

Sp. zn. sukls303518/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atosiban EVER Pharma 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 bez částic.

pH: 4,0 až 5,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Atosiban EVER Pharma je indikován k oddálení hrozícího předčasného porodu u těhotných dospělých žen s:

- pravidelnými kontrakcemi dělohy trvajících nejméně 30 vteřin a vyskytujícími se s frekvencí ≥ 4 za 30 minut
- dilatací cervixu v rozmezí 1 až 3 cm (0-3 cm u prvorodiček) a zkrácení čípku ≥ 50 %
- gestačním věkem od 24 do 33 ukončených týdnů
- normální tepovou frekvencí plodu

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu přípravkem Atosiban EVER Pharma má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou předčasného porodu.

Atosiban EVER Pharma se podává intravenózně postupně ve třech fázích: úvodní bolusová dávka (6,75 mg) podaná jako Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok, po které ihned následuje tříhodinová kontinuální infuze vysoké dávky (úvodní saturační infuze 300 mikrogramů/min) přípravku Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát pro infuzní roztok, následovaná infuzí nižší dávky přípravku Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát pro infuzní roztok (rychlost infuze 100 mikrogramů/min) po dobu až 45 hodin. Trvání léčby nemá překročit 48 hodin. Celková dávka podaná během jednoho plného cyklu léčby přípravkem Atosiban EVER Pharma by pokud možno neměla překročit 330,75 mg atosibanu.

Intravenózní léčba podáním úvodního injekčního bolusu má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy hrozícího předčasného porodu. Jakmile byl bolus podán, pokračujte infuzí (Viz Souhrn údajů o přípravku Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml a Atosiban EVER Pharma 75 mg/10 ml koncentrát pro infuzní roztok). V případě přetrvávání děložních kontrakcí během léčby přípravkem Atosiban EVER Pharma je třeba zvážit možnosti alternativní léčby.

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

Krok	Režim	Rychlost infuze	Dávka atosibanu
1	Intravenózní bolus 0,9 ml injekce podávaná po dobu 1 minuty	Neuplatňuje se	6,75 mg
2	3hodinová 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 má být léčba opět zahájena intravenózní bolusovou injekcí přípravku Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok následovanou infuzí přípravku Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát pro infuzní roztok.

Pacientky s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nejsou zkušenosti s léčbou atosibanem u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin. Porucha funkce ledvin pravděpodobně nebude vyžadovat úpravu dávky, protože jen malé množství atosibanu je vylučováno močí. U pacientek s poruchou funkce jater je nutno používat atosiban s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Atosiban EVER Pharma u těhotných žen ve věku do 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

Atosiban EVER Pharma se nesmí použít v těchto případech:

- Gestační věk do 24 nebo nad 33 ukončených týdnů
- Předčasná ruptura plodových obalů po 30. týdnu gestace
- Abnormální tepová frekvence plodu
- Předporodní děložní krvácení vyžadující okamžitý porod
- Eklampsie a závažná preeklampsie vyžadující porod
- Intrauterinní úmrtí plodu
- Podezření na intrauterinní infekci
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Jakýkoli jiný stav matky nebo plodu, u kterého pokračování těhotenství představuje riziko
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při použití atosibanu u pacientek, u nichž nelze vyloučit předčasnou rupturu plodových obalů, je nutno zvážit přínos oddálení porodu oproti možnému riziku chorioamnionitidy.

Nejsou zkušenosti s léčbou atosibanem u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin. Porucha funkce ledvin pravděpodobně nebude vyžadovat úpravu dávky, protože jen malé množství atosibanu je vylučováno močí. U pacientek s poruchou funkce jater je nutno používat atosiban s opatrností. (viz body 4.2 a 5.2).

Existují pouze omezené klinické zkušenosti s použitím atosibanu u vícečetné gravidity nebo v gestačním věku mezi 24. a 27. týdnem, vzhledem k nízkému počtu léčených pacientek. Přínos atosibanu v těchto podskupinách je proto nejistý.

Opakování léčby přípravkem Atosiban EVER Pharma 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 EVER Pharma na zhodnocení zralosti plodu.

