

Sp. zn. sukls203140/2020

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atosiban AVMC 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 0,9 ml roztoku obsahuje atosibanum 6,75 mg (jako atosibani acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý roztok o pH 4,0 – 5,0 a osmolalitě 265-320 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Atosiban AVMC je indikován k oddálení hrozícího předčasného porodu u těhotných dospělých žen, které splňují následující podmínky:

- pravidelné kontrakce dělohy trvající aspoň 30 sekund a vyskytující se s frekvencí  $\geq 4$  za 30 minut
- dilatace cervixu v rozmezí 1 až 3 cm (0-3 cm u nullipar) a zkrácení čípku  $\geq 50$  %
- gestační věk od 24 do 33 ukončených týdnů
- normální tepová frekvence plodu

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Léčbu přípravkem Atosiban AVMC by měl zahájit a vést lékař se zkušenostmi s léčbou předčasného porodu.

Přípravek Atosiban AVMC se podává intravenózně ve 3 po sobě následujících krocích:

- iniciální bolusová dávka (6,75 mg) injekčního roztoku přípravku Atosiban AVMC 6,75 mg/0,9 ml,
- poté ihned následuje tříhodinová kontinuální infuze vysoké dávky (úvodní saturační infuze 300 mikrogramů/min) přípravku Atosiban AVMC 37,5 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok,
- dále následovaná infuzí nižší dávky přípravku Atosiban AVMC 37,5 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok (následná infuze 100 mikrogramů/min) s trváním až do 45 hodin.

Trvání léčby nemá přesáhnout 48 hodin. Celková aplikovaná dávka v průběhu jednoho plného cyklu léčby přípravkem Atosiban AVMC by pokud možno neměla překročit 330,75 mg atosibanu.

Intravenózní léčba aplikací iniciálního bolu by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy hrozícího předčasného porodu. Po aplikaci bolu pokračuje infuzní podání (viz Souhrn údajů o přípravku Atosiban AVMC 37,5 mg/5 ml, koncentrát pro infuzní roztok). V případě přetrvávání děložních kontrakcí během léčby přípravkem Atosiban AVMC je třeba zvážit možnosti alternativní léčby.

Následující tabulka ukazuje úplné schéma dávkování ve formě bolusové injekce následované infuzemi:

Krok	Režim	Rychlost infuze	Dávka atosibanu
1	Intravenózní bolus se injekčně podává v množství 0,9 ml za minutu	Neuplatňuje se	6,75 mg
2	3 hodinová úvodní intravenózní saturační infuze	24 ml/hodinu (300 µg/min)	54 mg
3	následná intravenózní infuze po dobu až 45 hodin	8 ml/ hodinu (100 µg/min)	až do 270 mg

### Opakování léčby:

V případě potřeby opakování léčby atosibanem by měla být léčba opět zahájena intravenózním bolem injekčního roztoku přípravku Atosiban AVMC 6,75 mg/0,9 ml, následovaným infuzí přípravku Atosiban AVMC 37,5 mg/5 ml, koncentrát pro infuzní roztok.

### Pacientky s poruchou funkce ledvin a jater

Dosud chybí zkušenosti s podáváním atosibanu pacientkám s poruchou funkce jater nebo ledvin. Zhoršení renálních funkcí pravděpodobně nebude důvodem k úpravě dávkování, neboť se močí vylučuje jen malé množství atosibanu. U pacientek s poruchou funkce jater je nutno používat atosiban s opatrností.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Atosiban AVMC u těhotných žen mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek Atosiban AVMC se nesmí použít v těchto případech:

- gestační věk <24 anebo >33 ukončených týdnů
- předčasné prasknutí vaku blan po 30. týdnu gestace
- abnormální tepová frekvence plodu
- předporodní děložní krvácení vyžadující okamžitý porod
- eklampsie a závažná pre-eklampsie vyžadující porod
- intrauterinní úmrtí plodu
- podezření na intrauterinní infekci plodu
- placenta praevia
- abruptio placentae
- jakýkoliv stav matky nebo plodu, u kterého by pokračování těhotenství představovalo nepřijatelné riziko
- hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při použití atosibanu v případech, kdy nelze vyloučit předčasné prasknutí vaku blan, je třeba důkladně zvážit prospěch oddálení porodu vůči možnému riziku chorioamnionitidy.

Dosud chybí zkušenosti s podáváním atosibanu pacientkám s poruchou funkce jater nebo ledvin. Zhoršení renálních funkcí pravděpodobně nebude důvodem k úpravě dávkování, neboť se močí vylučuje jen malé množství atosibanu. U pacientek s poruchou funkce jater je nutno používat atosiban s opatrností (viz bod 4.2 a 5.2).

