

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

1 ml roztworu zawiera 7,5 mg atozybanu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

pH: 4,0 do 5,0

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Atosiban EVER Pharma jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) produktu leczniczego Atosiban EVER Pharma, 6,75 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego tego produktu) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować infuzję dożylną. W przypadku utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania atosibanu, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i następującej po nim infuzji dożylnej:

| Faza | Sposób postępowania                                                                           | Szybkość infuzji         | Dawka atosibanu |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1    | 0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus)<br>wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty | nie dotyczy              | 6,75 mg         |
| 2    | 3 godzinna nasycająca infuzja dożylna                                                         | 24 ml/godz. (300 µg/min) | 54 mg           |
| 3    | Trwająca do 45 godzin<br>podtrzymująca infuzja dożylna                                        | 8 ml/godz. (100 µg/min)  | Do 270 mg       |

Ponawianie leczenia:

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atosibanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) produktu leczniczego Atosiban EVER Pharma, 6,75 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować infuzję dożylną produktu leczniczego Atosiban EVER Pharma, 37,5 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

*Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

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

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności atosibanu u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego Atosiban EVER Pharma nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- Wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni;
- Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30 tygodni,
- Zaburzenia tętna płodu;
- Przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu;
- Rzucałka lub ciężki stan przedrzucawkowy, wymagające porodu;
- Wewnątrzmaciczna śmierć płodu;
- Podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego;
- Łożysko przodujące;

- Przedwczesne oddzielenie się łożyska;
- Jakikolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne;
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna. Ponawianie leczenia produktem leczniczym Atosiban EVER Pharma jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2).

W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu produktu leczniczego Atosiban EVER Pharma zależy od oceny dojrzałości płodu.

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

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

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży. Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia atozybanem należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią. Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

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

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA      | Bardzo często | Często                           | Niezbyt często | Rzadko                          |
|---------------------------------------------|---------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego          |               |                                  |                | Reakcje alergiczne              |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania         |               | Hiperglikemia                    |                |                                 |
| Zaburzenia psychiczne                       |               |                                  | Bezsenna       |                                 |
| Zaburzenia układu nerwowego                 |               | Ból głowy, zawroty głowy         |                |                                 |
| Zaburzenia serca                            |               | Tachykardia                      |                |                                 |
| Zaburzenia naczyniowe                       |               | Niedociśnienie, uderzenia gorąca |                |                                 |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | Nudności      | Wymioty                          |                |                                 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        |               |                                  | Świąd, wysypka |                                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |               |                                  |                | Krwotok maciczny, atonia macicy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |               | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia  | Gorączka       |                                 |

#### Dane uzyskane po dopuszczeniu do obrotu

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6 % (n=201) i 47,7 % (n=163) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i  $\beta$ -agonistą (p=0,0004) nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od

rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco ( $p=0,0003$ ) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem ( $n=48$ , 14,2 %), niż w grupie kobiet leczonych  $\beta$ -agonistą ( $n=20$ , 5,8 %).

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas solny 1 M  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną przygotowanego roztworu przez 48 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej lub w lodówce, z dostępem lub bez dostępu do światła. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za okres i warunki przechowywania do czasu podania produktu pacjentowi odpowiada użytkownik i normalnie czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jedna fiolka zawiera 5 ml koncentratu, co odpowiada 37,5 mg atozybanu.

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z uszczelnieniem z PE i aluminium typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Jedno opakowanie zawiera 1 fiolkę o zawartości 5 ml.

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

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

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylniej:

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

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

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

Przygotowany roztwór do infuzji dożylniej jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.



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

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

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

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

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EVERValinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Austria

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23652

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.12.30  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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