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

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

Je známo, že vícečetné těhotenství a léčivé přípravky s tokolytickými účinky, jako jsou blokátory kalciových kanálů a betamimetika, jsou spojeny se zvýšeným rizikem plicního edému. Proto má být atosiban v případě vícečetného 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 je atosiban zapojen v interakcích mezi léky zprostředkovanými cytochromem P450, protože zkoumání provedená *in vitro* ukázala, 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 nebo labetalolem, nebyla zjištěna žádná klinicky relevantní interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Atosiban je možno podávat pouze v případě, že hrozící předčasný porod byl diagnostikován mezi ukončeným 24. a 33. gestačním týdnem.

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

V klinických studiích s atosibanem nebyl pozorován žádný vliv na kojení. Bylo zjištěno, že malá množství atosibanu přecházejí z plazmy do mléka kojících žen.

Studie embryofetální toxicity neprokázaly toxické účinky atosibanu. Nebyly provedeny 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

Možné nežádoucí účinky atosibanu byly popsány u matek během použití atosibanu v klinických studiích. Během klinických studií zaznamenalo nežádoucí účinky celkem 48 % pacientek léčených atosibanem. Pozorované nežádoucí účinky byly většinou mírné závažnosti. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u matek je nauzea (14 %).

U novorozenců neodhalily klinické studie žádné specifické nežádoucí účinky atosibanu. Nežádoucí účinky u kojenců měly normální rozsah variability a jejich incidence byla porovnatelná s incidencí ve skupinách užívajících jak placebo tak i betamimetika.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definovaná 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 četností jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů MedDRA (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperglykémie		
Psychiatrické poruchy			Nespavost	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě		
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Cévní poruchy		Hypotenze, návaly horka		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Svědění, vyrážka	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Děložní krvácení, atonie dělohy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Místní reakce na injekci	Pyrexie	

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny respirační příhody jako dyspnoe a plicní edém, zejména v souvislosti se současným podáním dalších léčivých přípravků s tokolytickými účinky, jako jsou blokátory kalciových kanálů a betamimetika, anebo v souvislosti s vícečetným 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: 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

Atosiban EVER Pharma obsahuje atosibanum (INN), syntetický peptid ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -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, vedoucí k potlačení děložních kontrakcí. Rovněž byla prokázána vazba atosibanu na receptory vazopresinu, čímž docházelo k inhibici efektu vazopresinu. U zvířat nevykazoval atosiban žádné účinky na kardiovaskulární systém.

Při předčasném porodu u člověka atosiban v doporučených dávkách antagonizuje kontrakce dělohy a navozuje její nečinnost. Začátek relaxace dělohy po podání atosibanu je rychlý, děložní kontrakce se významně zmírní v průběhu 10 minut a děložní nečinnost (≤ 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. až 33. týdnem gestace a které byly randomizovány k užívání buď atosibanu (ve schématu uvedeném v tomto dokumentu) nebo léku ze skupiny β -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 β -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 způsobena špatnou snášenlivostí léčby. Selhání léčby způsobené nedostatečnou účinností bylo signifikantně ($p=0,0003$) častější u atosibanu ($n=48$; 14,2 %) než v případě β -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 až 28 týdnů. Tento nálezn je však založen na velmi malém vzorku ($n=129$ pacientek).

Sekundární cílové parametry:

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 betamimetikem.

Průměrný (SD) gestační věk v době porodu byl stejný v obou skupinách: 35,6 (3,9) týdnů ve skupině atosibanu a 35,3 (4,2) týdnů ve skupině β -agonisty ($p=0,37$). Počet novorozenců přijatých na novorozeneckou jednotku intenzivní péče byl v obou léčených skupinách podobný (přibližně 30 %), stejně tak jako délka pobytu a ventilační terapie. Průměrná (SD) porodní hmotnost byla 2491 (813) gramů ve skupině užívající atosiban a 2461 (831) gramů ve skupině užívající β -agonistu ($p=0,58$).