Vzhledem k nízkému počtu léčených pacientek existují pouze omezené klinické zkušenosti s použitím atosibanu u vícečetné gravidity a v gestačním věku mezi 24. a 27. týdnem. Přínos atosibanu je proto pro tyto pacientky nejistý.

Opakování léčby přípravkem Atosiban AVMC je možné, ale klinické zkušenosti s vícečetným opakováním léčby (do 3 opakování) jsou omezené (viz bod 4.2).

V případě intrauterinní růstové retardace plodu závisí rozhodnutí o pokračování nebo opakování léčby přípravkem Atosiban AVMC na zhodnocení zralosti plodu.

Během podávání atosibanu a v případě přetrvávajících děložních kontrakcí je třeba zvážit vhodnost monitorace děložních kontrakcí a tepové frekvence plodu.

Jako antagonistu oxytocinu může atosiban teoreticky podporovat relaxaci dělohy a poporodní krvácení. Z tohoto důvodu je vhodné monitorovat ztrátu krve rodičky po porodu. V průběhu klinických studií však nebyla neadekvátní poporodní kontrakce dělohy pozorována.

Mnohočetné těhotenství a léčivé přípravky s tokolytickými účinky jako blokátory kalciových kanálů a betamimetika jsou známy tím, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem plicního edému. Proto by měl být atosiban v případě mnohočetného těhotenství a/nebo při současném podání dalších léčivých přípravků s tokolytickými účinky užíván s opatrností (viz bod 4.8).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Je nepravděpodobné, že by se atosiban podílel na interakcích mezi dvěma léky zprostředkovaných cytochromem P450, protože výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že atosiban není substrátem pro systém cytochromu P450 a nepůsobí jako inhibitor enzymů cytochromu P450 metabolizujících léčivou látku.

Studie interakcí s použitím labetalolu a betametasonu byly provedeny u zdravých dobrovolnic. Mezi atosibanem a betametasonem popř. labetalolem nebyla zjištěna žádná klinicky relevantní interakce.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

Atosiban je možno aplikovat jen v případě, že hrozící předčasný porod byl diagnostikovaný mezi ukončeným 24. a 33. gestačním týdnem.

##### **Kojení**

Jestliže během těhotenství žena dosud kojí své předchozí dítě, je nutno při léčbě přípravkem Atosiban AVMC kojení ukončit, protože oxytocin uvolňovaný při kojení může zvětšit děložní kontraktilitu a tak působit proti účinkům tokolytické léčby.

Při klinických studiích s atosibanem nebyl pozorovaný žádný vliv na kojení. Byl zjištěn průnik malého množství atosibanu z plazmy do mléka kojících žen.

##### **Fertilita**

Studie embryu – fetální toxicity nezjistily žádný toxický efekt atosibanu. Nebyly prováděny žádné studie týkající se fertility a časného embryonálního vývoje (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky atosibanu byly popsány u matek, které se zúčastnily klinických studií s atosibanem. Pozorované nežádoucí účinky byly zaznamenány u 48% pacientek léčených atosibanem během klinických studií. Nežádoucí účinky přitom pozorované byly většinou mírného rázu. U matek byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem pocit na zvracení (14%).

U novorozenců neodhalily klinické studie žádné specifické nežádoucí účinky atosibanu. Nežádoucí příhody u kojenců měly normální variabilitu a jejich incidence byla srovnatelná s incidencí nežádoucích příhod při použití placeba nebo léku ze skupiny betamimetik.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících pravidel: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ). V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí klesající závažnosti.

MedDRA systémová orgánová třída (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Alergická reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Hyperglykémie		
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Nespavost	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy, závratě		
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie		
<i>Cévní poruchy</i>		Hypotenze, návaly horka		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nevolnost	Zvracení		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			Svědění, vyrážka	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				Děložní krvácení, atonie dělohy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Místní reakce na injekci	pyrexie	

#### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Respirační příhody jako dyspnoe a plicní edém byly hlášeny po uvedení přípravku na trh zejména v souvislosti se současným podáním dalších léčivých přípravků s tokolytickými účinky jako jsou blokátory kalciových kanálů a betamimetika, anebo v souvislosti s mnohočetným těhotenstvím.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### 4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování atosibanem, bez specifických známek či symptomů. Není známá žádná specifická léčba v případě předávkování.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná gynekologika, ATC kód: G02CX01

Přípravek Atosiban AVMC obsahuje atosibanum (INN), syntetický peptid ([Mpa1,D-Tyr(Et)2,Thr4,Orn8]-oxytocin), který je kompetitivním antagonistou lidského oxytocinu na receptorové úrovni. U potkanů a morčat byla prokázána vazba na oxytocinové receptory, snížení frekvence kontrakcí a tonu svaloviny dělohy, výsledkem čehož bylo potlačení děložních kontrakcí. Rovněž byla prokázána vazba na receptory vazopresinu, čímž docházelo k inhibici efektu vazopresinu. U zvířat nevykazoval atosiban žádné účinky na kardiovaskulární systém.

