri de tratament cu Atosiban SUN. Tratamentul cu Atosiban SUN se poate repeta de cel mult trei ori.

În timpul tratamentului cu Atosiban SUN, contracțiile dumneavoastră și ritmul bătăilor inimii fătului pot fi monitorizate.

Se recomandă cel mult trei tratamente ulterioare în timpul unei sarcini.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În general, reacțiile adverse observate la mamă sunt ușoare. Nu se cunosc reacții adverse asupra fătului și nou-născutului.

Pot să apară următoarele reacții adverse după administrarea acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Greață (senzație de rău).

Frecvente (pot să afecteze până la 1 pacient din 10)

- Durere de cap.
- Amețeli.
- Bufeuri.
- Vărsături.
- Bătăi rapide ale inimii.
- Tensiune arterială mică. Semnele pot include senzația de amețeală sau buimăceală.
- Reacție la locul injectării.
- Concentrație mare de zahăr în sânge.

Mai puțin frecvente (afectează până la 1 pacient din 100)

- Temperatură mare (febră).
- Dificultăți de la adormire (insomnie).
- Mâncărimi.
- Erupții trecătoare pe piele.

Rare (pot să afecteze până la 1 pacient din 1000)

- După naștere, uterul dumneavoastră poate prezenta o capacitate mai redusă de a se contracta. Aceasta poate determina sângerare.
- Reacții alergice.

Este posibil să aveți dificultăți de respirație sau edem pulmonar (acumulare de lichid în plămâni), în special dacă sunteți gravidă cu mai mult de un copil și/sau dacă vi se administrează alte medicamente care pot întârzia nașterea copilului dumneavoastră, cum sunt medicamentele administrate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, moașei sau farmacistului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Atosiban SUN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP {LL/AAAA}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Medicamentul diluat pentru administrare intravenoasă trebuie utilizat în 24 de ore de la preparare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă, înainte de administrare, observați modificări de culoare sau particule în soluție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Atosiban SUN

- Substanța activă este atosiban.
- Un flacon de Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acetat de atosiban echivalent cu 37,5 mg atosiban în 5 ml.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid clorhidric 1 M și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Atosiban SUN și conținutul ambalajului

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție incoloră, limpede, fără particule.

Un ambalaj conține un flacon cu 5 ml soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Εesti/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/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/

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

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna

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

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

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

France

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

Italia

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

Polska

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

România

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:
(Vezi și pct. 3)

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de utilizarea Atosiban SUN, soluția trebuie examinată pentru a vedea dacă este limpede și fără particule.

Atosiban SUN se administrează intravenos în trei etape:

- Injecția inițială intravenoasă cu doza de 6,75 mg în 0,9 ml se administrează lent într-o venă timp de peste un minut.
- O perfuzie intravenoasă continuă cu viteza de 24 ml/oră se administrează timp de 3 ore.
- O perfuzie continuă cu viteza de 8 ml/oră se administrează timp de cel mult 45 ore sau până când contracțiile uterine se opresc.

Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore. Dacă reapar contracțiile, se pot începe alte cicluri de tratament cu Atosiban SUN. Tratamentul se poate repeta de cel mult trei ori pe parcursul unei sarcini.

Pregătirea perfuziei intravenoase

Perfuzia intravenoasă se pregătește diluând Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție Ringer lactat sau soluție de glucoză 5% m/v. Aceasta se face prin extragerea a 10 ml soluție din punga de perfuzie de 100 ml și înlocuind volumul scos cu 10 ml Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă din două flacoane a câte 5 ml, pentru a obține o concentrație de 75 mg atosiban în 100 ml. Dacă se utilizează o pungă cu soluție perfuzabilă cu un alt volum, pentru prepararea perfuziei trebuie făcut un calcul proporțional.

Atosiban SUN nu trebuie amestecat cu alte medicamente în punga cu soluție perfuzabilă.