Nebyl zjištěn rozdíl mezi stavem plodu ani matky na konci studií mezi skupinami užívajícími atosiban resp. β -agonistu, nicméně klinické studie neměly dostatečnou sílu, aby mohly případný rozdíl vyloučit.

Z 361 žen, které dostávaly léčbu atosibanem ve studiích fáze III, byla u 73 léčba opakována nejméně 1krát, u 8 žen nejméně 2krát a u 2 žen 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 pacientek atosibanem se nedoporučuje (viz bod 4.3).

V placebem kontrolované studii činila fetální/dětská úmrtnost 5/295 (1,7 %) ve skupině užívající placebo a 15/288 (5,2 %) ve skupině užívající atosiban, z čehož ke dvěma úmrtím došlo v pátém a

osmém měsíci věku dítěte. 11 z 15 úmrtí ve skupině užívající atosiban se objevilo u těhotných žen s gestačním věkem 20 až 24 týdnů, i když v této podskupině bylo rozložení pacientek nerovnoměrné (19 ve skupině užívající atosiban, 4 ve skupině užívající placebo). U žen s dobou těhotenství delší než 24 týdnů nebyl žádný rozdíl v úmrtnosti (1,7 % ve skupině užívající placebo a 1,5 % ve skupině užívající atosiban).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých netěhotných žen, které dostávaly infuze atosibanu (10 až 300 mikrogramů/min po dobu 12 hodin) se plazmatické koncentrace v ustáleném stavu zvyšovaly přímo úměrně k 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 ± 73 ng/ml, rozsah od 298 do 533 ng/ml).

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

Vazba atosibanu na plazmatické bílkoviny u těhotných žen je 46 až 48%. Není známo, zda se významně liší volná frakce atosibanu v děložním a fetálním kompartmentu. Atosiban neproniká do červených krvinek.

Atosiban prochází placentou. Po infuzi atosibanu 300 mikrogramů/min u zdravých těhotných žen v době porodu byl poměr plazmatických koncentrací atosibanu u plodu/matky 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 ve druhé hodině infuze a 2,8 na konci podané infuze. Není známo, jestli se M1 kumuluje ve tkáních.

Atosiban byl v moči zjištěn jen v malých množstvích, jeho koncentrace v moči je přibližně 50krát nižší než koncentrace M1. Podíl atosibanu vyloučeného stolicí není znám. 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).

Nejsou zkušenosti s léčbou atosibanem u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin. Porucha funkce ledvin pravděpodobně nebude vyžadovat úpravu dávky, protože jen malé množství atosibanu je vylučováno močí. U pacientek s poruchou funkce jater je nutno používat atosiban s opatrností. (viz body 4.2 a 4.4).

Je nepravděpodobné, že by atosiban inhiboval izoformy jaterního cytochromu P450 u lidí (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nebyly prováděny žádné studie fertility a časného embryonálního vývoje. Studie reprodukční toxicity a podávání od implantace až do pozdního stadia těhotenství neprokázaly žádný vliv na matky a plody. Expozice plodů potkanů byla přibližně 4krát vyšší než expozice, které je vystaven lidský plod během

intravenózní infuze u žen. Studie na zvířatech prokázaly inhibici laktace, kterou lze u inhibitoru účinku oxytocinu očekávat.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina chlorovodíková 1mol/l (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro 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

2 roky

Po otevření lahvičky musí být přípravek okamžitě použit .

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna lahvička injekčního roztoku obsahuje 0,9 ml roztoku, což odpovídá 6,75 mg atosibanu.
Skleněná bezbarvá injekční lahvička (2 ml, třída I) uzavřená šedou bromobutylovou pryžovou zátkou, typ I, a flip-off odtrhovacím uzávěrem z polypropylenu a hliníku.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku 0,9 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je nutné injekční lahvičky vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo roztok nezměnil barvu.

Příprava úvodní intravenózní injekce:

Z 0,9ml injekční lahvičky přípravku Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok odeberte 0,9 ml roztoku a aplikujte pomalu jako intravenózní bolus po dobu 1 minuty za odpovídajícího lékařského dohledu na porodnické jednotce. Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekční roztok musí být okamžitě použit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER-Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/408/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 8. 2021