Při předčasném porodu u lidí atosiban v doporučených dávkách antagonistoval kontrakce dělohy a navozoval její nečinnost. Začátek relaxace dělohy po podání atosibanu je rychlý, děložní kontrakce se významně zmírní v průběhu 10 minut a děložní nečinnost ( $\leq 4$  kontrakce za hodinu) přetrvává po dobu 12 hodin.

Klinické studie fáze III. (CAP-001) zahrnují údaje od 742 žen, u kterých byl diagnostikován hrozící předčasný porod mezi 23.- 33. týdnem gestace a které z tohoto důvodu dostávaly buď atosiban (v dávkování, které je uvedené v tomto dokumentu) nebo lék ze skupiny  $\beta$ -agonistů (dávkově titrovaný).

Primární cílový parametr: primárním kritériem účinnosti v uvedených studiích bylo procento žen, u kterých nedošlo k porodu a které přitom nevyžadovaly alternativní způsob tokolýzy v následujících 7 dnech po zahájení léčby. Údaje ukazují, že 59,6% (n=201) žen léčených atosibanem a 47,7% (n=163) žen léčených  $\beta$ -agonistou (p=0,0004) neporodilo a nevyžadovalo alternativní způsob tokolýzy v následujících 7 dnech po zahájení léčby. Většina selhání léčby ve studiích CAP-001 byla způsobená špatnou snášenlivostí léčby. Selhání léčby způsobené nedostatečnou účinností bylo signifikantně (p=0,0003) častější u atosibanu (n=48, 14,2%) než v případech  $\beta$ -agonistou léčených žen (n=20, 5,8%).

Ve studiích CAP-001 zjištěná pravděpodobnost, že žena neporodí a zároveň nevyžaduje alternativní způsob tokolýzy v následujících 7 dnech po zahájení léčby, byla podobná pro atosibanem i beta-mimetikem léčené ženy v gestačním věku 24-28 týdnů. Tento nálezn je však založený na velmi malém vzorku pacientek (n=129 pacientek).

Sekundární cílový parametr: sekundárním kritériem účinnosti bylo procento žen, které neporodily do 48 hodin po zahájení léčby. V tomto parametru nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi skupinou žen léčených atosibanem a skupinou žen léčených beta-mimetikem.

Průměrný (SD) gestační věk v době porodu byl stejný ve skupině atosibanu 35,6 (3,9) týdnů i ve skupině beta-mimetika 35,3 (4,2) týdnů (p=0,37). Počet novorozenců přijatých na novorozeneckou jednotku intenzivní péče byl též podobný pro obě skupiny (přibližně 30%). Stejně byla podobná délka pobytu na jednotce intenzivní péče i počet novorozenců na ventilační terapii. Průměrná (SD) porodní hmotnost byla 2491 (813) gramů v atosibanové skupině a 2461 (831) gramů ve skupině léčené  $\beta$ -agonistou (p=0,58).

Nebyl zjištěn rozdíl mezi stavem plodu ani matky na konci studií v obou skupinách, ovšem klinické studie neměly dostatečnou sílu, aby mohly případný rozdíl vyloučit.

Z celkového počtu 361 žen, které byly léčeny atosibanem ve studiích fáze III byla u 73 léčba opakovaná minimálně 1krát, u 8 žen minimálně 2krát a u 2 žen byla léčba opakovaná 3krát (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost atosibanu nebyla u žen s dobou těhotenství kratší než 24 dokončených týdnů potvrzena kontrolovanými randomizovanými studiemi, léčba této skupiny pacientů atosibanem se nedoporučuje (viz bod 4.3).

Ve studii, kde bylo podáváno placebo, činila fetální/dětská úmrtnost 5/295 (1,7%) ve skupině placebo a 15/288 (5,2%) ve skupině atosiban, z čehož ke dvěma úmrtím došlo v pátém a osmém měsíci věku dítěte. K 11 z 15 úmrtí ve skupině atosiban došlo u těhotných žen s dobou těhotenství 20 až 24 týdnů, i když v této podskupině bylo rozložení pacientek nerovnoměrné (19 žen bralo atosiban, 4 placebo). U žen s dobou těhotenství delší než 24 týdnů nenastal žádný rozdíl v úmrtnosti (1,7% ve skupině placebo a 1,5% v skupině atosiban).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých netěhotných subjektů, které dostávaly infuze atosibanu (10 až 300 mikrogramů/min po dobu 12 hodin) se plazmatické koncentrace v ustáleném stavu zvyšovaly úměrně v závislosti na dávce. Clearance, distribuční objem a poločas byly nezávislé na podané dávce.

U žen s hrozícím předčasným porodem léčených infuzemi atosibanu (300 mikrogramů/min po dobu 6 až 12 hodin), bylo dosaženo ustálené plazmatické koncentrace do 1 hodiny po zahájení infuze (průměr  $442 \pm 73$  ng/ml, rozsah od 298 do 533 ng/ml).

Po ukončení infuze došlo k rychlému poklesu plazmatické koncentrace atosibanu s iniciálním poločasem ( $t_{0.5}$ )  $0,21 \pm 0,01$  hodiny a terminálním poločasem ( $t_{\beta}$ )  $1,7 \pm 0,3$  hodiny. Průměrná hodnota clearance byla  $41,8 \pm 8,2$  litrů/h. Průměrný distribuční objem byl  $18,3 \pm 6,8$  litrů.

Vazba atosibanu na plazmatické bílkoviny u těhotných žen se pohybovala od 46 do 48%. Není známo, zda je významný rozdíl mezi volnou frakcí atosibanu v děložním a fetálním kompartmentu. Atosiban neproniká do červených krvinek.

Atosiban prochází placentou. Po infuzi atosibanu 300 µg/min u zdravých těhotných žen v době porodu byl poměr fetální a mateřské plazmatické koncentrace atosibanu 0,12.

U lidí byly identifikovány 2 metabolity atosibanu v plazmě a moči. Poměr koncentrace hlavního metabolitu M1 (des-(Orn8, Gly-NH29)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-oxytocin) ke koncentraci atosibanu v plazmě byl 1,4 v druhé hodině infuze a 2,8 na konci podané infuze. Není známo, zda se M1 kumuluje v tělesných tkáních. Atosiban v moči byl zjištěný jen v malých množstvích, jeho koncentrace v moči byla asi padesátkrát nižší než koncentrace M1. Poměr atosibanu vyloučeného stolicí není známý. Hlavní metabolit M1 je přibližně 10krát slabší než atosiban při inhibici oxytocinem indukovaných děložních kontrakcí *in vitro*. Metabolit M1 se vylučuje do mateřského mléka (viz bod 4.6).

Dosud chybí zkušenosti s podáváním atosibanu pacientkám se sníženou funkcí jater nebo ledvin. Zhoršení renálních funkcí pravděpodobně nebude důvodem k úpravě dávkování, neboť se močí vylučuje jen malé množství atosibanu. U pacientek se zhoršenou funkcí jater je nutno používat atosiban s opatrností (viz bod 4.2 a 4.4).

Není známo, zda atosiban inhibuje izoformy jaterního cytochromu P450 u lidí (viz bod 4.5).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Během 2-týdenních i.v. studií toxicity (u potkanů a psů) v dávkách přibližně 10-krát vyšších než je terapeutická dávka u lidí, ani během 3-měsíčních studií toxicity u potkanů a psů (do 20 mg/kg/den s.c.) nebyly pozorovány žádné systémové toxické účinky. Nejvyšší subkutánně podaná dávka atosibanu, která nezpůsobovala žádné nežádoucí účinky, byla přibližně 2krát vyšší než terapeutická dávka u lidí.

Nebyly prováděny žádné studie týkající se fertility a časného embryonálního vývoje. Studie reprodukční toxicity s dávkováním od oplodnění až do pozdního stadia těhotenství neukázaly žádný vliv na matky a plody. Expozice plodů potkanů byla přibližně 4krát vyšší než expozice, které je vystavený lidský plod během intravenózní infuze u žen. Studie na zvířatech ukázaly inhibici laktace, tak, jak ji lze očekávat od inhibitora účinku oxytocinu.

Atosiban nebyl ani onkogenní ani mutagenní při *in vitro* a *in vivo* testech.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po otevření injekční lahvičky musí být přípravek okamžitě použit.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,9 ml injekčního roztoku.

2ml bezbarvá skleněná injekční lahvička (třída I) uzavřená šedou bromobutylovou pryžovou zátkou s fluoropolymerovým potahem a hliníkovým odtrhovacím víčkem s plastovým krytem.

Obsah balení: 1 injekční lahvička

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před použitím je třeba injekční lahvičky opticky zkontrolovat, zda neobsahují volné částice, nebo zda roztok nezměnil barvu.

Příprava iniciální intravenózní injekce:

Odeberte 0,9 ml z 0,9ml lahvičky přípravku Atosiban AVMC 6,75 mg/0,9 ml, injekční roztok, a aplikujte pomalu jako intravenózní bolus po dobu jedné minuty, na porodnické jednotce za příslušného lékařského dohledu. Přípravek Atosiban AVMC 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok musí být po otevření lahvičky okamžitě použit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po otevření lahvičky musí být přípravek použit okamžitě.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 - Kunratice, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

34/289/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 7. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 8. 2020